

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУНАФИНА Татьяна Викторовна

**ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ
ФИЗИЧЕСКИМ ТРЕНИРОВКАМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН, доктор медицинских
наук, профессор
Чучалин Александр Григорьевич

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Актуальность изучения хронической обструктивной болезни легких.....	10
1.2. Системные проявления при хронической обструктивной болезни легких.....	11
1.2.1. Снижение нутритивного статуса. Кахексия	12
1.2.2. Дисфункция скелетной мускулатуры	14
1.3. Одышка как основной симптом при хронической обструктивной болезни легких	17
1.3.1. «Язык» и степень выраженности одышки	18
1.4. Оценка толерантности к физическим усилиям и состояние скелетной мускулатуры	19
1.5. Легочная реабилитация	21
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	26
2.1. Исследуемая группа	26
2.2. Дизайн исследования	28
2.3. Методы исследования.....	29
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	35
1.1. Общая характеристика группы	35
3.2. Влияние электромиостимуляции на качество жизни	43
3.3. Влияние электромиостимуляции на показатели газового состава.....	45
3.4. Влияние электромиостимуляции на двигательную активность и состояние четырёхглавой мышцы бедра.....	46
3.5. Изучение корреляционных связей между клинико-функциональными проявлениями болезни и данными электромиографии	48
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
Выводы.....	78
Практические рекомендации.....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	82

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность изучения проблем, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), обусловлена сохраняющейся в настоящее время широкой распространённостью заболевания, высоким процентом инвалидизации больных, 4-м местом в структуре смертности, согласно Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017.

ХОБЛ характеризуется прогрессирующим течением с развитием дыхательной недостаточности на поздних стадиях заболевания. Частота обострения 2 и более в год регистрируется у 16,9% больных (D. Price с соавт, 2014). При этом доля пациентов, имеющих тяжелое обострение, составляет от 11 до 15% (Stanford R.H., 2018). Подавляющее большинство пациентов с тяжелым течением ХОБЛ нуждаются в кислородотерапии (Martinez F.J., 2006). Крайне тяжелое течение ХОБЛ, при котором объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) составляет менее 30%, либо менее 50% сочетающийся с дыхательной недостаточностью, встречается у 6,1% пациентов (Овчаренко С.И., 2011).

Одним из ведущим патогенетических механизмов является развитие гипоксии, гиперкапнии, тканевого и системного ацидоза, что приводит к нарушению структуры и функции скелетной мускулатуры, снижению толерантности к физическим нагрузкам.

Больные с тяжелой формой ХОБЛ прекращают выполнять нагрузки не только из-за усиления одышки, но также вследствие утомления мышц ног в результате развития дисфункции скелетной мускулатуры. Дисфункция скелетной мускулатуры характеризуется функциональными изменениями (снижение силы и выносливости мышц, изменение активности ферментных систем) и анатомическими (атрофия мышечного волокна, нарушение соотношения миофибрилл) изменениями, которые приводят к снижению физической работоспособности (Авдеев С.Н., 2006).

Наиболее выражена дисфункция скелетных мышц при обострении ХОБЛ. Основными причинами этого может быть дисбаланс питания, прием системных глюкокортикостероидов, отсутствие физической активности (гиподинамия), системное воспаление и окислительный стресс (Abdellaoui A., 2011). Слабость и атрофия четырехглавой мышцы бедра считаются наиболее неблагоприятными прогностическими факторами и приводят к повышению смертности у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (Barreiro E., 2016).

В рекомендациях Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017 уделяется большое внимание нефармакологическим методам лечения ХОБЛ – программам легочной реабилитации (ПЛР), которые включают индивидуальное или групповое обучение пациентов, рекомендации по прекращению курения и соблюдению диеты, физические тренировки.

Таким образом, в лечении пациентов с тяжелой формой ХОБЛ одно из ведущих мест отводится физической тренировке и легочной реабилитации. При этом приверженность к выполнению стандартных программ легочной реабилитации у пациентов с тяжелой ХОБЛ снижена из-за выраженной дыхательной недостаточности и нарастающей общей слабости (Мухарлямов Ф.Ю., 2013).

Альтернативным методом может стать электростимуляция мышц нижних конечностей, которая не вызывает усиления одышки, приводит к увеличению мышечной работы, выполняемой пациентами с тяжелой ХОБЛ (Rong-Chang C, 2016).

Степень разработанности темы

Системные эффекты ХОБЛ, а также методы легочной реабилитации в настоящее время широко изучаются.

Установлена эффективность применения электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра в течение четырех-шести недель у пациентов с ХОБЛ вне обострения. Эффективность метода оценивалась по улучшению качества жизни и изменению структуры мышечного волокна (Abdellaoui A., 2011).

Работы российских исследователей (Айсанов З.Р., 1988, Караилов А.И., 1994), в основном, посвящены изучению эффективности электростимуляции респираторных мышц при лечении ХОБЛ.

Метод электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра с целью реабилитации в РФ изучен недостаточно. Исследований, посвященных краткосрочной стимуляции в период обострения, не найдено.

Цель исследования

Оценить эффективность краткосрочного воздействия электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра на двигательную активность с целью оптимизации программ легочной реабилитации у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ.

Задачи исследования

1. Изучить влияние электромиостимуляции на показатели качества жизни у пациентов с обострением ХОБЛ.
2. Показать влияние электромиостимуляции на клинико-лабораторные показатели в изучаемой когорте пациентов.
3. Оценить эффективность электромиостимуляции в отношении состояния четырехглавой мышцы бедра.
4. Оценить наличие корреляционных связей между клинико-функциональными проявлениями болезни и данными электромиографии.
5. Оценить целесообразность применения электромиостимуляции как одной из программ легочной реабилитации.

Научная новизна результатов исследования

Впервые:

- проведена поверхностная электромиография для оценки состояния четырехглавой мышцы бедра у пациентов с ХОБЛ;

- использовался шагомер для оценки двигательной активности пациентов с ХОБЛ, не способных выполнить тест с шестиминутной ходьбой;
- выполнена краткосрочная электростимуляция четырехглавой мышцы бедра у пациентов с тяжелой ХОБЛ;
- оценена эффективность влияния электромиостимуляции на показатели качества жизни у пациентов с обострением ХОБЛ;
- изучено влияние электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра на показатели газообмена у пациентов с тяжелой ХОБЛ;
- оценена эффективность электромиостимуляции в отношении двигательной активности пациентов с тяжелой ХОБЛ.
- проанализировано наличие корреляционных связей между клиническими проявлениями болезни и данными электромиографии у пациентов с ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Электромиостимуляция нижних конечностей, а именно четырехглавой мышцы бедра, позволяет начать программы лёгочной реабилитации в максимально ранние сроки даже у крайне детренированных пациентов, а также пациентов в стационаре в период обострения ХОБЛ с выраженной дыхательной недостаточностью, которая не позволяет осуществлять выполнение традиционных физических тренировок.

Методология и методы исследования

Перед включением в исследование было обследовано 85 пациентов. Критерии исключения были зафиксированы у 49 пациентов. В исследование включено 36 пациентов (мужчин – 31, женщин – 5). У всех пациентов установлен диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD. Дизайн исследования: открытое проспективное когортное рандомизированное сравнительное исследование. У пациентов оценивалось качество жизни и степень одышки по вопросам CAT и mMRC, шкале Borg, клинико-лабораторные данные и параметры электромиографии, а также количество пройденных пациентом шагов

по шагомеру, так как пациенты не могли выполнить тест с шестиминутной ходьбой. В последующем пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 сопоставимые группы методом закрытых конвертов. Пациентам основной (экспериментальной) группы проводилась электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра аппаратом Comrex в течение 10 дней, с использованием двух режимов поочередно (силовой режим и режим-укрепление). На 10-е сутки оценивались данные вопросников, клинико-лабораторных исследований, электромиографии и количество пройденных шагов по шагомеру в течение 6 часов бодрствования. Статистический анализ проводился с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v.10.0». Использовались непараметрические методы описательной статистики: рассчитывались медианы (Me), верхний (Q3) и нижний (Q1) квартили. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Нарушение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ХОБЛ обусловлено формированием дисфункции скелетной мускулатуры и синдромом утомления дыхательных мышц на фоне дыхательной недостаточности.
2. Для оценки состояния четырехглавой мышцы бедра и толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с обострением ХОБЛ, не способных выполнить тест с шестиминутной ходьбой, возможно использование шагомера и электромиографии.
3. Показатели, характеризующие двигательную активность и состояние мышц, в наибольшей степени взаимосвязаны с параметрами газового состава артериальной крови.
4. Электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра является эффективным методом в реабилитации тяжелых пациентов с ХОБЛ, не способных выполнять стандартные программы легочной реабилитации.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов подтверждается использованием общепринятых методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала для малых групп.

Основные положения работы, материалы исследования были представлены на: совместной научно-практической конференции молодых учёных ФГБУ НИИ Пульмонологии и РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Покров, Владимирская область, 2016 г.); конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» (г. Москва, 2017 г.); XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2017 г.); конференции МОО «Российское респираторное общество», заседании совета молодых ученых (г. Москва, 2018 г.); конгрессе Европейского респираторного общества (Париж, 2018 г.).

Внедрение в практику

Метод электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра у пациентов с ХОБЛ, как один из этапов легочной реабилитации внедрен в практику пульмонологического отделения ГБУЗ «ГКБ имени Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, а также пульмонологического отделения ГБУЗ МО «Королёвская городская больница», филиал «Костинский».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.25 – пульмонология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3, 4, 5 паспорта научной специальности пульмонология (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автор выполнил набор пациентов с оценкой критериев включения и исключения, оценил клинические и функциональные параметры, выполнил анализ лабораторных и инструментальных исследований, непосредственно

участвовал в проведении исследования электромиографии четырехглавой мышцы бедра, проводил самостоятельно электромиостимуляцию. Статистическая обработка результатов, написание диссертации и автореферата проведены лично автором.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, 3 из них в журналах, рекомендуемых ВАК, из них 1 публикация в журнале, входящем в базу данных Scopus. Результаты исследования представлены в монографии Российского респираторного общества «Легочная реабилитация» под редакцией А.С. Белевского, Н.Н. Мещеряковой, 2018.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 93 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 69 отечественных и 36 зарубежных источников. Работа содержит 18 таблиц и 29 рисунков. Диссертация изложена на русском языке.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность изучения хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ является глобальной проблемой. Актуальность изучения проблем, связанных с ХОБЛ, обусловлена сохраняющейся в настоящее время широкой распространённостью заболевания, высоким процентом инвалидизации больных. В структуре смертности ХОБЛ занимает 4-е место [78]. В мире насчитывается около 210 миллионов больных ХОБЛ. ВОЗ представляет данные о том, что ежегодно в мире от ХОБЛ умирают около 2,75 млн человек [78; 76]. Большое значение имеет обострение ХОБЛ, так в исследовании D. Price et al. включавшем 24 957 пациентов с ХОБЛ, 16,9% имели 2 и более обострения в год [95]. В проведенном российском исследовании проанализировано 439 историй болезни пациентов с ХОБЛ. 39% – имели 2 и более обострения в год. Из них половина пациентов получала лечение в условиях стационара, при этом в 30,1% случаев имела место одна госпитализация, в 11,4% – две [22; 21; 41].

«Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз» [78; 65].

В патогенезе ХОБЛ можно выделить целый ряд факторов, негативно влияющих на мышцы. Общими факторами для всех групп мышц являются такие как: системное воспаление, гиперкапния, гипоксемия, метаболический и респираторный ацидоз. Дополнительный негативный вклад в состояние и функцию дыхательных мышц вносят существенные нарушения биомеханики дыхания. Возникающее экспираторное ограничение воздушного потока является одним из основных патофизиологических механизмов при ХОБЛ. Ограничение

экспираторного потока приводит к формированию воздушных ловушек и как следствие легочной гиперинфляции. В связи с этим увеличиваются функциональная остаточная емкость легких, остаточный объем легких, общая емкость легких и уменьшается емкость вдоха. Нарастание легочной гиперинфляции (ЛГИ) происходит во время выполнения физических нагрузок, так как происходит учащение частоты дыхательных движений (ЧДД). Увеличение ЧДД ведет к укорочению времени выдоха и задержке значительной части легочного объема на уровне альвеол [4; 88; 102; 8].

Неблагоприятными последствиями легочной гиперинфляции являются: уплощение диафрагмы с нарушением ее функции и как следствие нарушение функции других мышц, ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физических нагрузок, нарастание углекислого газа в артериальной крови при выполнении физических тренировок [65; 63].

1.2. Системные проявления при хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ характерны системные проявления, особенно при тяжелом течении заболевания. Эти проявления влияют на выживаемость пациентов и способствуют развитию сопутствующих заболеваний. Так одним из системных проявлений при ХОБЛ являются депрессивные изменения, которые оказывают выраженное влияние на качество жизни пациента и могут быть связаны с более высоким уровнем смертности. К наиболее существенным системным проявлениям относятся дисфункция скелетных мышц (ДСМ) и саркопения, снижение индекса массы тела, остеопороз, сердечно-сосудистые эффекты и анемия. В основе данных системных проявлений лежат различные механизмы, изучению которых отводится достаточно большое внимание. Важное место среди них занимают гипоксемия, гиперкапния, курение, гиподинамия и системное воспаление. Воспалительный процесс на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких, вызываемый ингаляцией табачного дыма, может быть обратимым.

Постепенно воспаление в дыхательных путях становится хроническим, персистирующим даже после прекращения курения.

Системное воспаление, характерное для ХОБЛ, характеризуется повышением уровня медиаторов воспаления, таких как СРБ, TNF-альфа, IL-8 и других. Системное воспаление проходит несколько стадий. Первая стадия – инициация, которая обусловлена активацией медиаторов воспаления имеющих «взрывной» характер: хемокинов, простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов, вторая стадия – стадия развития, когда происходит накопление продуктов разрушения патогена, собственных тканей организма и апоптических нейтрофилов. Сами по себе продукты разрушения являются стимуляторами воспаления, что приводит к длительному течению процесса. Накопление свободных радикалов при недостатке антиоксидативной защиты ведет к развитию окислительного (оксидативного) стресса. Свободнорадикальное окисление (СРО) происходит в любых органах и тканях, оказывая системное воздействие [45; 39; 27; 46].

В нашем исследовании основной интерес представляют такие системные проявления как дисфункция скелетной мускулатуры и кахексия [6; 11; 66; 83].

1.2.1. Снижение нутритивного статуса. Кахексия

У пациентов с ХОБЛ часто встречается снижение нутритивного статуса (кахексия). Снижение массы тела наблюдается в среднем у 10–15% пациентов с легкими и среднетяжелыми стадиями ХОБЛ и у 50% – с тяжелым течением. Этот процесс обусловлен в большей степени потерей мышечной массы, чем жировой. В развитии кахексии у пациентов с ХОБЛ недостаточное потребление пищи играет небольшую роль. В большей степени это обусловлено увеличением метаболизма и, как следствие, повышенным сжиганием «топлива». Это происходит на фоне повышенного потребления кислорода дыхательными мышцами при их усиленной работе. У пациентов с ХОБЛ, как уже говорилось ранее, происходит увеличение остаточного объема лёгких, что приводит к увеличению нагрузки на дыхательные мышцы. Это требует большего потребления кислорода и энергии. «Нереспираторные» скелетные мышцы также

характеризуются высоким потреблением кислорода. Причинами этого, как правило, является системное воспаление, гипоксия, прием таких лекарственных препаратов, как в2-агонисты [6; 66; 83].

В работах М. Pezza с соавторами анализировался энергообмен у больных в схожих с ХОБЛ условиях хронического воспаления. Так у пациентов с онкопатологией, хронической сердечной недостаточностью работа мускулатуры проходила со снижением энергозатрат. В то время как физическая активность у пациентов с ХОБЛ приводит к повышенному расходу энергии [93]. Но при отсутствии физических нагрузок у этих пациентов наблюдалась дистрофия и атрофия скелетных мышц, что является достаточно плохим прогностическим признаком. Следовательно, у пациентов с ХОБЛ необходимо увеличивать потребление продуктов, являющихся источником энергии, а не уменьшать нагрузки. Существуют рекомендации, согласно которым в период восстановления массы тела больные ХОБЛ нуждаются в поступлении с пищей количества энергии в 1,4–1,6 раза большего по сравнению с величиной основного обмена [61]. Но существует еще один механизм, приводящий к снижению массы тела у этих пациентов, это нарушение обмена белка. У больных ХОБЛ происходит снижение процессов белкового синтеза и увеличение его распада. TNF- α играет одну из главных ролей в этом процессе. Он способен индуцировать распад белка, а также снижать синтез альбумина, являющегося одним из основных транспортных белков [61; 48].

При недостаточном питании для синтеза белков используются аминокислоты мышечной ткани – этот механизм объясняет повышенный уровень распада белка мышц у больных ХОБЛ и связанную с этим потерю мышечной массы тела.

Таким образом, снижение массы тела у пациентов с ХОБЛ обусловлено несколькими механизмами. С целью предотвращения развития кахексии у таких пациентов следует учитывать все эти механизмы, так как существует взаимосвязь выживаемости больных ХОБЛ и индекса массы тела (ИМТ) (Рисунок 1) [18].

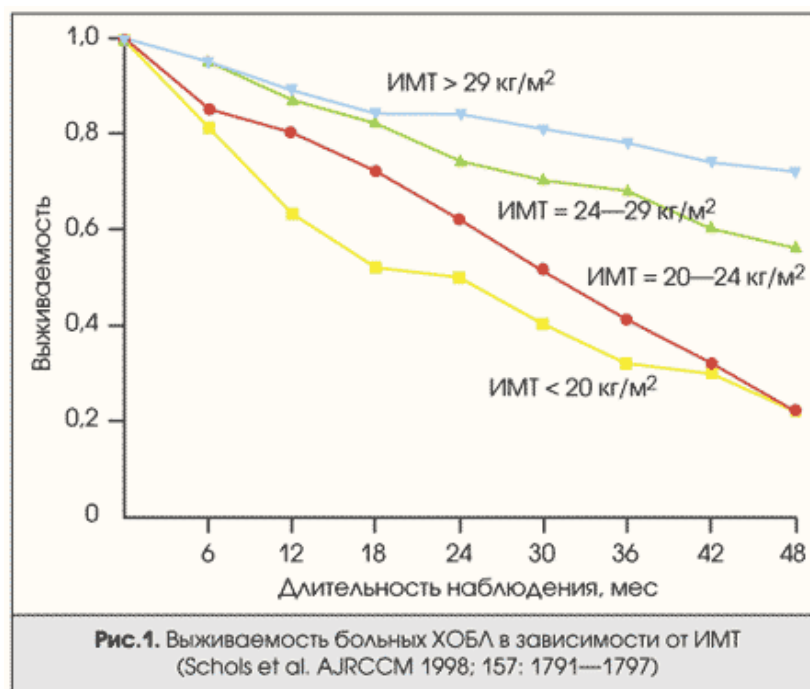


Рисунок 1 – Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от ИМТ.

Адаптировано из [66]

1.2.2. Дисфункция скелетной мускулатуры

Считается, что одной из главных причин снижения толерантности к физическим нагрузкам при ХОБЛ является развитие одышки, однако в ряде случаев пациенты с ХОБЛ прекращают выполнять нагрузки из-за утомления мышц ног, в основе чего лежит дисфункция скелетной мускулатуры. Чаще всего она встречается у больных ХОБЛ преимущественно эмфизематозного типа. Выделяют 2 основные характеристики дисфункции скелетной мускулатуры:

- функциональные изменения (снижение силы и выносливости мышц, изменение активности ферментных систем)
- анатомические (атрофия мышечного волокна, нарушение соотношения миофибрилл) изменения, которые приводят к снижению физической работоспособности [6].

Наиболее выражена дисфункция скелетных мышц при обострении ХОБЛ.

Основными причинами этого может быть дисбаланс питания, прием системных глюкокортикостероидов, отсутствие физической активности (гиподинамия), системное воспаление и окислительный стресс [70; 29].

Наиболее значимой считается дисфункция респираторных (*m. diaphragma*, *m. intercostales externi*) и двигательных мышц (*m. quadriceps*, *vastus lateralis*, *m. latissimus dorsi*). В мышечных волокнах происходит снижение активности ферментов цикла лимонной кислоты и β -окисления жирных кислот, а также снижается активность цитохромоксидазы, цитратсинтазы [62].

Также происходит уменьшение числа митохондрий, потеря митохондриями цитохрома «с», усиление образования активных форм кислорода и торможение транспорта электронов по дыхательной цепи в области I–III её комплексов, что, в конечном итоге, обуславливает снижение эффективности синтеза АТФ. Такие изменения, как правило, характерны для пациентов со сниженным индексом массы тела. Таким образом, данные механизмы приводят к потере мышечной массы, формированию мышечной слабости и снижению толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ [62].

Немаловажную роль в формировании дисфункции скелетной мускулатуры играет окислительный стресс. Окислительный стресс влияет на белки миофибрилл и непосредственно на тяжелую цепь миозина (МНС), которая вызывает функциональные и структурные изменения в мышечных волокнах [62; 17].

В отношении воздействия воспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкинов (IL-6 и IL-1) – происходит подавление продукции анаболического гормона – инсулиноподобного фактора роста, который нарушает дифференцировку и восстановление мышечной ткани, тем самым изменяя соотношение миофибрилл 1-го типа (медленных оксидативных) и 2-го типа (быстрых гликолитических) [35; 71].

Несмотря на отсутствие жалоб со стороны двигательной активности, физическая выносливость снижена у больных ХОБЛ, начиная уже с ранних стадий. В исследовании Pinto Plata V. М. с соавторами анализировался показатель

физической выносливости – пиковое потребление кислорода при выполнении эргометрической пробы у больных с различными стадиями ХОБЛ. Больные с I стадией ХОБЛ не имели отличия от здоровых лиц, пациенты со II стадией ХОБЛ имели показатель значительно ниже по сравнению с группой контроля (примерно на 15%). Продemonстрировано также, что пациенты с ХОБЛ избегают любых нагрузок, которые могут вызвать одышку; соответственно двигательная активность пациентов с I и II стадиями ХОБЛ примерно в 2 раза меньше по сравнению со здоровыми лицами. Снижение физической активности и детренированность тесно связаны между собой в порочный круг и усугубляют друг друга [94].

Согласно анализу имеющихся данных предикторами летальности больных ХОБЛ служат такие факторы, как степень выраженности бронхиальной обструкции, снижение индекса массы тела, двигательная активность по данным теста с шестиминутной ходьбой, выраженность одышки, частота и тяжесть обострений, легочная гипертензия [65; 84; 3].

При оценке влияния гипоксемии на работу скелетных мышц, выявлена тесная взаимосвязь между парциальным давлением кислорода в артериальной крови и количеством миофибрилл I типа в широчайшей мышце [82]. Происходит это следующим образом: гипоксемия ингибирует синтез протеинов в скелетных мышцах и приводит протеолизу миофибрилл [81].

Обобщая все вышесказанное, основные воздействующие факторы и процессы, происходящие в мышечном волокне, можно отразить следующей схемой (Рисунок 2) [97].



Рисунок 2 – Факторы, влияющие на повреждение мышечного волокна.

Адаптировано из [97]

1.3. Одышка как основной симптом при хронической обструктивной болезни легких

Основной жалобой пациентов с ХОБЛ является одышка.

Регуляция дыхания осуществляется с помощью эфферентного, афферентного звена и собственно центра дыхания. При нарушении в одном из этих звеньев возникает одышка. При нарушении внешнего дыхания, а именно обструктивные изменения, потеря альвеолярной стенкой эластических волокон, приводящая к экспираторному коллапсу мелких бронхов, происходит формирование воздушных ловушек, что приводит к учащению частоты дыхания и увеличению работы дыхательных мышц и в последующем к развитию синдрома утомления дыхательной мускулатуры. Импульсы от моторных нейронов направляются в центр дыхания. Что в свою очередь приводит к возникновению ощущения одышки. Афферентная импульсация усиливается при активации хеморецепторов гиперкапнией, гипоксемией и ацидозом, что также приводит к возникновению чувства одышки [68; 12; 42].

«При выраженном тревожном расстройстве одышка является следствием неверной интерпретации сигналов от афферентного звена, а также учащения дыхания, превышающего физиологические потребности» [20].

Именно одышка при ХОБЛ оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ) пациента. Выраженность одышки у больных ХОБЛ является предиктором будущих обострений и неблагоприятного прогноза. «Тяжесть одышки при стабильном течении ХОБЛ позволяет также предсказывать важные клинические исходы во время обострений заболевания (риск смерти и повторных госпитализаций» [3].

Одышка при ХОБЛ всегда тесно связана с таким симптомом как утомляемость [103]. Взаимосвязь между утомляемостью и физической активностью изучалась в исследовании научной группы Европейского респираторного общества с использованием вопросника функциональной оценки терапии хронических заболеваний – усталости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue). «После коррекции по нескольким сопутствующим факторам выявлена достоверная взаимосвязь между физической активностью и утомляемостью» [44].

Именно поэтому пациенты с ХОБЛ не способны выполнять в полной мере упражнения в рамках легочной реабилитации.

1.3.1. «Язык» и степень выраженности одышки

В качестве оценки одышки принято использовать язык одышки и различные интегральные шкалы и вопросники. Для оценки «языка одышки» используется перечень описаний, составленный P. M. Simon et al. и переведенный на русский язык. Вопросник включает в себя 16 описаний одышки. Больным необходимо выбрать не более 3, наиболее соответствующих их ощущениям [60]. «Визуальная аналоговая шкала (VAS scale) относится к одному из наиболее популярных методов оценки одышки. Она изображается в виде отрезка прямой линии длиной 10 см с описательными фазами на конечных точках. Начальная точка шкалы указывает на отсутствие одышки, а конечная точка обозначает

самую сильную одышку» [60]. Интенсивность одышки рекомендуется оценивать с помощью модифицированной шкалы [78]. Модифицированная шкала одышки Medical Research Council (mMRC) используется для оценки выраженности одышки (удушья) в повседневной деятельности. Пациенту предлагается выбрать одно из пяти утверждений, которое наиболее близко соответствует выраженности его одышки от 0 («я задыхаюсь только при больших физических нагрузках») до 4 («я задыхаюсь в покое»). Шкала mMRC хорошо коррелирует с результатами других шкал одышки.

COPD assessment test (CAT) был разработан в 2009 году для оценки влияния ХОБЛ на качество жизни пациента. Этот опросник широко используется в повседневной клинической практике и занимает около 2 минут. В его структуре 8 пунктов, направленных на оценку кашля, одышки, мокроты, ограничение двигательной активности в пределах дома и вне его, сна и общего состояния пациента [80; 77].

1.4. Оценка толерантности к физическим усилиям и состояние скелетной мускулатуры

Учитывая, что у пациентов с ХОБЛ отмечается снижение толерантности к физическим усилиям оценка физической активности у этой группы пациентов имеет большое значение.

В качестве оценки используются шкалы, вопросники, шагомеры, акселерометры [60].

Проведение исследований по переносимости физических нагрузок дает также весьма полезную информацию для оценки функционального статуса больного и эффективности реабилитационных программ [1].

Шестиминутный тест. Тесты с ходьбой относятся к наиболее простым для осуществления. Их еще называют шаговые, прогулочные (walking test) или «полевыми» (field test). Тест с шестиминутной ходьбой относится к субмаксимальным тестам низкой мощности. Выявлена высокая корреляция

дистанции, пройденной испытуемым при проведении этой функциональной пробы, с велоэргометрией и тредмил тестом [1; 64].

Оценка дыхательных мышц необходима больным с дыхательной недостаточностью при развитии респираторной мышечной дисфункции, которая сопровождается усилением одышки, снижением толерантности к физическим нагрузкам. Функциональное состояние дыхательных мышц в настоящее время оценивается с помощью неинвазивных методик, таких как определение показателей силы респираторных мышц путем определения максимального инспираторного и экспираторного давления. Еще одним методом оценки респираторных мышц является так называемый sniff-тест (sniff nasal inspiratory pressure). Метод, позволяющий определить показатели максимально инспираторного давления, максимального экспираторного давления и назального инспираторного давления [1].

Наибольший интерес представляет оценка скелетной мускулатуры. Для оценки биоэлектрической активности мышц используется электромиография, получившая свое распространение у пациентов неврологического характера.

«Электромиография (ЭМГ) – метод регистрации и изучения биоэлектрической активности мышц в покое и при произвольном напряжении» [25]. Выделяют три электромиографических термина, характеризующие различные методические подходы в клинической ЭМГ: поверхностная, игольчатая и стимуляционная ЭМГ.

«Поверхностная (глобальная, накожная, или суммарная ЭМГ) – это метод регистрации и изучения биопотенциалов мышц в покое и при произвольном напряжении путем отведения биоэлектрической активности поверхностными электродами с кожной поверхности над двигательной точкой» [25]. Электромиография позволяет регистрировать суммарную активность всех активированных двигательных единиц одной мышцы, либо различных мышц (синергистов и антагонистов). Плюсом этого метода исследования является то, что он позволяет исследовать одновременно несколько мышц и является

неинвазивным методом исследования. При этом исследование хорошо переносится пациентами.

Данный метод исследования широко используется в неврологии и эндокринологии для оценки состояния мышечного волокна и проведения нервного импульса. Электромиография позволяет оценить преобладание миопатии или нейропатии. Для пациентов с ХОБЛ этот метод актуален, в связи с тем, чтобы установить причину снижения толерантности к физическим нагрузкам. Так как методы лечения в этих случаях будут различаться.

1.5. Легочная реабилитация

Учитывая развивающуюся слабость и атрофию скелетной и дыхательной мускулатуры у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ, физической тренировке уделяется большое внимание [35; 58].

«Пульмонологическая, или легочная реабилитация – мультидисциплинарная, основанная на доказательной базе, всеобъемлющая система мероприятий для больного хроническим заболеванием органов дыхания с клинически значимым течением и нарушением уровня повседневной активности» [38].

Важность легочной реабилитации освещается во многих источниках как в российских, так и в зарубежных. Так в метаанализе, проводимом группой исследователей (медицинский консультативный секретариат) оценивалась эффективность легочной реабилитации как в группе пациентов с ХОБЛ после обострения, так и в группе пациентов со стабильной ХОБЛ. Было получено, что легочная реабилитация, включающая не менее 4 недель тренировок, приводит к клиническим и статистически значимым улучшениям двигательной активности у пациентов с ХОБЛ после обострения. А также легочная реабилитация (в течение 1 месяца после выписки из стационара) после обострения значительно уменьшает количества случаев повторной госпитализации и улучшает качество жизни пациентов [96].

Легочная реабилитация преследует основные цели:

- уменьшение симптомов заболевания;
- улучшение качества жизни (КЖ);
- повышение двигательной активности;
- обеспечение больного самостоятельности вне стен лечебного учреждения;
- повышение эмоционального фона и приверженность пациента к терапии [40; 89].

У больных с ХОБЛ легочная реабилитация призвана решать ряд проблем, не связанных непосредственно с легкими и разрешимых не только с помощью лекарственной терапии. Такими проблемами, которые особенно характерны для больных ХОБЛ среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени, являются физическая детренированность, депрессия и потеря мышечной массы и снижение массы тела.

Легочная реабилитация способствует позитивным изменениям, затрагивающим все аспекты болезни: улучшается физическая активность; уменьшается субъективное ощущение одышки; улучшается качество жизни; снижаются тревога и депрессия; уменьшается количество и длительность госпитализаций (уровень доказательности А) [96; 43; 75].

Перед началом программ легочной реабилитации обязательно проведение обследования, направленного на оценку реабилитационного потенциала пациента (исходной толерантности к физической нагрузке) и подбор индивидуальных программ (вид, продолжительность, частота и интенсивность нагрузки), определяется газовый состав крови и необходимость подключения кислородотерапии. Обследование пациента должно проводиться достаточно детально и включать в себя следующие мероприятия: изучение анамнеза, клинико-лабораторные исследования, оценка степени выраженности одышки с помощью модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC), определение качества жизни с помощью любого из вопросников (HRCL, SGRQ, CAT, CRQ, SF_36), исследование функции внешнего дыхания до и после применения бронходилататора, бодиплетизмографию, эхокардиографию, оценку ограничения двигательной

активности, оценку физических возможностей с использованием возрастающей нагрузки (тредмил или велоэргометр) а также оценку силы дыхательных мышц и мускулатуры нижних конечностей у больных с потерей мышечной массы [58; 34].

Физические тренировки – основная компонента легочной реабилитации. Возможная продолжительность тренировок – 4–12 недель, оптимальным сроком считают 6–8 недель [37].

Зарубежные авторы в мета – анализе, включающем 31 исследование, с 1966 года по 2004 год, получили эффект от проведения в течение 4 недель легочной реабилитации, включающей в себя физические упражнения со снарядами. Было также получено клинически и статистически значимое улучшение в важных сферах качества жизни, в том числе уменьшение одышки, усталости, улучшение эмоционального статуса [74].

В российских исследованиях также доказана эффективность легочной реабилитации. В работе Л.А. Эргешовой, Е.И. Шмелёва получены результаты, подтверждающие эффективное влияние легочной реабилитации на качество жизни, толерантность к физическим усилиям [69].

Как уже говорилось, основным фактором нарушения вентиляции при ХОБЛ является развитие воздушных ловушек и легочной гиперинфляции (ЛГИ) [4]. Поэтому даже при легкой стадии болезни физические тренировки могут быть затруднены, т.к. увеличение частоты дыхания может вести к развитию динамической легочной гиперинфляции и одышке [38; 96].

Динамическая легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ в том числе ассоциирована с низким сердечно-сосудистым ответом на физическую нагрузку. Она может влиять на физическую выносливость как из-за ухудшения легочной вентиляции, так и за счет снижения ряда функциональных показателей сердечно-сосудистой системы [4].

Поэтому, пациенты с тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ не способны к выполнению стандартных программ легочной реабилитации. В качестве альтернативы может рассматриваться метод электромиостимуляции.

Анализ имеющийся литературы свидетельствует о том, что одной из крупных и значимых мышц является четырехглавая мышца бедра. Так Barreiro E с авторами получили данные, что слабость и атрофия четырехглавой мышцы бедра приводит к худшим прогнозам и повышению смертности у пациентов с ХОБЛ [74]. В связи с чем в работах зарубежных авторов именно эта мышца является точкой приложения для электромиостимуляции у пациентов с ХОБЛ в реабилитационных программах [74; 36].

При анализе эффективности данного метода были получены следующие данные: в работе A. Abdellaoui с авторами использовалась электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра у пациентов со стабильной ХОБЛ с положительным результатом, но не оценен эффект данного метода у тяжелых и крайне тяжелых пациентов [70].

Однако в проведенном мета-анализе 9 исследований, опубликованных в период с 2002 по 2016 гг., где было включено 276 пациентов с тяжелой ХОБЛ, которым проводилась нейромышечная электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра было отмечено статистически значимое улучшение силы четырехглавой мышцы бедра, повышение толерантности к физическим усилиям, а также увеличение двигательной активности (Рисунок 3), изменение в пропорции волокон I и II типа, с увеличением количества волокон I типа в группе получающих нейромышечную стимуляцию, в то время как их количество оставались неизменными в группе контроля.

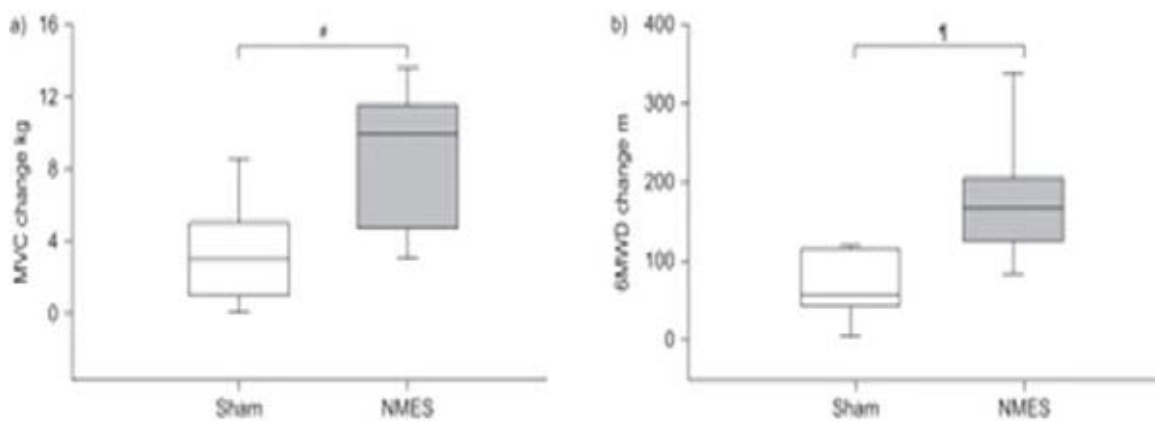


Рисунок 3 – Клинические эффекты через 6 недель: а) максимальное мышечное сокращение (MVC); б) тест с 6-минутной ходьбой (6MWD) (адаптировано из [91])

В работе Raolat M. также получена эффективность от использования электромиостимуляции как одного из этапов реабилитации у пациентов с ХОБЛ [97]. Но обращает на себя внимание тот факт, что во всех представленных работах электромиостимуляция проводилась не менее 4 недель [61; 97; 91].

В нашем исследовании мы сделали акцент на использование данного метода у пациентов с тяжелой ХОБЛ в обострении, а также проведение стимуляции коротким курсом.

Резюме. Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с ХОБЛ, заболеваемость, инвалидизация и смертность от этого заболевания по-прежнему остаются на высоком уровне. Дисфункция скелетной мускулатуры является одним из наиболее важных системных проявлений хронической обструктивной болезни легких, значимо влияющих на качество жизни и прогноз пациентов. Поэтому легочная реабилитация является неотъемлемой частью успешного лечения. Учитывая крайнюю степень детренированности, дыхательную недостаточность и одышку, больные не всегда способны выполнить стандартные программы легочной реабилитации. Они также имеют низкую приверженность к терапии. В связи с изложенным мы считаем актуальным поиск альтернативных способов реабилитации в этой когорте пациентов. В качестве альтернативы может выступать электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра. Метод не приводящий к усилению одышки и дыхательной недостаточности, и способствующий улучшению двигательной активности пациента.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ» в период с апреля 2016 года по апрель 2018 года. Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (протокол заседания Этического Комитета № 154 от 11.04.2016).

2.1. Исследуемая группа

Критерии включения:

1) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанное лично пациентом;

2) пациенты с установленным диагнозом ХОБЛ согласно критериям GOLD: жалобы на одышку, хронический кашель; анамнез курения; показатели спирометрии: постбронходилатационное значение модифицированного индекса Тиффно ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$) $\leq 0,7$ [1];

3) все пациенты, по интегральной оценке ХОБЛ, соответствовали группе D (Рисунок 4), характеризующейся тяжёлой и крайне тяжёлой степенью обструкции, одышкой по шкале mMRC более 2 баллов, качеством жизни по вопроснику САТ-тесту – более 10 баллов, количеством обострений в течение последних 12 месяцев более двух или одно обострение, приведшее к госпитализации [78];

4) дыхательная недостаточность, определяемая по данным пульсоксиметрии и газовому составу артериальной крови ($\text{SpO}_2 < 95\%$, $\text{pO}_2 < 80$ мм рт. ст.) [50];

5) дисфункция четырехглавой мышцы бедра (амплитуда максимального мышечного сокращения по данным поверхностной электромиографии < 610 мкВ (медиана амплитуды максимального мышечного сокращения 610 мкВ) [25].

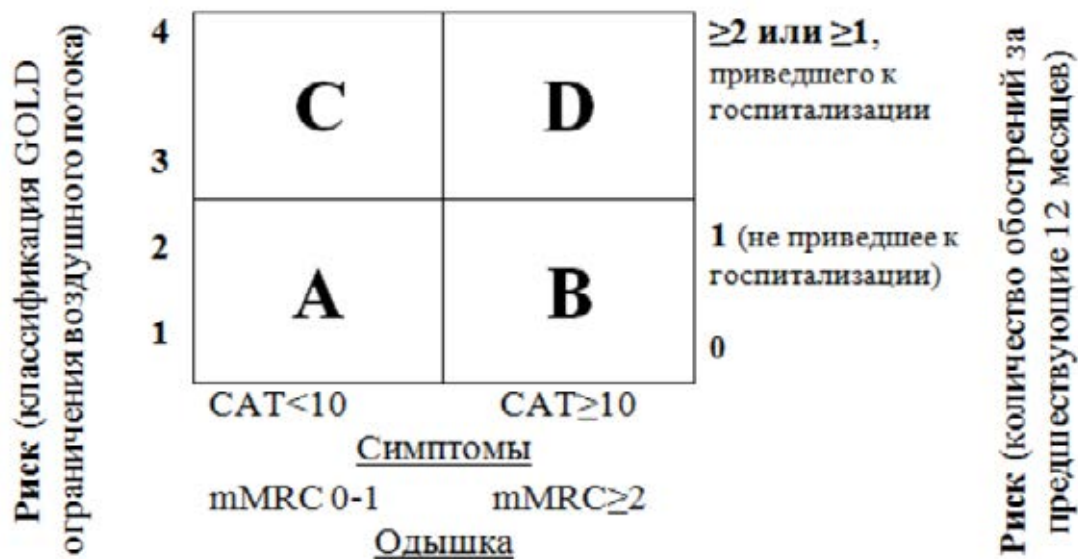


Рисунок 4 – Интегральная оценка ХОБЛ [78]

Критерии исключения из исследования

Общие:

- 1) гипертермия до фебрильных и субфебрильных цифр;
- 2) пневмония, подтвержденная рентгенологически;
- 3) полинейропатия, различного генеза (диабетическая, токсическая).

Абсолютные противопоказания для проведения электромиостимуляции:

- 1) наличие кардиостимулятора;
- 2) эпилепсия;
- 3) серьезные нарушения артериального кровоснабжения нижних конечностей (атеросклероз артерий нижних конечностей более 50%);
- 4) грыжа передней брюшной стенки или паховая грыжа.

Все пациенты получали стандартное лечение обострения ХОБЛ согласно международным рекомендациям (GOLD 2017): ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, бронхолитики и эмпирическая антибактериальная терапия при наличии критериев Anthonisen (усиление одышки, увеличение количества и гнойности мокроты) и повышения уровня С-реактивного белка [104].

2.2. Дизайн исследования

Исследование представляло открытое проспективное когортное рандомизированное сравнительное исследование. В исследование включено 36 пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение с обострением ХОБЛ. Дизайн исследования представлен на Рисунке 5.

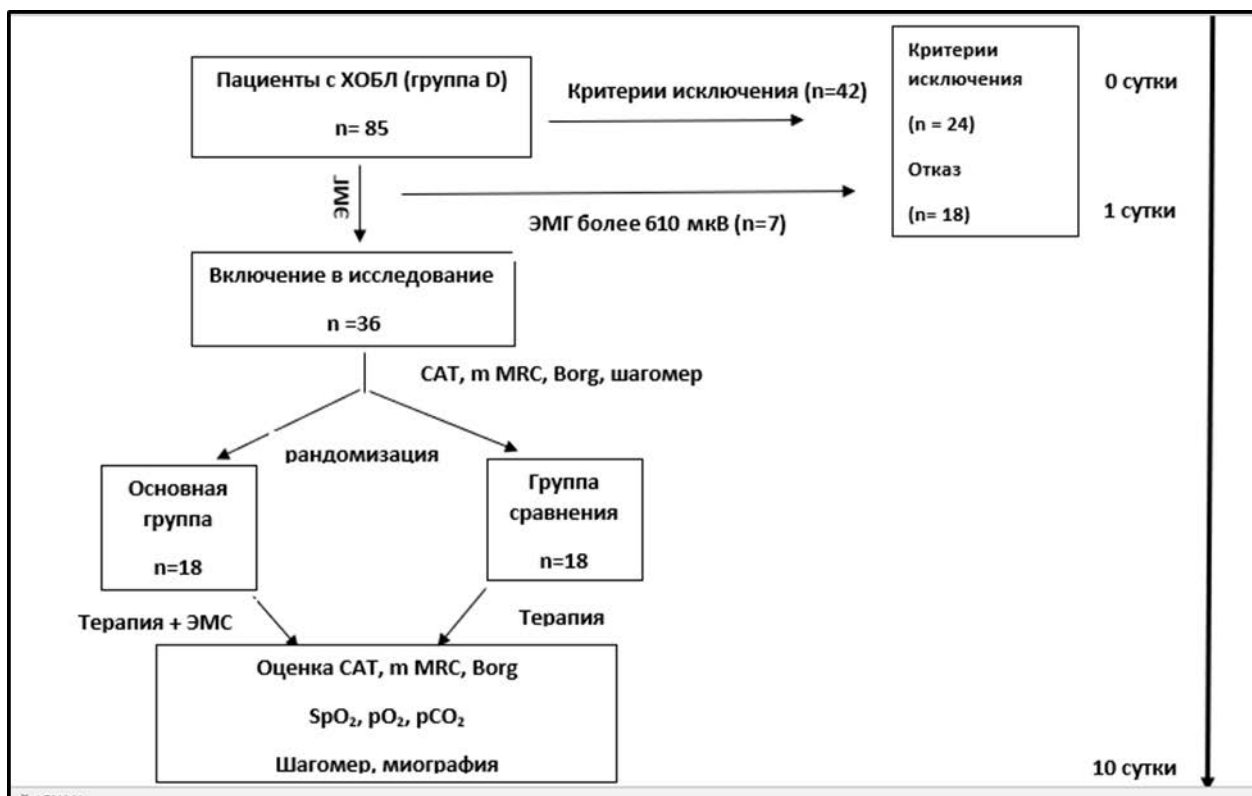


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Перед включением пациентов в исследование регистрировались клинические признаки, количество баллов по вопросам mMRC и CAT, степень одышки по шкале Borg при физической нагрузке, количество шагов по данным шагомера и данные поверхностной электромиографии.

Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 равные группы (в каждой по 18 человек) методом закрытых конвертов. Пациентам в основной (экспериментальной) группе, помимо проведения стандартной терапии, ежедневно проводилась электромиостимуляция (ЭМС) аппаратом Complex energy

в течение 10 дней с непрерывной оценкой возможных побочных эффектов. В группе контроля стимуляция не проводилась.

На 10-е сутки повторно оценивались и анализировались клинические и функциональные параметры, результаты электромиографии.

2.3. Методы исследования

Обследование пациентов заключалось в сборе жалоб и анамнеза болезни, сопутствующих заболеваний, физикальном осмотре, включающем осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию.

Оценка выраженности одышки проводилась с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – Modified British Medical Research Council questionnaire (mMRC). Фиксировалась оценка в первые, десятые сутки [65].

Качество жизни оценивалось по вопроснику CAT – COPD Assessment Test [80].

Степень одышки при физической нагрузке определялась по шкале Borg, представляющая собой прямую с разметкой от 0 до 10, где 0 – это нет одышки, а 10 – это выраженная одышка. Пациент отмечает свое субъективное восприятие одышки в виде цифрового значения [65].

Индекс курения определялся по формуле (1):

$$\text{Общее количество пачка/лет} = N \text{ сигарет} \times N \text{ лет курения} / 20, \quad (1)$$

где N сигарет – количество выкуриваемых сигарет в день;
N лет курения – число лет курения.

Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле (2):

$$\text{ИМТ} = M \text{ тела} / P^2, \text{ кг/м}^2, \quad (2)$$

где M тела – масса тела, кг;
P – рост, м.

Частота обострений ХОБЛ оценивалась со слов пациента, по данным медицинской документации. Текущее обострение также прибавлялось к числу обострений.

Пульсоксиметрия проводилась на воздухе в состоянии покоя при отсутствии оксигенотерапии. Для оценки использовался пульсоксиметр SNOISEMMED MD300C12 (Бейджинг Чойс Электроник Технолоджи Ко., Лтд, Китай). Исследование проводилось при поступлении, мониторировалось в период проведения электромиостимуляции, и также оценивалось на 10-е сутки.

Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ1, модифицированный индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), проба с бронхолитическим препаратом, кривая «поток–объем», остаточный объем, измеряемый с помощью бодиплетизмографии) проводились на аппарате Master Screen Body (“Erich Jaeger”, Германия) по стандартной методике. За 12 часов до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. Измерения проводились в положении сидя. Пациенты были тщательно проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров.

Забор крови производили с помощью автоматически наполняющихся шприцев (PICO70® Radiometer, Дания) из лучевой артерии, не позднее, чем через 15 минут после прекращения оксигенотерапии, и анализировали с помощью анализатора крови (RAPIDLab® 1200 Systems, Siemens, Германия), где также оценивался электролитный состав K^+ , Na^+ и pH.

Биохимический анализ крови: определение уровня общей креатинфосфокиназы, общего белка, С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови осуществлялось в первые сутки на биохимическом анализаторе Random Access A-25 (Испания). Забор крови производился в семь часов утра у больных в положении лежа или сидя в вакуумную пробирку.

Физическая активность оценивалась с помощью шагомера Torneo A-946BTRN (Compus pro, Китай), располагаемого на поясе одежды в течение 6 часов бодрствования в интервале с 9 до 15 часов дня.

Всем больным из основной группы и группы контроля проводилась поверхностная электромиография (ЭМГ). Электромиография проводилась с помощью двухканальной системы для нейрофизиологических исследований Nemus 1 (EB Neuro, Италия) с возможностью проведения ЭМГ и исследования вызванных потенциалов. Электрод для фиксации импульсов накладывался на четырехглавую мышцу бедра, электрод для заземления - на голень. Пациент находился в положении сидя. Импульсы регистрировались в покое и при попытке пациентом надавить в пол с той максимальной силой с которой он может.

Регистрация поверхностной электромиографии проводится на скорости 50 мм в 1 секунду. Получаемый Рисунок (паттерн) электромиографии зависит от состояния периферических мотонейронов, регуляторных супрасегментарных структур и режима регистрации. В норме регистрируется амплитуда при активности мышцы выше 300 мкВ. «Активность менее 300 мкВ свидетельствует о недостаточном развитии мышц произвольного усилия. Между силой мышцы и амплитудой максимального произвольного усилия имеется прямо пропорциональная зависимость. Значения амплитуды ЭМГ определяется не по максимальным, а по модалным осцилляциям».

Амплитудные значения поверхностной ЭМГ максимального произвольного напряжения основных мышц приведены в Таблице 1 [25].

Таблица 1 – Амплитудные значения поверхностной ЭМГ максимального произвольного напряжения основных мышц

Мышцы	Правая сторона				Левая сторона			
	M	d	Min	Max	M	d	Min	Max
m.biceps brachii	1830	549	1000	3000	1890	882	1000	4000
m.triceps brachii	1060	442	600	2000	1050	400	600	1800
m.flexor digitorum sup	620	22	300	1300	770	158	300	1000
m.flexor digitorum com	610	196	300	900	640	208	300	1000
m.tibialis anterior	610	319	300	1300	770	535	300	2000
m.gastrocnemius	650	337	300	1200	690	338	300	1000

Для оценки четырехглавой мышцы бедра используются данные аналогичные мышцам ног, а именно среднее значение *m. tibialis anterior* – 610 мкВ [25].

Электромиография, зафиксированная у пациента с ХОБЛ представлена на Рисунке 6.

Электромиостимуляция проводилась аппаратом Comrex Energy Mi-ready (CefarComrex, Франция). Устройство соответствует существующим медицинским стандартам. Было спроектировано, изготовлено и поставлено в соответствие с требованиями Европейской директивы 93/94/ЕС для медицинских устройств. Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/09961 от 30 июня 2011 г. Срок действия: не ограничен Приказом Росздравнадзора от 30. Июня 2011 года № 3790-Пр/11.

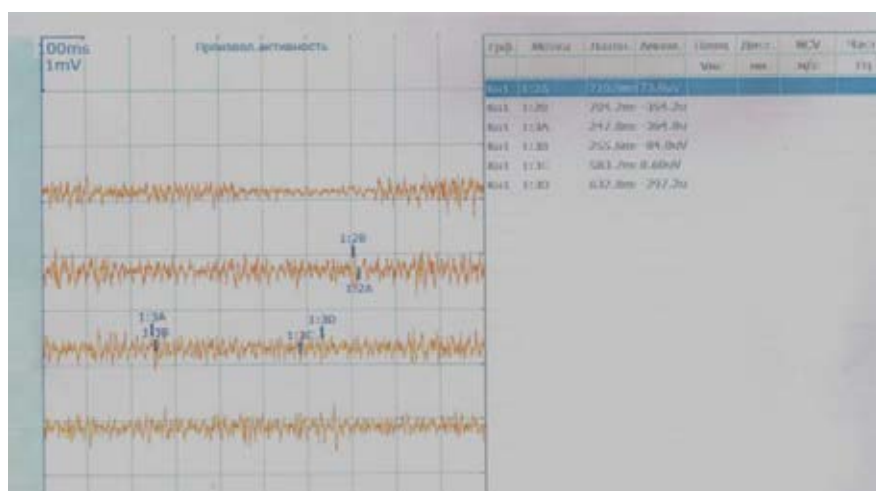


Рисунок 6 – Электромиограмма четырехглавой мышцы бедра
(фото из личного архива)

Основные характеристики аппарата:

– каналы: четыре канала полного сопротивления с индивидуальной регулировкой, изолированные друг от друга, заземленные;

- форма импульса: прямоугольный, постоянный компенсированный с целью исключения постоянной составляющей и недопущения остаточной поляризации на кожном уровне;
- максимальная интенсивность импульса 100 мА;
- прирост интенсивности: ручное регулирование в диапазоне от 0 до 694 с минимальным шагом 0,5 мА;
- длительность импульса: от 60 до 400 нс;
- максимальный электрический заряд импульса 80 мкКл;
- время нарастания стандартного импульса: 3 нс (20–80% максимального тока) [51].

Во время проведения процедуры пациент находился в положении сидя, либо в положении лежа с валиком под коленями (пациенты с крайне тяжелой ХОБЛ). Положительные электроды накладывались на кожу бедра, на уровне моторной точки мышцы – точки, в которой происходит наилучшее сокращение мышцы при условиях максимального комфорта. Отрицательный электрод накладывался на 8–10 см дистальнее от положительного электрода. Использовалось чередование через день двух режимов (Sport|strength (спорт, сила), время работы аппарата 32 мин, и Aesthetic/firing (эстетика, укрепление), время работы аппарата 22 мин). Силовой режим (Sport/strength) характеризуется более длительным сокращением мышечного волокна по отношению к расслаблению, в отличие от режима укрепления (Aesthetic/firing), где сокращение мышечного волокна по времени меньше его расслабления. Силовой режим направлен на увеличение силы и скорости сокращения мышц во время тренировок, требующих интенсивного воздействия в короткий промежуток времени. Режим укрепление направлен на улучшение кровоснабжения.

Интенсивность подбирали индивидуально по переносимости процедуры пациентом и ответному мышечному сокращению в диапазоне от 10 до 35 мА.

Статистический анализ полностью проводился лично автором на персональном компьютере Acer в рабочей среде Windows 10 с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v.10.0».

Использовались непараметрические методы описательной статистики: рассчитывались медианы (Me), верхний (Q3) и нижний (Q1) квартили. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3). Сравнение 2 независимых групп количественных признаков проводилось с применением U-теста Манна – Уитни (Mann – Whitney). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$. Корреляционные взаимосвязи оценивались методом ранговых корреляций Спирмена [49].

Оценка силы выявленных корреляционных зависимостей проводилась по шкале Чеддока:

- очень слабая корреляция: $0 < r \leq 0,3$;
- слабая корреляция $0,3 < r \leq 0,5$;
- средняя корреляция $0,5 < r \leq 0,7$;
- сильная корреляция $0,7 < r \leq 0,9$;
- очень сильная корреляция $0,9 < r \leq 1$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика группы

Перед включением в исследование было обследовано 85 пациентов. Критерии исключения были зафиксированы у 49 пациентов:

- 1) гипертермия до фебрильных и субфебрильных цифр – 11 пациентов;
- 2) отсутствие изменений на электромиографии (амплитуда максимального мышечного сокращения более 610 мкВ) – 7 пациентов;
- 3) пневмония, подтвержденная рентгенологически – 2 пациента;
- 4) полинейропатия, различного генеза – 5 пациентов;
- 5) наличие кардиостимулятора – 1 пациент;
- 6) эпилепсия – 0 пациентов
- 7) серьезные нарушения артериального кровоснабжения нижних конечностей (атеросклероз артерий нижних конечностей более 50%) – 2 пациента;
- 8) брюшная или паховая грыжа – 3 пациента;
- 9) отказ от исследования – 18 пациентов.

В исследование включено 36 пациентов (мужчин – 31, женщин – 5). У всех пациентов установлен диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD. Диагноз обострения ХОБЛ установлен на основании жалоб на усиление одышки, кашля с продукцией мокроты, изменения характера мокроты [78]. Исходные демографические, анамнестические и клинические показатели пациентов приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Исходные демографические, анамнестические и клинические показатели пациентов. Ме (Q₁; Q₃)

Показатель	Данные пациентов
Количество пациентов	36
Возраст, лет	68,2 (53,0; 80,0)
Пол, м/ж	31/5

Продолжение таблицы 2	
ИМТ, кг/м ²	23,5 (18,1; 31,2)
Табакокурение	36
Индекс курящего человека, пачка/лет	44,8 (20,0; 60,0)

При оценке ИМТ у 3 пациентов (8,3%) отмечались крайне низкие показатели индекса массы тела (ниже 18,5), 24 пациента (66,7%) имели массу тела в пределах нормы (18,5–24,99) и у 9 пациентов (25%) зарегистрирована повышенная масса тела – Рисунок 7.

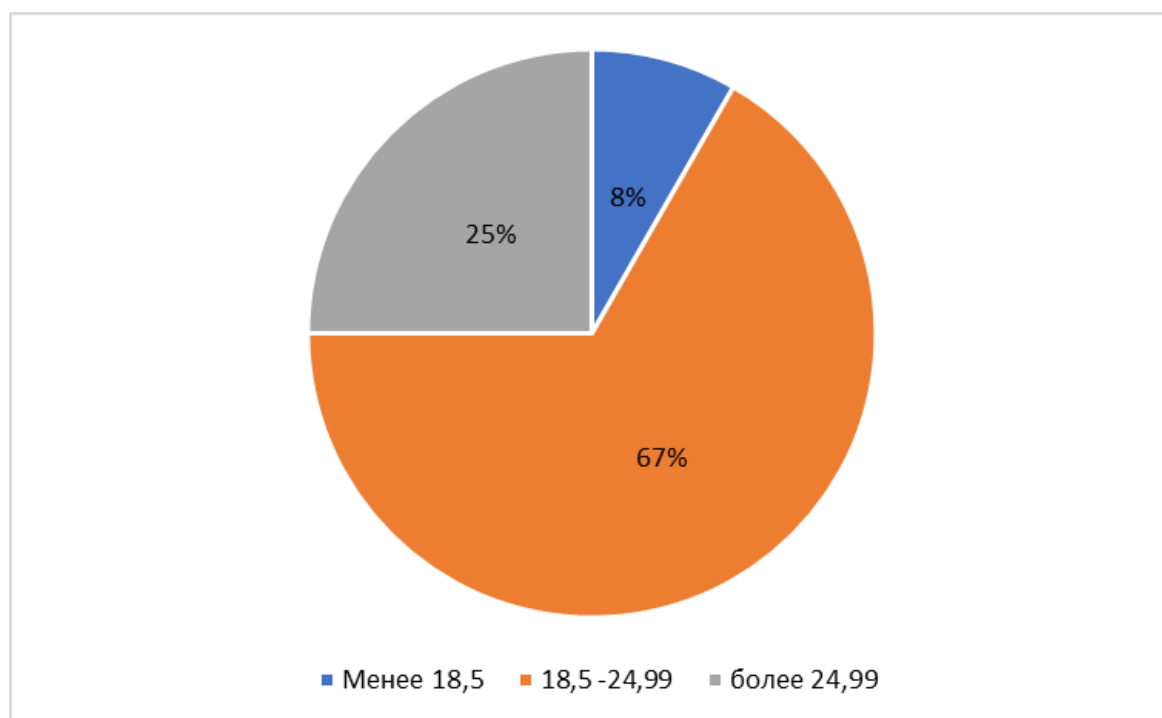


Рисунок 7 – ИМТ у пациентов в общей группе

Все пациенты, включенные в исследование, относятся к группе D, по интегральной оценке. Установленной на основании степени тяжести обструкции (по уровню ОФВ1), оценке одышки по шкале mMRC, влияния болезни на качество жизни по САТ-тесту, а также по частоте и количеству обострений, приведших к госпитализации, за год – Таблица 3.

Таблица 3 – Интегральная оценка ХОБЛ, Me (Q₁; Q₃)

Показатель	Данные пациента
САТ, баллы	29,1 (21,0; 39,0)
Одышка по mMRC, баллы,	3,5 (3,0; 4,0)
ОФВ ₁ , мл	1,1 (0,5;2,4)
ОФВ ₁ , %	32,2 (13,0;59,0)
Более 2 обострений в год или более 1 приведшего к госпитализации	36
Пациенты, отнесенные к группе D	36

Ведущим клиническим симптомом у пациентов была одышка, средняя оценка по шкале Borg составляет 8,7 (8,0; 10,0) баллов.

Кашель отмечался у всех пациентов, при этом 18 (50%) пациентов описывали его как постоянный кашель, 10 пациентов (28%) – как частый, а 12 пациентов (32%) испытывали преимущественно одышку и лишь единичные эпизоды кашля в утренние часы – Рисунок 8.

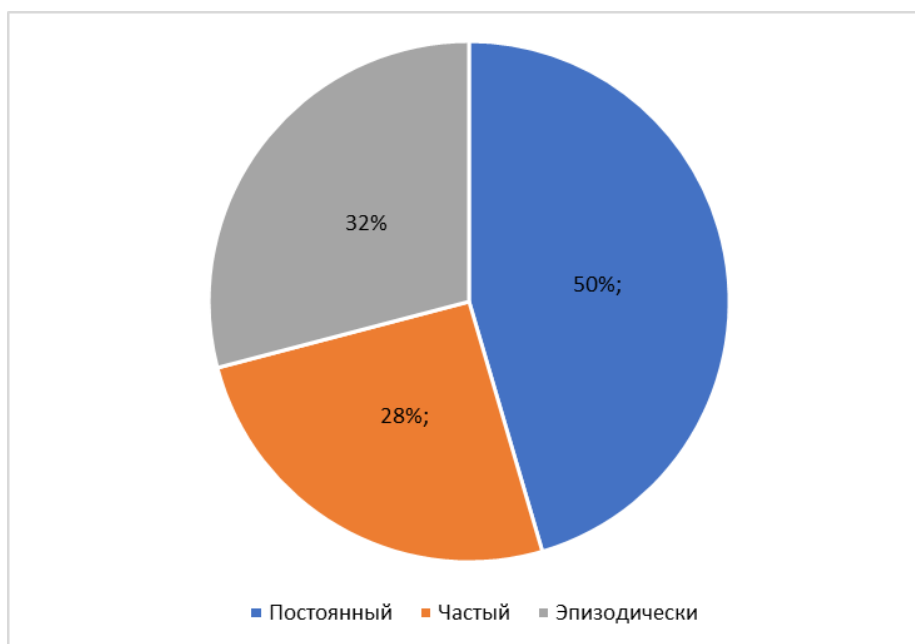


Рисунок 8 – Частота кашля

При оценке объема мокроты 3 пациента (8,3%) отмечали отсутствие мокроты, 21 пациент (58%) отметил скудную, трудно отделяемую мокроту, 10 пациентов (27,8%) отмечали умеренное количество мокроты и 2 пациента (5,6%) – обильное количество – Рисунок 9.

При оценке характера мокроты у 5 пациентов (22,2%) отмечалась слизистая мокрота, у 28 больных (77,8%) – мокрота имела слизисто-гнойный характер.

Спирометрия проведена 36 пациентам. У всех пациентов по данным спирометрии, модифицированный индекс Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) был менее 70% от должного после пробы с бронхолитиком, выявлялось снижение $ОФВ_1$ в среднем до 1,1 л, что составляет 32,1% от должного, и характеризуется как, крайне тяжелая степень обструкции (Таблица 4). Бодиплетизмография выполнена лишь у 16 пациентов (44,4%), у 20 пациентов (55,5%) – не выполнено по тяжести состояния, у 13 из 16 пациентов, которым была проведена бодиплетизмография (81,3%), выявлено увеличение остаточного объема легких (Таблица 4), что характерно для эмфизематозного фенотипа ХОБЛ.

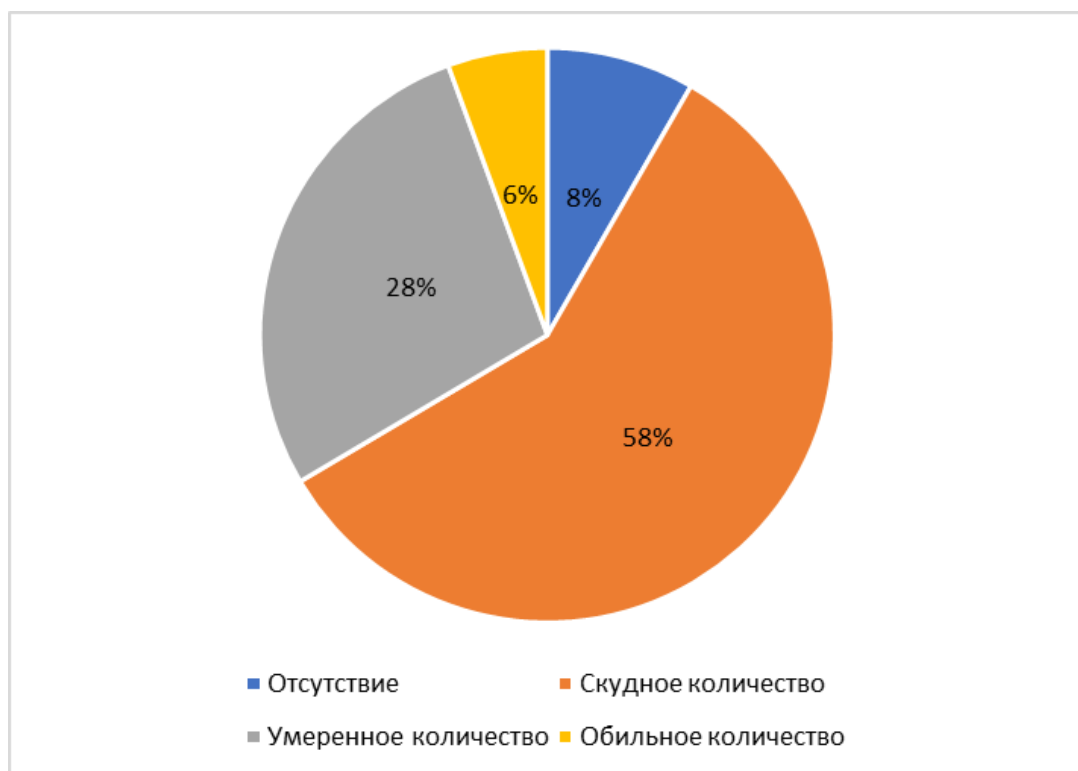


Рисунок 9 – Количество мокроты

Таблица 4 – Спирометрические показатели, Me (Q₁; Q₃)

Спирометрические показатели	Значения
ОФВ ₁ , л, (n = 36)	1,1 (0,5; 2,4)
ОФВ ₁ , % от должного, (n = 36)	32,1 (13,0; 59,0)
ООЛ, л (n = 16)	5,4 (1,8; 9,1)
ООЛ, % от должного, (n = 16)	239 (80,0; 370,0)

В первые сутки у всех больных, включенных в исследование, оценивался газовый состав артериальной крови и показатели кислотно-щелочного состояния. У 36 пациентов парциальное давление кислорода в артериальной крови было ниже 80 мм рт. ст. Из них парциальное давление кислорода в пределах 60–79 мм рт. ст., что соответствует дыхательной недостаточности 1-й степени, было зафиксировано у 19 пациентов (53%), 40–59 мм рт. ст. (ДН 2-й степени) – у 17 пациентов (47%) (Рисунок 10).

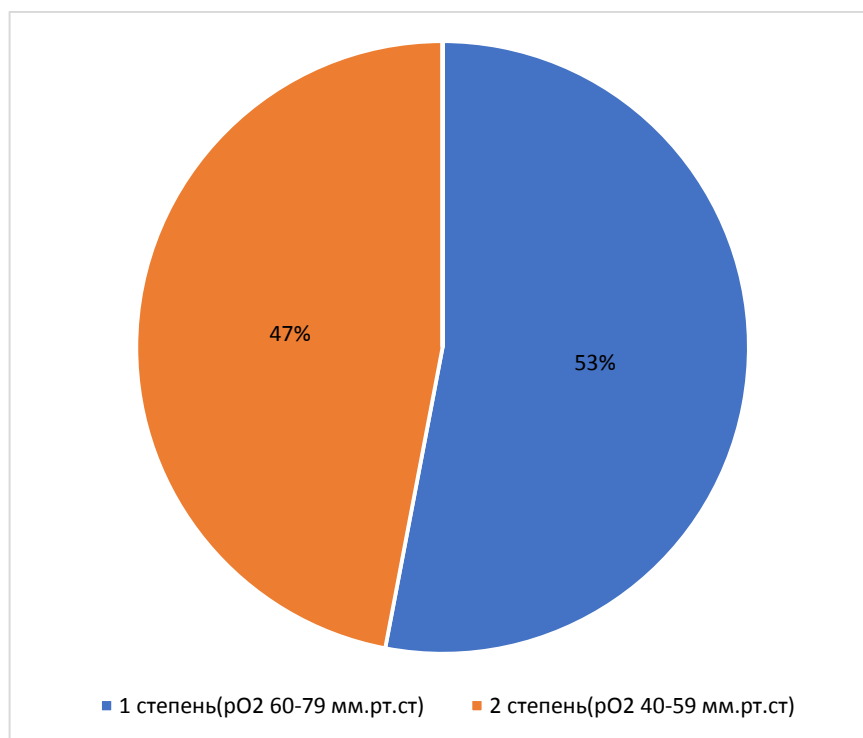


Рисунок 10 – Дыхательная недостаточность

У 15 пациентов (41,7%) отмечалась гиперкапния, в целой когорте медиана парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови составила 45,6 мм рт. ст. ($Q_1 = 26,1$, $Q_3 = 74,3$ мм рт. ст.). Снижение уровня pH ниже 7,38 наблюдалось у 5 пациентов (13,9%) – Таблица 5.

Таблица 5 – Показатели газового состава артериальной крови и кислотно-щелочного состояния в первые сутки ($n = 36$), Me (Q_1 ; Q_3)

Показатели	Значения
Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2), мм рт. ст.	59,1 (33,5; 76,9)
Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), мм рт. ст.	45,6 (26,1; 74,3)
pH	7,41 (7,36; 7,47)

В первые сутки всем пациентам определялось количество шагов по шагомеру и показатели поверхностной электромиографии.

По данным электромиографии, у всех включенных в исследование пациентов ($n = 36$), отмечалось снижение амплитуды максимального мышечного сокращения менее 610 мкВ, что свидетельствовало о дисфункции четырехглавой мышцы бедра. У 32 пациентов (88,9%) отмечались крайне низкие показатели миографии – менее 300 мкВ. В целой когорте медиана амплитуда максимального мышечного сокращения четырехглавой мышцы бедра составила 199,19 мкВ. ($Q_1 = 55,10$; $Q_3 = 443,00$ мкВ) – Таблица 6.

Таблица 6 – Функциональные показатели, $n = 36$, Me (Q_1 ; Q_3)

Показатели	Значения
Кол-во шагов	257,02 (38,00; 700,00)
Электромиография, мкВ	199,19 (55,10; 443,00)

При поступлении пациентам также выполнялся биохимический анализ крови для оценки уровня ионов K^+ , Ca^{++} , КФК-общий, С-реактивный белок. У 27 пациентов (75%) отмечалось повышение маркера воспаления (СРБ) выше 5 мг/л. Результаты исследований представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Показатели биохимического анализа крови в первые сутки, n = 36, Me (Q_1 ; Q_3)

Показатели	Значения
K^+ , ммоль/л	3,6 (3,2; 4,5)
Ca^{++} , ммоль/л	1,2 (1,1; 1,3)
КФК – общий, ммоль/л	118,7 (43,0; 313,0)
СРБ, мг/л	18,8 (0,5; 174,0)

После оценки клинико-функциональных и лабораторных показателей пациентам в основной группе и группе сравнения проводилась стандартная медикаментозная терапия обострения ХОБЛ, включающая ингаляционные глюкокортикостероиды (пульмикорт, бекламетазон); ингаляционные бета-2-агонисты и М-холинолитики (ипратерол) ингалируемые через небулайзер; системные глюкокортикостероиды – преднизолон; антибиотики из группы цефалоспоринов, фторхинолонов; муколитики – ацетилцистеин, амброксол [78; 95]. Пациентам с гипоксемией проводилась малопоточная оксигенотерапия через носовые канюли под контролем показателей сатурации гемоглобина капиллярной крови кислородом и уровня парциального давления кислорода в артериальной крови, пациентам с гиперкапнией – неинвазивная вентиляция легких в режиме ВІРАР, с подбором режимов вентиляции под контролем газового состава артериальной крови и у уровня рН.

Пациенты были разделены на 2 группы методом закрытых конвертов.

Группы включали по 18 пациентов и были сопоставимы по функциональным - Таблица 8 и клинико-лабораторным данным – Таблица 9.

Таблица 8 – Основные функциональные параметры двух групп, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	Основная группа (экспериментальная)	Группа сравнения	p
Возраст, лет,	66,0 (53,0; 77,0)	69,6 (53,0; 80,0)	> 0,05
Пол, м/ж	16/2	15/3	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	24,0 (18,3; 31,2)	22,9 (18,1; 27,6)	> 0,05
ИК, пачка/лет	45,9 (30,0; 60,0)	43,6 (20,0; 60,0)	> 0,05
САТ, баллы	28,1 (21,0; 39,0)	30,0 (27,0; 36,0)	> 0,05
mMRC, баллы	3,4 (3,0; 4,0)	3,5 (3,0; 4,0)	> 0,05
Шкала Borg, баллы	8,7 (8,0; 10,0)	8,7 (8,0; 10,0)	> 0,05

Таблица 9 – Основные клинико-лабораторные параметры двух групп, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	Основная группа (экспериментальная)	Группа сравнения	p
Парциальное давление O ₂ , мм рт. ст.	58,7 (33,5; 72,4)	60,3 (37,9; 77,0)	> 0,05
Парциальное давление CO ₂ , мм рт. ст.	45,6 (28,6; 65,8)	44,1 (26,1; 74,3)	> 0,05
ОФВ ₁ , %	31,3 (20,0; 59,0)	32,8 (13,0; 56,0)	> 0,05
ОФВ ₁ , мл	1,2 (0,6; 2,2)	1,0 (0,5; 2,4)	> 0,05
K ⁺ , ммоль/л	3,7 (3,2; 4,5)	3,6 (3,2; 4,4)	> 0,05
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,2)	> 0,05
КФК-общий, ммоль/л	131,1 (46,0; 313,0)	106,5 (43,0; 213,0)	> 0,05
С-реактивный белок, мг/л	18,1 (1,1; 66,8)	19,5 (0,5; 174,0)	> 0,05

При оценки двигательной активности и потенциала мышечного волокна две группы были сопоставимы – Таблица 10.

Таблица 10 – Оценка двигательной активности и потенциала мышечного волокна в двух группах, Me (Q1; Q3)

Показатели	Основная группа (экспериментальная)	Группа сравнения	p
Амплитуда максимального мышечного сокращения, мкВ	204,1 (55,0; 435,0)	194,3 (58,0; 443,0)	> 0,05
Количество шагов, зафиксированных по шагомеру	294,8 (38,0; 700,0)	219,2 (45,0; 651,0)	>0,05

3.2. Влияние электромиостимуляции на качество жизни

У всех пациентов была оценена степень выраженности одышки по шкалам mMRC и Borg, уровень качества жизни по вопроснику CAT в первые сутки и через 10 дней на фоне лечения с использованием электромиостимуляции. Основные вопросы вопросника CAT направлены на оценку двигательной активности пациента, оценку субъективных ощущений пациента. Именно улучшение этих характеристик является целью легочной реабилитации. Для оценки изменения изучаемых показателей в динамике на фоне лечения проводился анализ двух связанных групп непараметрическим методом (критерий Вилкоксона). Для уточнения эффективности электромиостимуляции в отношении параметров, характеризующих качество жизни, проводился анализ двух независимых групп – непараметрический метод (Манна – Уитни).

При анализе влияния электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра на качество жизни у пациентов основной группы выявлено улучшение показателей по вопроснику CAT, шкале mMRC и шкале Borg, что количественно отражает улучшение качества жизни.

При этом оценивая качество жизни по вопросникам на 10 сутки в обеих группах, отмечается значительное улучшение в основной группе по сравнению с группой сравнения -Таблица 11.

Таблица 11 – Влияние проводимого лечения на одышку и качество жизни, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p
Вопросник САТ, баллы	28,1 (21,0; 39,0)	22,8 (18,0; 34,0)	0,0002	30,0 (27,0; 36,0)	28,4 (26,0; 34,0)	0,0003
Одышка по шкале Borg, баллы	8,7 (8,0; 10,0)	6,3 (5,0; 7,0)	0,0002	8,6 (8,0; 10,0)	7,2 (6,0; 9,0)	0,0002
Вопросник mMRC, баллы	3,4 (3,0; 4,0)	2,8 (2,0; 4,0)	0,002	3,5 (3,0; 4,0)	3,2 (3,0; 4,0)	0,058

При сравнении эффективности электромиостимуляции в отношении качества жизни и выраженности одышки, а именно оценка вопросника САТ, mMRC и шкалы Borg в основной группе и группе сравнения, получено достоверное улучшение в основной группе – Таблица 12.

Таблица 12 – Сравнение эффективности электромиостимуляции в отношении качества жизни в основной группе и группе сравнения на 10 сутки, Me (Q₁; Q₃)

Параметры	Основная группа	Группа сравнения	p
Вопросник САТ, балл	22,8 (18,0; 34,0)	28,4 (26,0; 34,0)	0,00007
Вопросник mMRC, балл	2,8 (2,0; 4,0)	3,2 (3,0; 4,0)	0,03
Одышка по шкале Borg, балл	6,3 (5,0; 7,0)	7,2 (6,0; 9,0)	0,0002

Снижение оценок по всем оцениваемым шкалам - САТ, mMRC и Borg - было достоверно больше в группе пациентов, получавших электромиостимуляцию в дополнение к медикаментозной терапии и респираторной поддержке.

3.3. Влияние электромиостимуляции на показатели газового состава

При анализе параметров газообмена оценивалась сатурация гемоглобина капиллярной крови кислородом и газовый состав артериальной крови до проведения электромиостимуляции и на 10-е сутки с последующим анализом полученных результатов с помощью непараметрических методов статистического анализа.

При анализе двух связанных групп было получено статистически значимое улучшение показателей газообмена на 10-е сутки как в основной группе, так и в группе сравнения – Таблица 13.

Таблица 13 – Динамика показателей газообмена на фоне электромиостимуляции у пациентов с ХОБЛ, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p
SpO ₂ , %	86,3 (76,0; 93,0)	93,7 (88,0; 96,0)	0,0002	89,7 (79,0; 94,0)	93,7 (90,0; 96,0)	0,0002
pO ₂ , мм рт. ст.	58,7 (33,5; 72,0)	62,5 (46,4; 72,4)	0,0003	60,3 (37,9; 77,0)	67,4 (54,3; 82,5)	0,00006
pCO ₂ , мм рт. ст.	45,6 (33,0; 72,0)	43,5 (27,4; 57,5)	0,0004	44,09 (26,1; 74,3)	38,63 (25,1; 54,1)	0,00006

При анализе двух независимых групп методом Манна – Уитни в основной группе на 10 сутки отмечается улучшение сатурации капиллярной крови кислородом, а также улучшение показателей газового состава артериальной крови (парциального давления кислорода и углекислого газа), что отмечается и в группе сравнения. Достоверной разницы между группами не получено – Таблица 14.

Таблица 14 – Параметры показателей газообмена на 10-е сутки электромиостимуляции у пациентов с ХОБЛ, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p
SpO ₂ , %	93,7 (88,0; 96,0)	93,7 (90,0; 96,0)	0,4
pO ₂ , мм рт. ст.	62,5 (46,4; 72,3)	67,4 (54,3; 82,5)	0,11
pCO ₂ , мм рт. ст.	43,5 (27,4; 57,5)	38,6 (25,1; 54,1)	0,09

Как видно из Таблицы 14, в основной группе и группе сравнения статистически значимых различий сатурации кислорода и газового состава крови не установлено.

3.4. Влияние электромиостимуляции на двигательную активность и состояние четырехглавой мышцы бедра

Пациентам основной группы и группы сравнения в первые сутки проводились исследования двигательной активности шагомером и электромиография, после чего пациенты получали десятидневный курс электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра с последующей оценкой количества шагов и амплитуды максимального мышечного сокращения. Результаты анализа двух связанных групп непараметрическим методом (критерий Вилкоксона) представлен в Таблице 15.

Таблица 15 – Влияние проводимого лечения на двигательную активность и состояние четырехглавой мышцы бедра, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	1-е сутки	10-е сутки	p	1-е сутки	10-е сутки	p
Кол-во шагов по шагомеру	294,9 (38,0;700,0)	418,5 (86,0; 815,0)	0,0002	219,0 (45; 651)	226,7 (48,0; 660,0)	0,0002

Продолжение таблицы 15						
Амплитуда максимального мышечного сокращения, мкВ	204,1 (55,1;435,0)	463,0 (122,0;804,0)	0,0002	194,0 (58,0;443,0)	210,5 (64,0; 481,0)	0,0017

Анализ групп показал улучшение показателей миографии и увеличение количества проходимых шагов в обеих группах.

В последующем проведено сравнение эффективности метода ЭМС в отношении состояния четырехглавой мышцы бедра, путем сравнения показателей шагомера и электромиографии двух независимых групп методом Манна – Уитни – Таблица 16.

Таблица 16 – Сравнение влияния электромиостимуляции на состояние четырехглавой мышцы, Me (Q₁; Q₃)

Параметры	Основная группа	Группа контроля	p
Количество шагов по шагомеру	418,5 (86,0; 815,0)	226,7 (48,0; 660,0)	0,0001
Амплитуда максимального мышечного сокращения, мкВ	463,0 (122,0; 804,0)	210,5 (64,0; 481,0)	0,02

При сравнении двух независимых групп непараметрическим методом установлено, что в основной группе увеличение амплитуды максимального мышечного сокращения и количества проходимых шагов на 10-й день было достоверно больше, чем в группе контроля.

3.5. Изучение корреляционных связей между клинико-функциональными проявлениями болезни и данными электромиографии

При оценке взаимосвязи состояния четырехглавой мышцы бедра с клинико-функциональными показателями был проведен корреляционный анализ методом Спирмана с последующей оценкой показателей – Таблица 17.

Таблица 17 – Корреляционные связи показателей электромиографии и клинико-функциональных показателей при поступлении

Показатели	Коэффициент корреляции, R	Достоверность корреляции, p
Возраст, годы	0,07	0,66
ИМТ, кг/м ²	0,21	0,21
Индекс курящего человека, пачка/лет	-0,04	0,83
Одышка по шкале Borg	-0,61	0,00008
Одышка по mMRC, баллы	-0,43	0,008
Оценка качества жизни по САТ-тесту, баллы	-0,57	0,0002
Сатурация кислорода крови, %	0,23	0,18
Количество обострений за год	-0,28	0,096
Доза системных глюкокортикостероидов, мг	0,09	0,58
ОФВ ₁ , % от должного	0,11	0,55
Остаточный объем легких, %	-0,37	0,14
Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO ₂), мм рт. ст.,	0,45	0,005
Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO ₂), мм рт. ст.	-0,39	0,02
pH	0,01	0,92

Продолжение таблицы 17		
K^+ , ммоль/л	0,124	0,46
Ca^{++} , ммоль/л	-0,33	0,045
КФК -общий, ммоль/л	-0,31	0,05
СРБ, мг/л	-0,07	0,68
Количество шагов	0,33	0,049

При анализе взаимосвязи между исходными показателями электромиографии и клинико-функциональными показателями пациентов были получены корреляции с количеством проходимых шагов, парциальным давлением кислорода в артериальной крови, парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови, концентрацией кальция в крови, одышкой по шкале mMRC, с одышкой по шкале Borg и оценкой качества жизни по CAT. Выявлена достоверная слабая прямая корреляция с количеством проходимых шагов.

Получена слабая прямая корреляция с парциальным давлением кислорода в артериальной крови (Рисунок 11).

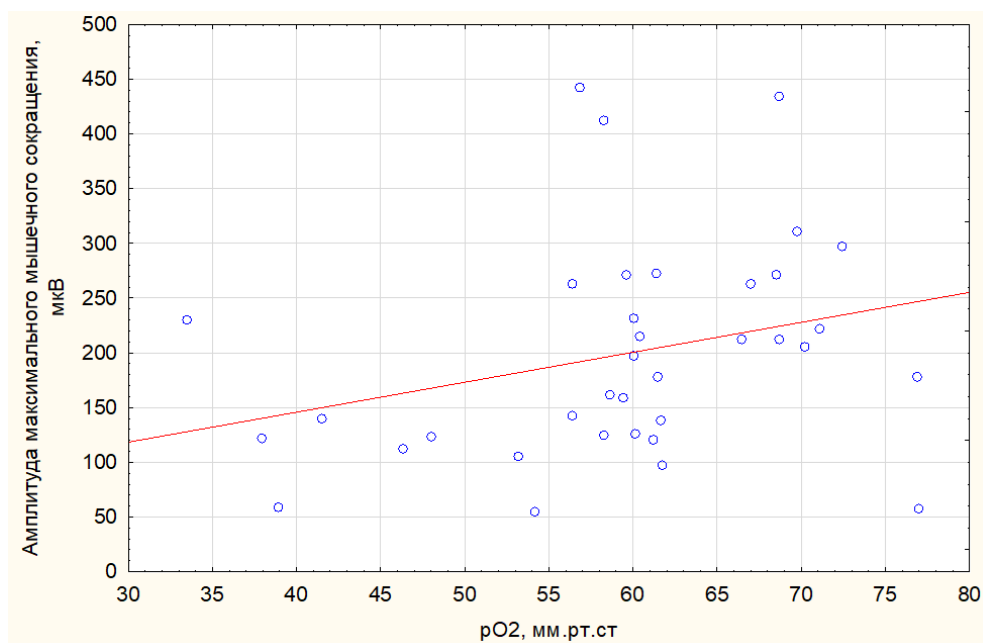


Рисунок 11 – Корреляция между показателями миографии и уровнем парциального давления кислорода в артериальной крови при поступлении.
 $R = 0,45$; $p = 0,0054$

Получена слабая обратная корреляция между показателем электромиографии и парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови – Рисунок 12.

Также получена слабая обратная корреляция между амплитудой максимального мышечного сокращения и уровнем ионизированного кальция в крови.

Проанализированы корреляции между клинико-лабораторными данными и количеством проходимых шагов, а, следовательно, двигательной активностью пациента. Установлены прямые корреляции с возрастом и сатурацией кислородом гемоглобина капиллярной крови, индексом массы тела и обратные корреляции с одышкой по mMRC, оценкой качества жизни по CAT, с парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови – Таблица 18.

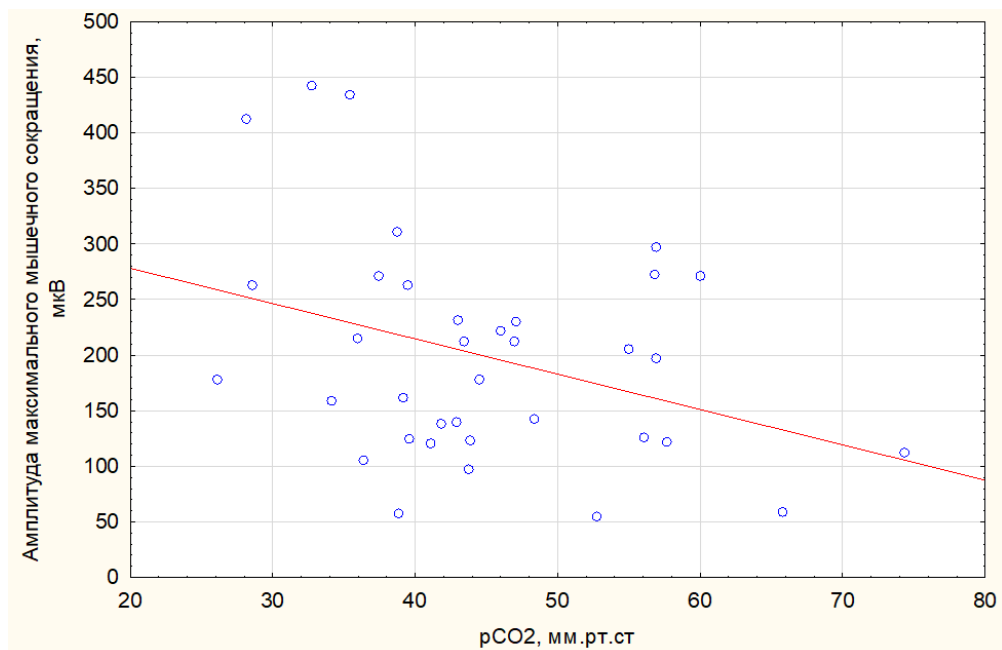


Рисунок 12 – Корреляция между показателями миографии и парциального давления углекислого газа в артериальной крови при поступлении. $R = -0,39$, $p = 0,019$

Таблица 18 – Корреляционные связи количества проходимых шагов и клинико-функциональных показателей болезни у пациентов с ХОБЛ

Показатели	Коэффициент корреляции, R	Достоверность корреляции, p
Возраст, годы	0,37	0,026
ИМТ, кг/м ²	0,63	0,00003
Одышка по mMRC, баллы	-0,62	0,00005
Оценка качества жизни по САТ-тесту, баллы	-0,53	0,0007
Сатурация кислорода крови, %	0,43	0,08
ОФВ ₁ , %	-0,06	0,75
Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO ₂), мм рт. ст.	0,28	0,097
Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO ₂), мм рт. ст.	-0,48	0,003

Установлена слабая прямая корреляция двигательной активности с возрастом пациента – Рисунок 13.

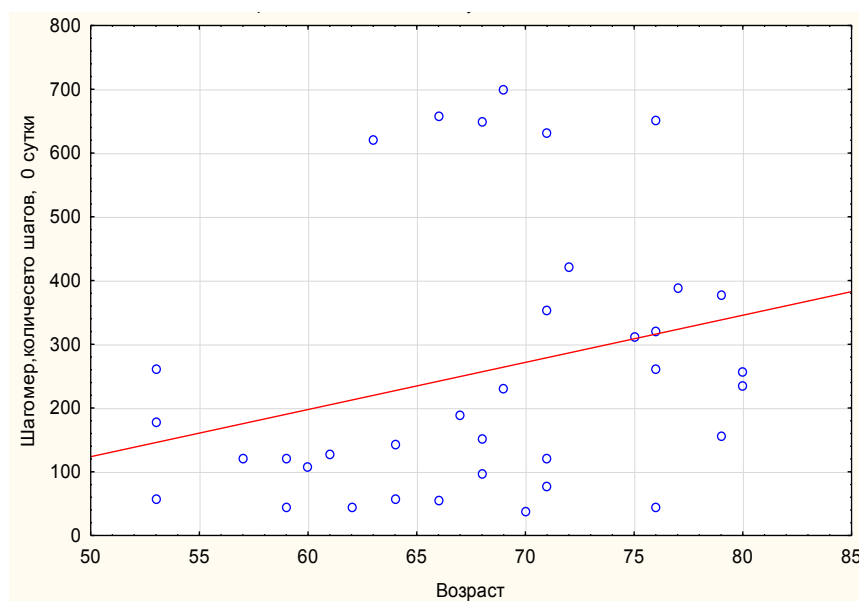


Рисунок 13 – Корреляция количества проходимых шагов с возрастом пациента.

$$R = 0,37; p = 0,026$$

Выявлена прямая корреляция средней силы между количеством пройденных шагов и индексом массы тела – Рисунок 14.

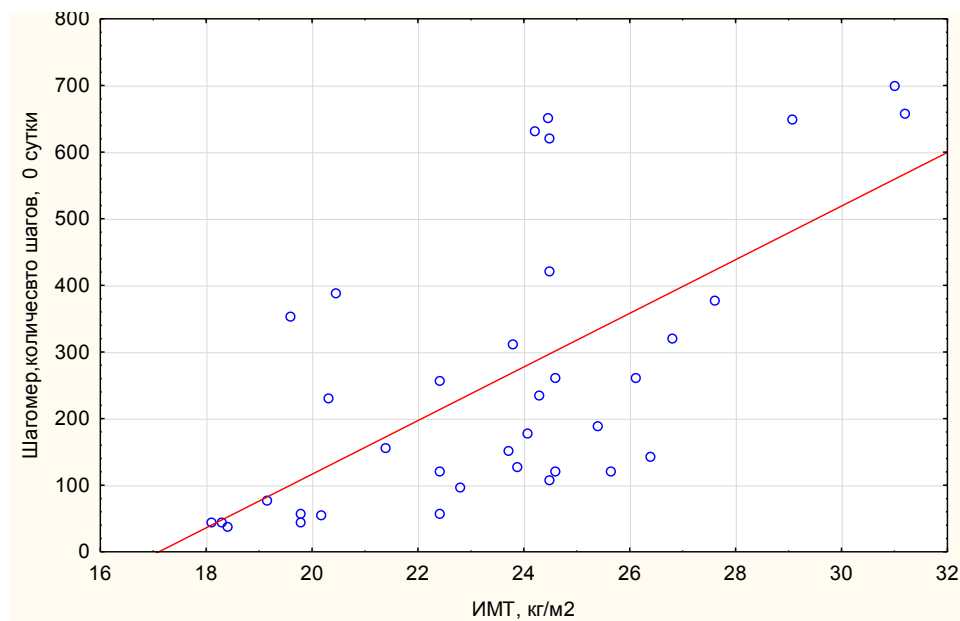


Рисунок 14 – Корреляция количества проходимых шагов с ИМТ пациента.

$$R = 0,63; p = 0,00003$$

Выявлена обратная корреляция средней силы двигательной активности с оценкой качества жизни по САТ (Рисунок 15).

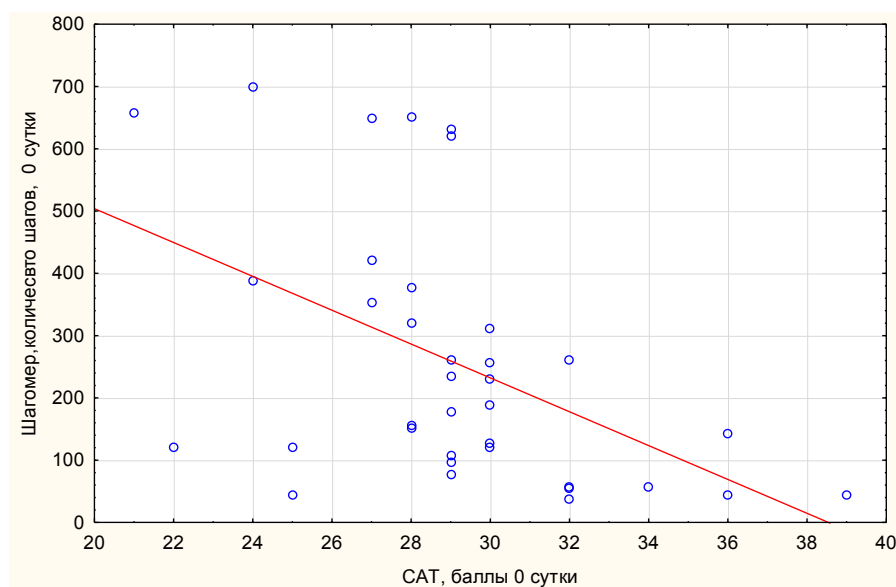


Рисунок 15 – Корреляция количества проходимых шагов с качеством жизни, оцененным по опроснику САТ. $R = -0,53; p = 0,0007$

Также получена слабая отрицательная корреляция двигательной активности с парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови – Рисунок 16.

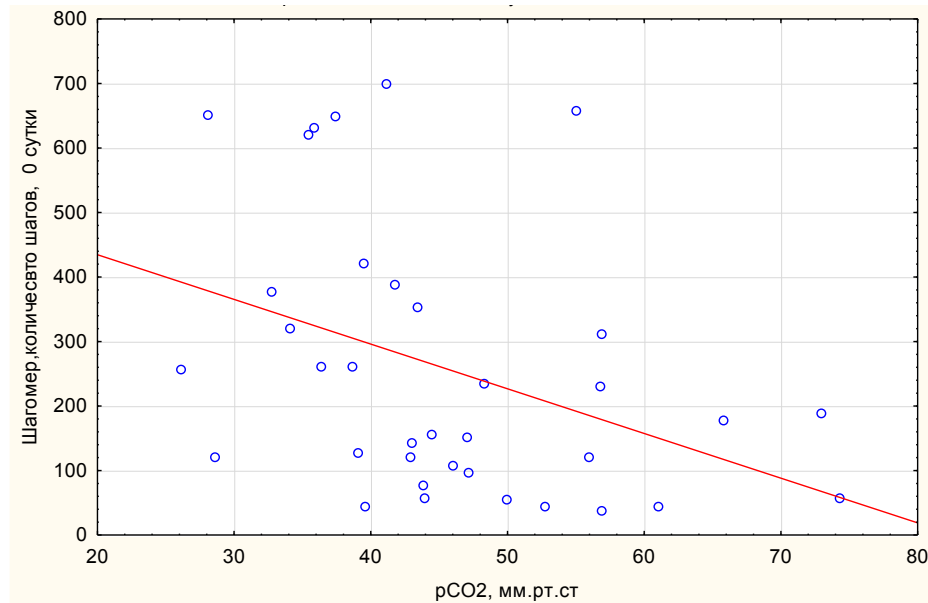


Рисунок 16 – Корреляция количества проходимых шагов с уровнем парциального давления углекислого газа. $R = -0,48$; $p = 0,0003$

Полученные результаты корреляционных связей между клинко-функциональными проявлениями болезни и данными электромиографии можно представить в схематичном Рисунке 17.

Взаимосвязь между дисфункцией четырехглавой мышцы бедра и клинко-функциональными параметрами



Рисунок 17 – Корреляционные связи между биоэлектрической активностью четырёхглавой мышцы бедра и клинко-функциональными параметрами

Представленные ниже клинические примеры демонстрируют результаты проведенного исследования.

Клинический пример №1.

Пациент Щ, 70 лет, диагноз ХОБЛ установлен около 10 лет назад - рисунок 18.



Рисунок 18 – Пациент Щ. Электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра

Госпитализирован в пульмонологическое отделение с жалобами на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, слабость.

Базисную терапию не принимал. Для купирования приступов использовал β_2 –агонисты короткого действия. В течение последнего года (2016) стал отмечать нарастание одышки, слабости, снижение массы тела, в связи с чем, передвигался на костылях. Одышка возникала при ходьбе на расстояние до 50 метров. Стаж курения 55 лет по 20 сигарет в день (ИК -55 пачка/лет). Госпитализирован с диагнозом: хроническая обструктивная болезнь легких по эмфизематозному типу, крайне тяжелое течение, тяжелое обострение (GOLD 4, D). Острая дыхательная недостаточность (ОДН) на фоне хронической дыхательной недостаточности (ХДН) по гиперкапническому типу.

При объективном осмотре обращает на себя внимание выраженное снижение массы тела. ИМТ – $18,4 \text{ кг/м}^2$. Больной ответил по вопроснику COPD

Assessment Test (CAT), набрав 32 балла, по модернизированной шкале одышки MRC (mMRC) – 4 балла (очень тяжелая одышка), шкала Borg -10 баллов.

Учитывая тяжесть состояния, пациент не мог выполнить тест с шестиминутной ходьбой, в связи с чем двигательная активность оценивалась по шагомеру в течение 6 часов бодрствования в первой половине дня. У данного пациента было зафиксировано – 38 шагов.

По полученным результатам исследования в газовом анализе артериальной крови отмечалось повышение уровня парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$) – 56,9 мм.рт.ст, парциальное давление кислорода ($p\text{O}_2$) – 72,4 мм.рт.ст (забор крови на кислороде).

По данным компьютерной томографии легких – форма грудной клетки эмфизематозная. Очаговых и инфильтративных теней не выявлено. В верхних, средних и нижних отделах легких определяются участки внутридольковой и панацинарной эмфиземы.

По данным исследования функции внешнего дыхания: ОФВ_1 – 0,92 (24%).

По данным электромиографии в режиме покоя фоновая активность четырехглавой мышцы не превышает 5-10 мкВ, амплитуда при максимальном мышечном сокращении составляет 297 мкВ (норма 610–1200 мкВ) – Рисунок 19.

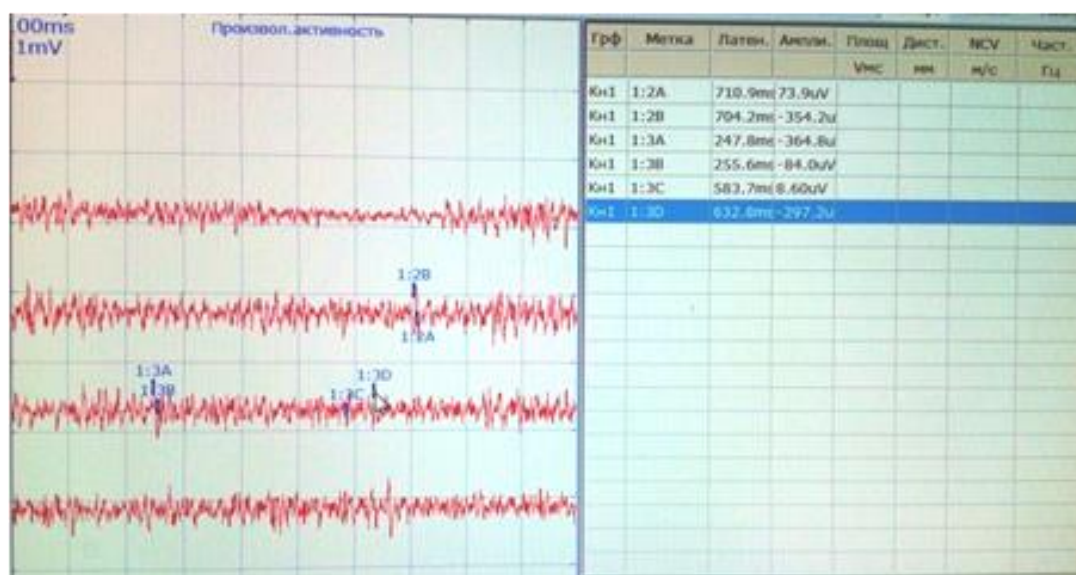


Рисунок 19 – Данные электромиографии при первичном обследовании.

В отделении проводилась терапия: системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), бронхолитические препараты в сочетании с кислородотерапией со скоростью потока до 2л/мин и респираторной поддержкой в режиме ST (IPAP 24 смH₂O+EPAP -6смH₂O) не менее 6-8 часов в сутки.

Больному проводилась электромиостимуляция четырехглавой мышцы аппаратом COMPEX модель Energy.

У пациента использовалось чередование программ Sport/Strength (сопротивление и сила), данная программа позволяет достичь увеличение силы и скорости сокращения мышц во время тренировок или занятий спортом, требующих интенсивного воздействия в короткий промежуток времени и Aesthetic/Firming (укрепление), характеризующаяся созданием крепких, хорошо развитых мышц и восстановлением эластичности опорных тканей. Кроме того, она помогает компенсировать недостаточную мышечную активность путем активации усиленной работы ослабших участков, в течение 10 дней с интенсивностью до 27-32 мА. Через 10 дней были оценены результаты: было получено снижение баллов по вопроснику SAT до 26 балл, за счет увеличения двигательной активности, что подтверждалось увеличением количества шагов зафиксированных по шагомеру. Количество которых составляло 96. При этом одышка по вопроснику mMRC сохранялась до 4 баллов, однако по шкале Borg пациент отмечал 7 баллов. В газовом анализе артериальной крови отмечается тенденция к снижению гиперкапнии и увеличению парциального давления кислорода: pCO₂- 45,2 мм.рт.ст, pO₂ – 63,6 мм.рт.ст.

Электромиография четырехглавой мышцы бедра в режиме покоя сохранилась на прежнем уровне и не превышала 5-10 мкВ. Амплитуда при максимальном мышечном сокращении увеличилась до 662 мкВ (норма 600–1200 мкВ) – Рисунок 20.

Данная миография свидетельствует о улучшении биоэлектрической активности мышечного волокна. Следовательно, можно сделать вывод о улучшении мышечного сокращения и как следствие двигательной активности пациента.

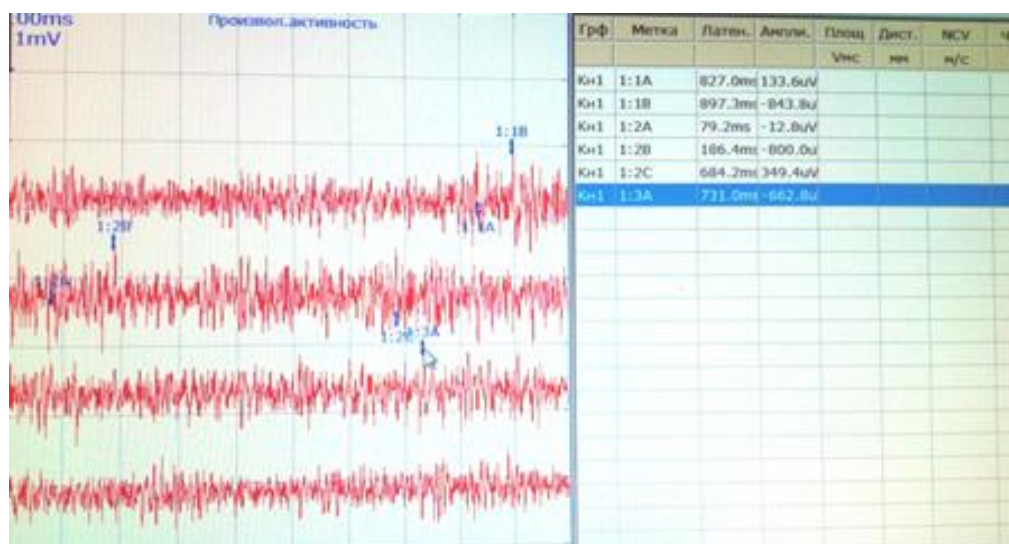


Рисунок 20 – Данные электромиографии после проведения 10 сеансов электромиостимуляции

В результате проведенной электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра у пациента отмечалось улучшение качества жизни, оцениваемое по субъективному восприятию с использованием вопросника SAT, у пациента улучшились показатели газообмена, несмотря на сохраняющийся высокий балл по вопроснику mMRC. Однако при оценке одышки по шкале Borg отмечалось уменьшение баллов. Следует отметить, что оценка одышки по шкале Borg является более тонким инструментом, в большей степени учитывающим субъективное состояние пациента. В отношении двигательной активности важно подчеркнуть, что пациент стал более активно передвигаться в пределах палаты, это подтверждается показателями шагомера. Расширение двигательной активности несомненно способствует улучшению способности к самообслуживанию. Значимым является улучшение биоэлектрической активности мышечного волокна, подтвержденное электромиографией. Более быстрое восстановление сатурации гемоглобина капиллярной крови кислородом после выполненной нагрузки свидетельствует об улучшении метаболических процессов в мышечной ткани, что, с одной стороны обусловлено устранением дыхательной недостаточности на фоне лечения, а с другой - увеличением мышечной работы и более активным протеканием метаболических процессов в мышечной ткани.

Клинический пример № 2

Пациент Р, 62 лет. Диагноз установлен за 6 месяцев до госпитализации – Рисунок 21.



Рисунок 21 – Пациент Р. Сеанс электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра

Жалобы при поступлении на выраженную одышку, непродуктивный кашель, слабость.

Госпитализирован в пульмонологическое отделение с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких, по эмфизематозному типу, тяжелое течение, тяжелое обострение (GOLD 4, D). ОДН на фоне ХДН по гипоксемическому типу.

Стаж курения 30 лет по 20 сигарет в день (ИК – 30 пачка/лет). Базисная терапия – сальметерола ксинафоат/флутиказона пропионат 25/250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, тиотропия бромид 18 мкг по 1 дозе 1 раз в день. В течение последних 6 месяцев отмечал снижение массы тела, усиление слабости в ногах. В течение последней недели до госпитализации, отметил усиление одышки. Пациент из-за слабости прекратил двигательную активность. Госпитализирован в связи с обострением, на фоне выраженных системных проявлений, таких как одышка, слабость в мышцах, снижение массы тела.

При объективном осмотре – выраженное снижение массы тела. ИМТ – 18,29 кг/м². По вопроснику САТ пациент набрал 39 баллов, оценка одышки по шкале mMRC составила 4 балла, шкала Borg -10 баллов. Количество шагов по шагомеру: 45 шагов.

В газовом анализе артериальной крови – pCO₂ -52,7 мм.рт.ст, pO₂ – 54,2 мм.рт.ст.

По данным исследования функции внешнего дыхания: ОФВ₁ – 0,86 (21%).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки – форма грудной клетки эмфизематозная. Отмечаются участки пневмофиброза в верхней доле правого легкого на фоне эмфизематозной трансформации («исчезающий легочный рисунок»). В средней и нижней долях правого легкого определяются участки внутридольковой, парасептальной и внутридольковой сливной эмфиземы.

По данным ЭМГ в режиме покоя фоновая активность четырехглавой мышцы не превышает 5–10 мкВ, амплитуда при максимальном мышечном сокращении составляет 55,1 мкВ (норма 600–1200 мкВ) – Рисунок 22.

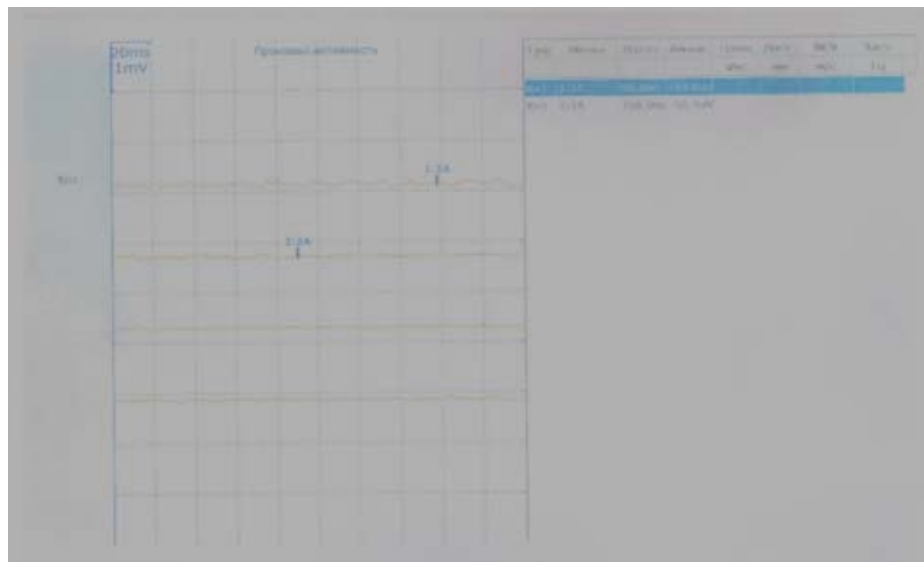


Рисунок 22 – Данные электромиографии при первичном обследовании

В стационаре проводилась терапия системные и ингаляционные ГКС, бронхолитические препараты, муколитические препараты, кислородотерапия со скоростью потока до 2 л/мин.

Больному проводилась электромиостимуляция четырехглавой мышцы аппаратом COMPEX модель Energy с чередованием программ Sport/Resistance и Aesthetic/Firming в течение 10 дней с интенсивностью до 25-30 мА. На фоне электромиостимуляции пациент смог проходить 96 шагов, зафиксированных по шагомеру. У пациента снизились значения по вопроснику CAT до 34 баллов. Одышка по шкале mMRC сохранялась до 4 баллов, по шкале Borg - 8 баллов. В газовом анализе артериальной крови: pCO_2 – 45,6 мм.рт.ст, pO_2 – 65,1 мм.рт.ст.

Через 10 дней были оценены результаты по данным ЭМГ четырехглавой мышцы. В режиме покоя фоновая активность не превышает 5–10 мкВ. Амплитуда при максимальном мышечном сокращении составляет 261 мкВ (норма 600–1200 мкВ) – Рисунок 23.

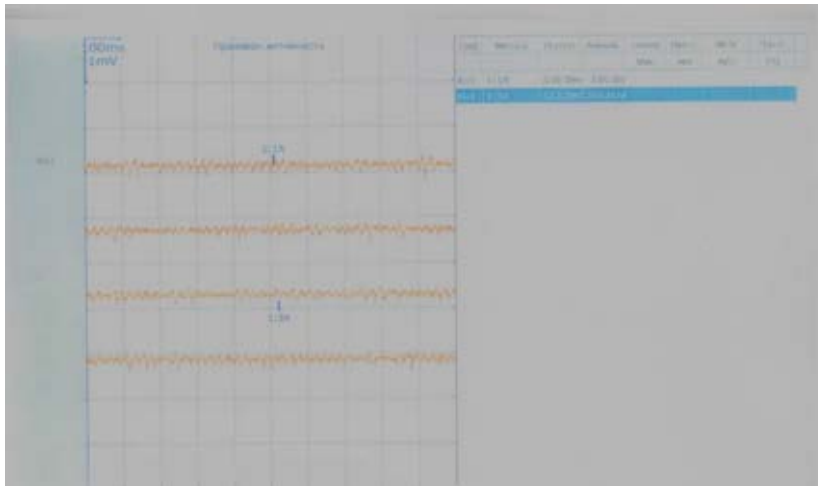


Рисунок 23 – Данные электромиографии после проведения 10 сеансов электромиостимуляции

Пациент стал самостоятельно передвигаться по палате, выходить в коридор, выполнять минимальные упражнения со спортивной палкой из положения сидя, что можно расценивать как начало физической реабилитации.

Пациент отмечал улучшение эмоционального статуса, что является одной из важнейших целей лечения. Именно улучшение эмоционального статуса, улучшение восприятия пациентом своей болезни способствует большей приверженности терапии, в том числе - реабилитационным мероприятиям.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких является хроническим персистирующим заболеванием, характеризующимся множественными системными проявлениями, такими как депрессия, остеопороз, кахексия, артериальная гипертензия, анемия, нарушения углеводного обмена, ренальная дисфункция, дисфункция скелетной мускулатуры. Особое внимание привлекает дисфункция скелетной мускулатуры, ведь именно это проявление приводит к более быстрой инвалидизации пациентов. Происходит снижение качества жизни, что требует дополнить фармакологическую терапию немедикаментозными подходами к лечению. К нефармакологическим методам лечения относятся легочная реабилитация, работа с психологом. Легочной реабилитации отводится достаточно большое значение, и, согласно GOLD, эффективность данного метода имеет большую доказательную базу. Но из всех пациентов с хронической обструктивной болезнью легких имеется когорта пациентов со значительной степенью дисфункции скелетной мускулатуры, дыхательной недостаточностью, это пациенты, находящиеся в фазе обострения и крайне тяжелые пациенты, к которым невозможно применить стандартные программы легочной реабилитации. В качестве альтернативы могла бы выступить электромиостимуляция. Целью нашего исследования явилось доказать эффективность электромиостимуляции у крайне детренированных пациентов с ДН. Задачи исследования заключались в том, чтобы изучить эффективность электромиостимуляции у тяжелых пациентов с ХОБЛ с дыхательной недостаточностью и оценить влияние различных факторов на функцию мышечного волокна.

Объектом исследования явились пациенты с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, соответствующие, по интегральной оценке, группе D, у которых была подтверждена дисфункция скелетной мускулатуры с помощью электромиографии. Перед включением в исследование было обследовано 85 пациентов, 18 пациентов отказались от исследования. Пациентам проводилась оценка клинических и лабораторных параметров, а именно анализ газового состава артериальной крови, показателей уровня электролитов, СРБ, как маркер

воспаления. У пациентов оценивалась выраженность одышки по шкалам mMRC, Borg и качество жизни по вопроснику CAT. В последующем оценивалось состояние четырехглавой мышцы бедра и двигательная активность пациента по шагомеру. У 31 пациента выявлены критерии исключения. Для решения поставленных задач, проводилось исследование, которое представляло собой открытое проспективное когортное рандомизированное сравнительно исследование. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 сопоставимые группы методом закрытых конвертов. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию обострения ХОБЛ. Пациентам в основной (экспериментальной) группе проводилась дополнительно электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра в течение 10 дней.

В исследование включено 36 пациентов с обострением ХОБЛ, 49 пациентов имели критерии исключения. У 7 пациентов, несмотря на подходящие критерии включения, выявлены нормальные показатели электромиографии, что также являлось критерием исключения и что можно объяснить следующим образом: данная группа пациентов по данным анамнеза занимались в прошлом профессиональным спортом. В основе этого лежит следующая причина. В мышцах содержатся два типа миофибрилл: миофибриллы 1-го типа (медленные) и миофибриллы 2-го типа (быстрые), различающиеся по уровню активности АТФ-азы. Чем больше активность АТФ-азы, тем большей сократимостью обладает мышечное волокно. Волокна первого типа также называются окислительными, в них происходит окисление жирных кислот и глюкозы при условии наличия кислорода. Именно волокна первого типа преобладают у лиц, выполняющих нагрузки, связанные с выносливостью, это такие виды спорта как бег, велоспорт. Второй тип волокон – гликолитические. Они характеризуются преобладанием анаэробного гликолиза и отвечают за силовые нагрузки – тяжёлая атлетика [57; 105]. Также известно, что у спортсменов, кроме увеличения количества миофибрилл 1-го и 2-го типов, отмечается увеличение количества митохондрий, являющихся источником энергии для сокращения. F. Protaci в своей работе «Mitochondria Association to Calcium Release Units is Controlled by Age and Muscle

Activity» показал, что с возрастом происходит снижение количества миофибрилл и митохондрий даже у здоровых лиц. У спортсменов и лиц, занимающихся спортом, возникает гипертрофия мышечных волокон (за счет увеличения размера миофибрилл), с другой стороны, в мышечных волокнах повышается содержание митохондрий, энергетического субстрата – креатинфосфата и пластического субстрата – гликогена, миоглобина и других. Наиболее предрасположены к саркоплазматической гипертрофии, по-видимому, медленные волокна – волокна I типа [26; 53].

У пациентов с ХОБЛ на фоне системного воспаления и ряда повреждающих факторов возникает уменьшение количества миофибрилл I-го типа и количества митохондрий. У спортсменов этот процесс так же происходит, но за счет того, что исходно их мышцы были гипертрофированы и имели высокое содержание пластического и энергетического субстрата, то при патологии эта группа пациентов имеет некоторый функциональный запас, что позволяет их мышцам сохранять нормальную, или близкую к нормальной, активность.

Все пациенты имели в качестве основного воздействующего фактора табакокурение. Стаж курения оценивался по индексу курящего человека и составлял в среднем 44,8 (20; 60) пачка/лет, что согласуется по данным многих литературных источников с тем, что курение является ведущим этиологическим фактором ХОБЛ [19; 55].

Проведя анализ оценки индекса массы тела, мы ожидали выявить наличие низкой массы тела у всех пациентов, как результат системного эффекта ХОБЛ, однако низкие показатели имели лишь 3 пациента, имеющие крайне тяжелое течение ХОБЛ. Для пациентов с ХОБЛ характерно нарушение всех видов обмена, в том числе и жирового [16; 52]. Нормальную или даже повышенную массу тела скорее всего можно объяснить преобладанием у этих пациентов жировой, а не мышечной ткани, что обусловлено вероятнее всего гиподинамией, подтверждающаяся показателями шагомера. В нашем исследовании, мы не проводили анализ состава тела. Проведение биоимпедансного анализа помогло бы

более точно оценить структуру массы тела и определить процентное содержание мышечной ткани [99]. Это может стать частью наших будущих исследований.

В соответствии с критериями включения, по интегральной оценке, все пациенты соответствовали группе D. Они имели высокую степень одышки и влияния болезни на качество жизни (CAT – 29,1 (21,0; 39,0), m MRC – 3,5 (3; 4)), высокую степень обструкции GOLD 4 – ОФВ1 в среднем 1,10 (0,53; 2,38) л (32,2 (13,0; 59,0) % от должного), все 36 пациентов имели обострения в течение года, приведшие к госпитализации. Действительно, одышка является важнейшим фактором, лимитирующим физическую активность пациентов. Ощущение одышки является наиболее тягостным для пациентов, что значительно влияет на восприятие пациентом своего состояния, на качество жизни в целом. При осмотре изученной когорты больных обращала на себя внимание выраженная одышка – 8,7 (8,0;10,0) баллов (Borg,1982), которая оценивалась как тяжёлая (по шкале mMRC составляла 3,5 балла). Усиление одышки является одним из критериев обострения ХОБЛ [86], и механизм её развития у пациентов с ХОБЛ связан с активацией хеморецепторов, путем воздействия на дыхательный центр гипоксемии и гиперкапнии, что подтверждается анализом газового состава артериальной крови [9; 67].

Пациенты жаловались на частый (50%), постоянный (28%) или эпизодический (32%) кашель с продукцией мокроты, большинство пациентов отмечало, что количество мокроты умеренное или обильное, имеющее гнойный или слизисто-гнойный характер, что является критерием обострения ХОБЛ по критерию Антонисена [73].

Спирометрию выполнили все 36 пациентов. Из 36 пациентов, включенных в исследование, лишь 16 пациентов выполнили бодиплетизмографию. Этот факт так же свидетельствует, что пациенты являются детренированными, так как даже выполнение спирометрических маневров и выполнение маневров в бодиплетизмографической камере было для них затруднительным. У 34 пациентов зафиксированы выраженные обструктивные изменения, как показатель тяжести состояния ХОБЛ, при этом остаточный объем лёгких увеличен у 13

пациентов. Следствием гиперинфляции является уплощение диафрагмы, что способствует значительному нарушению биомеханики дыхания и развитию синдрома утомления дыхательных мышц.

Снижение показателя сатурации кислородом гемоглобина капиллярной крови указывает на дыхательную недостаточность при условии нормальной концентрации гемоглобина в крови, а также при отсутствии нарушений микроциркуляции. Нарушение микроциркуляции может быть следствием эндотелиальной дисфункции, которая развивается при ХОБЛ [33; 31; 32; 23]. В нашем исследовании у пациентов зарегистрировано снижение сатурации кислородом гемоглобина капиллярной крови, однако мы не проводили дополнительных исследований капиллярного кровотока, поэтому не представляется возможным оценить, каким фактором больше вызвано снижение сатурации: собственно, гипоксемией или нарушением микроциркуляции на фоне эндотелиальной дисфункции.

Гипоксемическая дыхательная недостаточность, а именно снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ниже 80 мм рт. ст было выявлено у всех пациентов. Это закономерно, потому что именно дыхательная недостаточность является одним из факторов развития дисфункции скелетной мускулатуры.

Для ХОБЛ характерно развитие гиперкапнической дыхательной недостаточности. В нашем исследовании гиперкапния наблюдалась у пациентов, которые имели повышенный остаточный объем лёгких по данным бодиплетизмографии, а также у 2 пациентов, которые были не способны выполнить бодиплетизмографию.

Предполагалось, что у всех пациентов будет отмечаться повышение уровня общей КФК в венозной крови, однако превышение нормального значения (171 Ед/л) было зафиксировано лишь у 6 пациентов. Повышение общей КФК в венозной крови чаще всего обусловлено непосредственным разрушением мышечного волокна, однако повышение также возникает у лиц с хорошо развитой мускулатурой (спортсменов), при двигательной активности. У пациентов в нашем

исследовании повышения уровня КФК не наблюдалось, что с одной стороны является следствием малой подвижности и низким количеством мышечной массы, а с другой стороны указывает на то, что непосредственного разрушения мышечных волокон у обследованных пациентов не происходит [15; 54; 85].

При оценке влияния электромиостимуляции на одышку мы ориентировались на выраженность одышки по шкале mMRC, Borg.

Одышка – это субъективное восприятие дискомфорта, возникающего при дыхании. Она формируется в результате взаимодействия патофизиологических механизмов с психологическими и социальными факторами, это и обуславливает разнообразие дыхательных ощущений при различных заболеваниях и у разных больных. Так восприятие одышки во многом зависит от индивидуальных особенностей и может у каждого пациента восприниматься по-разному при одинаковой степени объективных нарушений функции внешнего дыхания и газового состава артериальной крови. Дыхательный дискомфорт возрастает при выполнении любого типа работы. Это связано с включением центральных механизмов головного мозга, ответственных за формирование сигналов на моторные центры дыхательных мышц. При этой форме одышки часто появляется синдром утомления дыхательных мышц, с появлением которого связывают развитие дыхательной недостаточности. Однако следует подчеркнуть, что прямой зависимости между ощущением напряженного дыхания и работой дыхательной мускулатуры не отмечается. При этом качественная оценка одышки также различается [67; 2].

Нами были получены следующие данные: при оценке результатов как в основной группе, так и в группе контроля отмечалось уменьшение количества баллов по вопроснику и шкале, что связано с проведением основной терапии ХОБЛ (бронходилатационная терапия, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, малопоточная оксигенотерапия). Однако при сравнении эффективности в двух группах, менее выражена одышка ощущалась пациентами в основной группе – Рисунок 24.

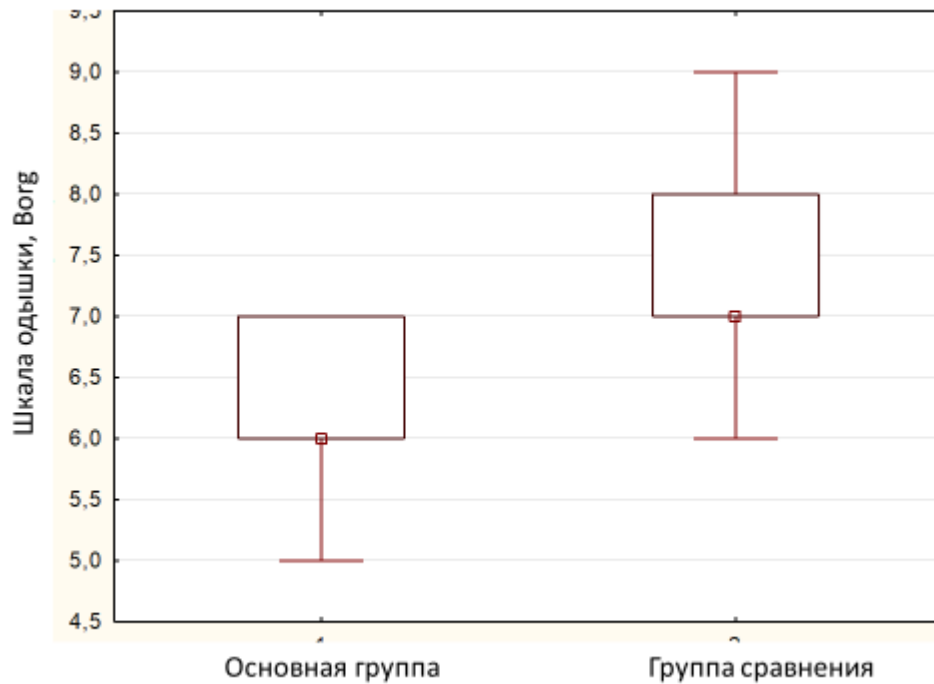


Рисунок 24 – Показатели шкалы Borg на 10-е сутки
(сравнение двух независимых групп методом Манна – Уитни)

По нашему мнению, это могло быть связано с улучшением субъективного восприятия одышки, эмоционального статуса в ответ на повышение двигательной активности. Известно, что во время физических тренировок в головном мозге усиливается продукция эндорфинов, что и обуславливает улучшение общего эмоционального фона пациентов [13; 14]

В работах Н.В. Трушенко, З.М. Мержоевой установлено, что 63,2% больных ХОБЛ характеризуют свои дыхательные ощущения так: «Я чувствую свое частое дыхание», «Я ощущаю свое частое дыхание» (59,5%), «Мое дыхание тяжелое» (51,8%). Также такие описания, как «Дышу чаще, чем обычно» и «Тяжело дышу» встречались у 26% и 33,3% больных ХОБЛ соответственно, что и подтверждает различное восприятие дыхательного дискомфорта [60]. В исследовании Н.А. Кароли, А.В. Цыбулиной, А.П. Реброва у больных ХОБЛ значимых связей между показателями ФВД и характеристиками одышки не выявлено [24], что не противоречит результатам, полученным нами.

При оценке качества жизни использовался вопросник САТ. В основной группе отмечалось значительное снижение количества баллов по вопроснику на фоне лечения. У пациентов контрольной группы оценка по САТ-тесту также снижалась на фоне лечения, но в меньшей степени – Рисунок 25.

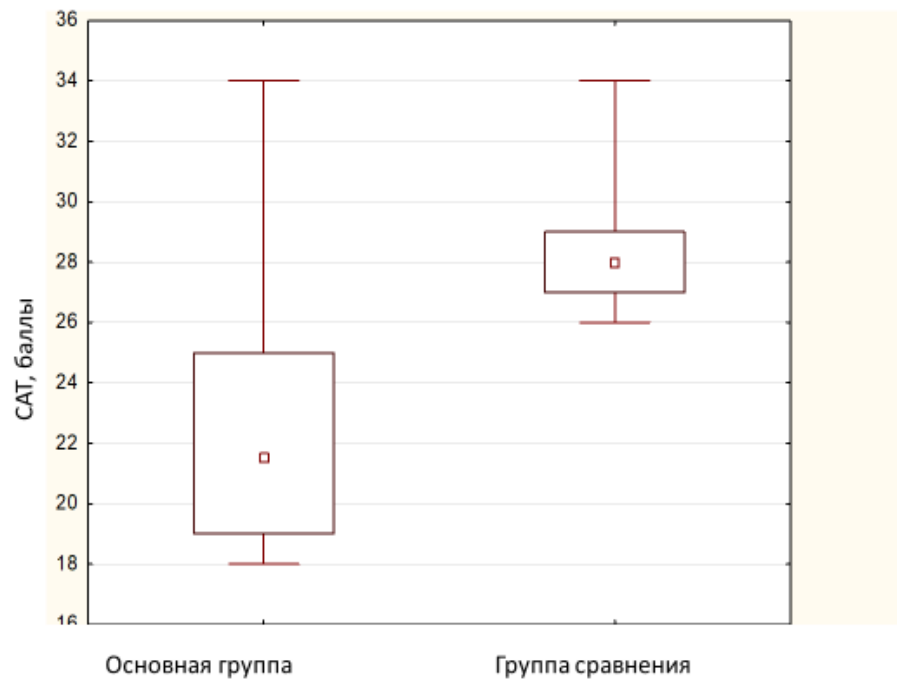


Рисунок 25 – Показатели опросника САТ на 10-е сутки
(сравнение двух независимых групп методом Манна – Уитни)

Основной акцент в опроснике САТ сделан на двигательную активность: «Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки», «Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена», «Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома», «У меня много энергии». У пациентов, получающих электромиостимуляцию, отмечается увеличение двигательной активности и, следовательно, улучшение качества жизни. К таким же выводам пришли исследователи Raolat M., Abdellaoui A. [97].

При оценке сатурации кислородом гемоглобина капиллярной крови на фоне терапии в обеих группах было отмечено улучшение показателей сатурации

кислорода. На фоне использования электромиостимуляции наибольшего улучшения сатурации кислородом не получено.

При анализе влияния электромиостимуляции на газовый состав артериальной крови также получено улучшение в обеих группах, значимого улучшения в основной группе не зафиксировано. Полученные данные можно интерпретировать следующим образом, что работа мышц во время электростимуляции не приводит к увеличению парциального давления углекислого газа и развитию респираторного ацидоза [10].

Всё вышеизложенное свидетельствует, что электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра сама по себе не влияет на биомеханику дыхания и процесс газообмена.

В нашем исследовании в качестве оценки состояния четырехглавой мышцы бедра использовалась электромиография, в то время как A. Abdellaoui с соавторами в 2011 году использовал метод карбонилирования белков скелетной мышцы с оценкой соотношения миофибрилл для изучения структуры мышечных волокон– Рисунок 26.

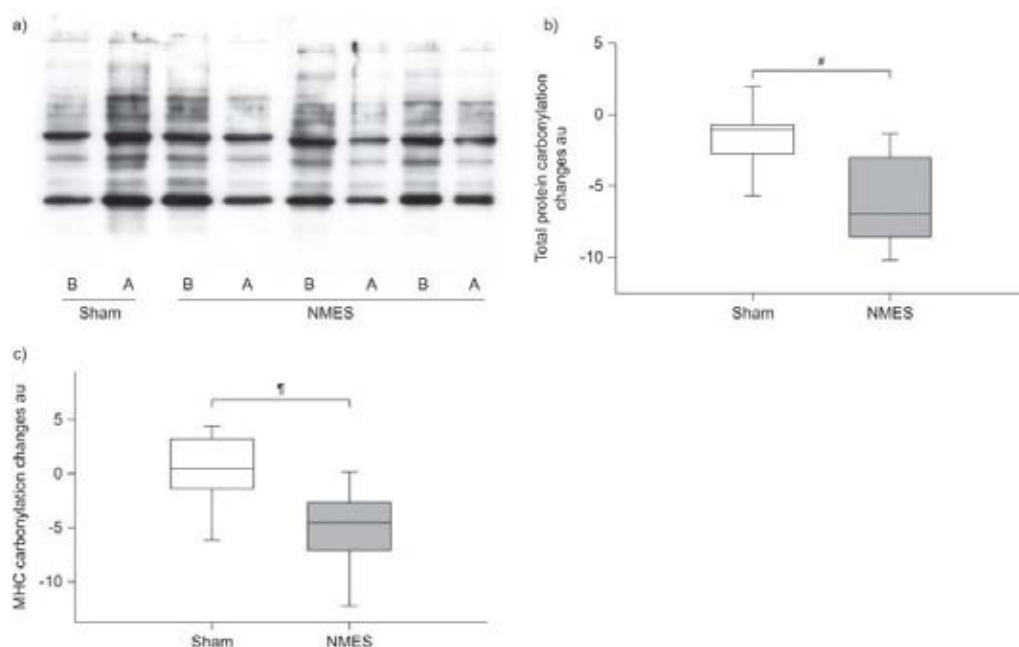


Рисунок 26 – Количественное определение изменений карбонилирования белка до и после ЭМС – (а); полных белков – (b) и тяжелой цепи миозина (МНС) – (с)

Наши пациенты имели тяжелую степень ХОБЛ и были не способны выполнить тест с шестиминутной ходьбой, поэтому в качестве оценки двигательной активности использовалось количество пройденных шагов, измеренное с помощью шагомера. А. Abdellaoui с соавторами установили, что электромиостимуляция приводит к значительному улучшению структуры мышечного волокна [70].

В нашем исследовании мы установили достоверное улучшение параметров электромиографии – Рисунок 27 – и увеличение количества проходимых шагов по шагомеру в основной группе по сравнению с группой контроля – Рисунок 28.

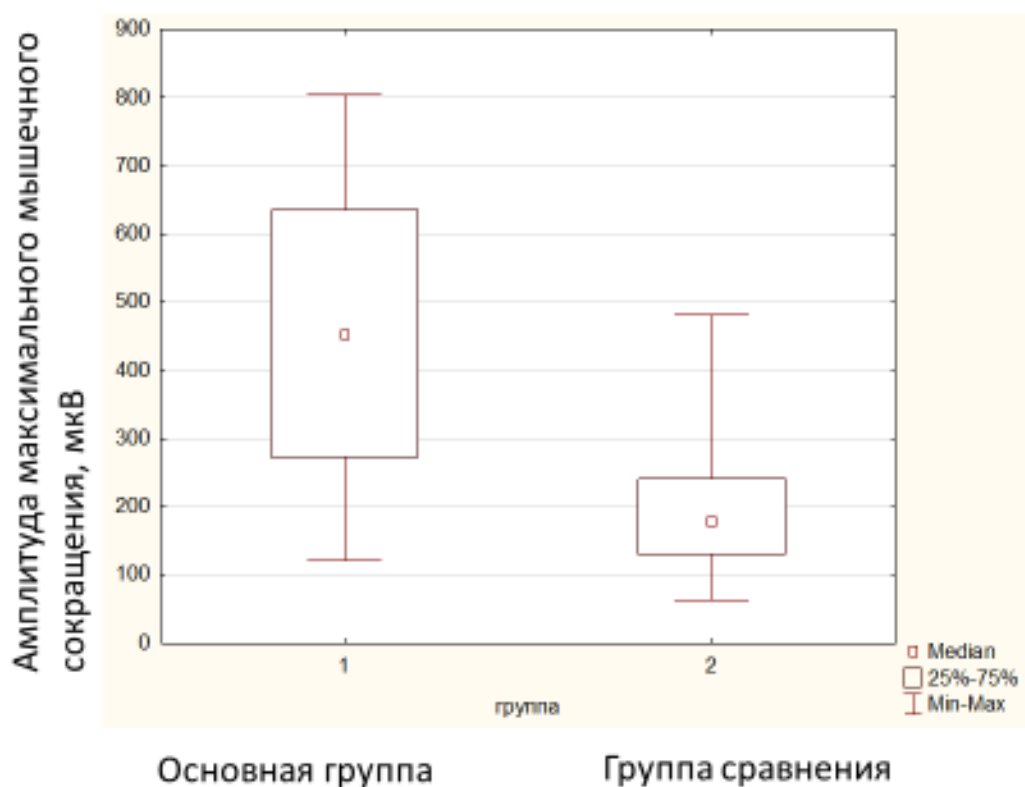


Рисунок 27– Показатели миографии на 10 сутки
(сравнение двух независимых групп методом Манна – Уитни)



Рисунок 28 – Показатели шагомера на 10-е сутки
(сравнение двух независимых групп методом Манна – Уитни)

Вышесказанное свидетельствует о неразрывной связи и взаимозависимости структуры и функции органа.

Нами не установлено взаимосвязи биоэлектрической активности четырехглавой мышцы бедра (функциональное состояние) и индексом массы тела. Вероятнее всего в данной выборке пациентов присутствовало всего 3 пациента с крайне низкой массой тела, именно у них было зафиксированы крайне низкие показатели электромиографии (ниже 100 мкВ), что говорит о развивающейся дистрофии и атрофии мышечного волокна; у остальных пациентов с сохраненной массой тела изменения в мышечном волокне вероятнее всего обусловлено гипоксемией и гиперкапнией [7;59].

Возможной взаимосвязи стажа курения и изменений в мышцах не получено. Предполагалось, что на фоне курения, происходит повреждение мелких капилляров, питающих скелетную мускулатуру преимущественно нижних конечностей, тем самым приводя к ухудшению ее работы с одной стороны, и непосредственного влияния системного воспаления и гипоксемии, возникших на

фоне табакокурения при ХОБЛ, с другой стороны. Отсутствие взаимосвязи может быть обусловлено дизайном исследования, а именно и в основной группе и группе сравнения пациенты имели в среднем одинаковый стаж курения, в связи с чем, трудно оценить влияние этого фактора на структуру мышечного волокна.

При оценке корреляции между одышкой и показателями биоэлектрической активности мышц по данным электромиографии получена обратная умеренной силы взаимосвязь между показателями миографии и оценкой по шкале Borg, вопроснику САТ и слабая корреляция с количеством баллов по вопроснику mMRC. На фоне снижения парциального давления кислорода в крови и повышения парциального давления углекислого газа происходит активация дыхательного центра, следствием чего является учащение дыхания и развитие одышки. При этом изменения в мышцах будут возникать на фоне изменения газового состава артериальной крови и кислотно-щелочного равновесия, так как мышца начинает приспосабливаться к работе в анаэробных условиях, при этом и происходит нарушение соотношения волокон первого и второго типа. Пациент в условиях дыхательной недостаточности не способен выполнить длительную нагрузку, что является одновременно и причиной, и следствием уменьшения количества миофибрилл 1-го типа.

Это же и подтверждается полученной корреляцией средней силы между парциальным давлением кислорода в артериальной крови и показателями биоэлектрической активности мышц по данным электромиографии ($R = 0,45$; $p = 0,0054$) [54; 7].

В рамках нашего исследования парциальное давление углекислого газа было повышено у 15 пациентов, получена корреляция между парциальным давлением углекислого газа артериальной крови и биоэлектрической активностью мышц по данным миографии ($R = -0,39$; $p = 0,019$), что наводит на мысль о том, что, с одной стороны, дыхательная недостаточность оказывает свое влияние на функцию скелетной мускулатуры, а, с другой стороны, вызывает синдром утомления дыхательных мышц и тем самым способствует еще большему нарушению паттерна дыхания и накоплению углекислого газа. Известно, что данные других

исследований, демонстрируют, что гиперкапния отрицательно влияет на прогноз пациентов с ХОБЛ [7;101]. У пациентов с обострением ХОБЛ парциальное давление углекислого газа повышается вследствие повышенной работы дыхания, усиления общего метаболизма [90]. Одним из факторов развития гиперкапнии является динамическая гиперинфляция, которая развивается при нагрузке и приводит к усугублению нарушения вентиляционно-перфузионных отношений [100].

Степень обструкции в нашем исследовании не коррелирует с показателями биоэлектрической активности мышц, по данным миографии. Недавними исследованиями установлено, что степень обструкции в меньшей степени влияет на прогноз пациентов с ХОБЛ, чем частота обострений [56] Это лишний раз демонстрирует, что ограничение экспираторного потока является лишь одним из многочисленных звеньев патогенеза ХОБЛ, в числе которых важную роль играют легочная гиперинфляция, уровень медиаторов воспаления, степень дыхательной недостаточности, выраженность эндотелиальной дисфункции.

В исследовании мы показали, что пациенты с тяжелой ХОБЛ на фоне дыхательной недостаточности становятся практически обездвиженными, но одышка – не единственная причина гиподинамии. На подвижность пациентов влияет состояние скелетной мускулатуры, а так как наши пациенты имели низкие показатели биоэлектрической активности мышц по данным миографии, а, следовательно, и нарушение функции четырехглавой мышцы бедра, то мы получили ожидаемую корреляцию между количеством проходимых шагов по шагомеру и показателями миографии ($R = 0,33$; $p = 0,049$). Известно, что гиподинамия влияет на структуру мышечного волокна, так как бездействие вызывает гипотрофию ткани и нарушение ее функции, усиливающееся на фоне гипоксемии, а мышечные волокна с нарушенной структурой не могут нормально функционировать. Гиподинамия усугубляется, замыкается порочный круг. В мышечном волокне происходит снижение миофибрилл 1-го типа, а так как они отвечают за выполнение длительных нагрузок, соответственно наши пациенты не

переносят длительных нагрузок, и даже не способны были выполнить тест с шестиминутной ходьбой в рамках исследования [28].

Не получено ожидаемой корреляции между биоэлектрической активностью мышц по данным миографии и приемом системных глюкокортикостероидов. Согласно данным литературы на фоне приема системных глюкокортикостероидов возникает стероидная миопатия, но в данном случае отсутствие корреляции скорее всего связано с тем, что из 36 пациентов всего 7 пациентов принимали ГКС перорально в дозе от 5 до 15 мг в сутки, остальные пациенты получали системные глюкокортикостероиды коротким курсом в виде инфузии только в период обострения, поэтому стероидная миопатия не успевала сформироваться. Данный вопрос требует дальнейшего изучения в выборках большего объема.

В ходе исследования получена слабая обратная корреляция ($R = -0,33$; $p = 0,045$) показателей биоэлектрической активности мышц по данным миографии и уровень кальция в сыворотке крови. В основе сокращения мышечного волокна лежит взаимодействие нитей актина и миозина в миофибрилле. После генерации потенциала действия, возникшего в нейро-мышечном синапсе, происходит его распространение по Т-системе трубочек. В последующем происходит электрическая стимуляция зоны контакта Т-системы и саркоплазматического ретикулума, активация ферментов, образование инозитолтрифосфата, повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция. Это вызывает в последующем через ряд процессов укорочение мышечного волокна. Таким образом, уровень кальция влияет не только на структуру костной ткани и развитие остеопороза у пациентов с ХОБЛ, но и влияет на мышечное сокращение и тем самым двигательную активность [15]. Следует особо отметить, что мы проводили исследование уровня кальция в плазме крови, а не в мышечном волокне. Исследование уровня кальция в мышечном волокне могло бы дать ценную информацию, позволяющую оценить процесс мышечного расслабления. В отсутствии достаточного расслабления мышца не может развить эффективное сокращение (по аналогии с диастолической дисфункцией миокарда) [72]. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

При оценке корреляции количества проходимых шагов с клинико-функциональными параметрами получен ряд взаимосвязей.

Полученная корреляция с парциальным давлением углекислого газа артериальной крови и отсутствие корреляции с парциальным давлением кислорода в артериальной крови, вероятнее всего, может быть объяснена тем, что пациенты выполняли минимальные физические нагрузки на фоне ингаляции кислорода через носовые канюли.

Полученная взаимосвязь количества шагов со шкалами выраженности одышки и качеством жизни обусловлены вероятнее всего, развивающейся у этих пациентов динамической гиперинфляцией, тем самым ухудшением работы диафрагмы и развитием слабости дыхательных мышц, что приводит к усилению одышки [47].

На основании имеющихся данных и полученных в ходе исследования результатов нами разработана схема легочной реабилитации, которая включает электромиостимуляцию четырехглавой мышцы бедра у пациентов с тяжелой ХОБЛ в период стационарного лечения – Рисунок 29.

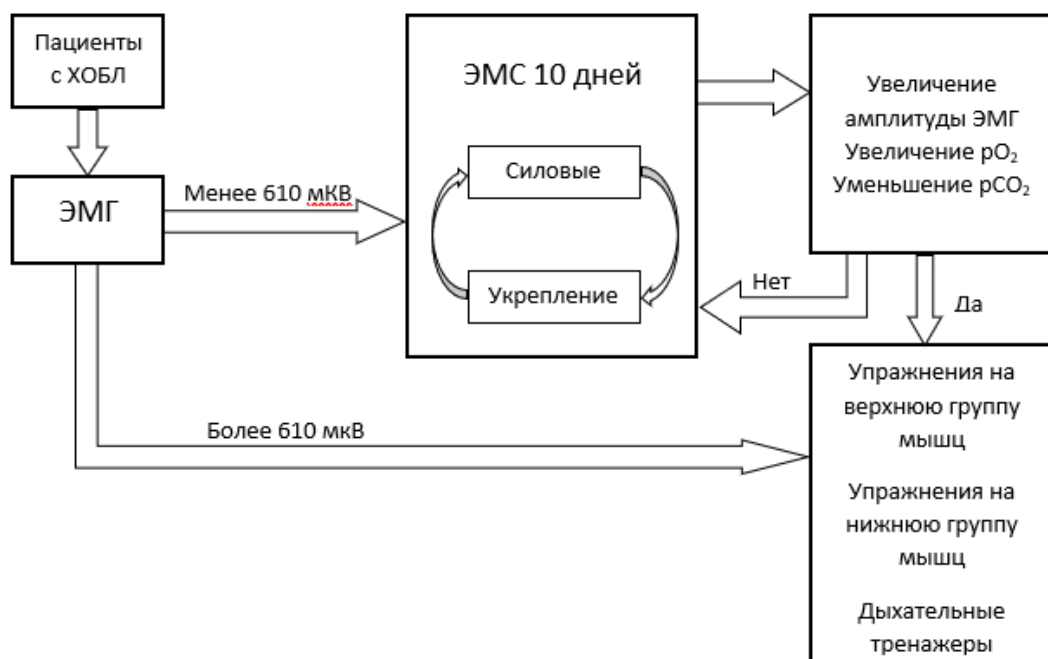


Рисунок 29 – Схема легочной реабилитации, включающая электромиостимуляцию четырехглавой мышцы бедра

Резюме. Проведенное исследование посвящено оптимизации реабилитационных мероприятий у пациентов, страдающих ХОБЛ. Кахексия, мышечная дисфункция являются распространенным системным проявлением ХОБЛ. У пациентов с мышечной дисфункцией значительно уменьшается толерантность к физическим нагрузкам вплоть до снижения способности к самообслуживанию, что в свою очередь приводит к еще большему нарушению функции мышц, прогрессированию не только функциональных, но и морфологических изменений в мышечной ткани. Именно поэтому реабилитацию следует рассматривать как важнейшее направление в лечении тяжелой ХОБЛ наряду с медикаментозной терапией.

Однако крайне детренированные пациенты с мышечной дисфункцией в ряде случаев не способны выполнить не только стандартные реабилитационные мероприятия, но даже тест с шестиминутной ходьбой. В нашем исследовании для количественной оценки физической активности мы использовали шагомер как альтернативу тесту с шестиминутной ходьбой, а для оценки функционального состояния мышц – электромиографию.

Учитывая необходимость физических тренировок и одновременную неспособность пациентов к их выполнению, мы использовали электромиостимуляцию четырехглавой мышцы бедра как альтернативу физическим тренировкам. Ранее проведенные в этой области исследования изучали эффективность указанной методики в качестве метода длительного воздействия. В результате проведенного нами исследования установлено, что краткосрочная электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра эффективна в отношении качества жизни и расширения двигательной активности пациентов. Мы также изучили взаимосвязь между показателями электромиографии и некоторыми параметрами газообмена. Установлено, что биоэлектрическая активность мышечного волокна взаимосвязана с такими параметрами, как парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови. Эти данные подчеркивают роль нарушений газообмена в развитии мышечной дисфункции у пациентов с тяжелой ХОБЛ.

На основании полученных данных нами разработана схема легочной реабилитации пациентов с тяжелой ХОБЛ, включающая электромиостимуляцию четырёхглавой мышцы бедра.

Выполненную работу нельзя считать исчерпывающей. Наше исследование не отвечает на многие вопросы, например, о роли медиаторов воспаления в развитии мышечной дисфункции, о возможности использовать электромиостимуляцию не только при ХОБЛ, но и при других заболеваниях, сопровождающихся нарушением функционального состояния мышц. Отдельного внимания заслуживает тематика, связанная с электростимуляцией дыхательной мускулатуры. На эти вопросы следует ответить в будущих исследованиях.

Выводы

1. Краткосрочная электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра у пациентов с ХОБЛ оказывает положительное влияние на восприятие одышки ($p < 0,05$) и улучшение качества жизни ($p = 0,00007$), оцениваемые по вопросам и шкалам.

2. Электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра не способна улучшать показатели газового состава крови ($p > 0,05$), при этом не способствует усилению гиперкапнической дыхательной недостаточности.

3. Электростимуляция четырехглавой мышцы бедра вызывает улучшение функции четырехглавой мышцы бедра, оцениваемой по амплитуде максимального мышечного сокращения ($p = 0,02$), и способствует повышению двигательной активности пациентов ($p = 0,0001$).

4. Установлена взаимосвязь между данными электромиографии и парциальным давлением кислорода ($p = 0,005$) и углекислого газа ($p = 0,02$) в артериальной крови, количеством шагов по шагомеру ($p = 0,049$), выраженностью одышки по шкалам mMRC ($p = 0,008$) и Borg ($p = 0,00008$), качеством жизни, оцениваемым по вопросу САТ ($p = 0,0002$), что подтверждает значимость нарушений газообмена в развитии дисфункции скелетной мускулатуры и, как следствие, гиподинамии.

5. Основываясь на полученных результатах, электромиостимуляцию следует рекомендовать как первый этап респираторной реабилитации пациентам с обострением ХОБЛ в госпитальных условиях с последующим включением в программу реабилитации физических упражнений.

Практические рекомендации

1. Пациентам с ХОБЛ, с клиникой дыхательной недостаточности показано проведение электромиографии четырехглавой мышцы бедра с целью оценки ее биоэлектрической активности и установления факта ее дисфункции;

2. Проведение электромиостимуляции четырехглавой мышцы бедра в течение 10 дней показано при амплитуде максимального мышечного сокращения менее 610 мкВ.

3. Для предотвращения утомления мышц режимы электромиостимуляции целесообразно применять с чередованием: силовые – укрепление.

4. Для уменьшения влияния гипоксемии и гиперкапнии на функцию и структуру мышечного волокна необходимо нормализовать газовый состав крови.

5. При повышении амплитуды максимального мышечного сокращения выше 610 мкВ показана активация пациентов с помощью стандартных программ реабилитации (спортивные снаряды, тренажеры).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

ГАК – газовый анализ крови

ДН – дыхательная недостаточность

ДСМ – дисфункция скелетной мускулатуры

КЖ – качество жизни

КФК – креатининфосфокиназа

ЛР – легочная реабилитация

ЛГИ – легочная гиперинфляция

мА – миллиампер

мкВ – микровольт

мкКл – микрокулон

мл – миллилитр

ммоль/л – миллимоль на литр

мг/л – миллиграмм на литр

мм рт. ст. –миллиметр ртутного столба

нС – наносекунда

ООЛ– остаточный объем легких

ОФВ1– объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПЛР – программы легочной реабилитации

СРБ –С-реактивный белок

СРО – свободнорадикальное окисление

СКС – системные глюкокортикостероиды

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД –частота дыхательных движений

ЭМГ –электромиография

ЭМС –электромиостимуляция

CAT – COPD Assessment Test

Ca⁺⁺ – кальций

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Il – интерлейкин

K⁺ – калий

mMRC – Modified British Medical Research Council

MVC – максимальное мышечное сокращение

6-MWD – тест с шестиминутной ходьбой

MHC – тяжелые цепи миозина

PaO₂ – парциальное давление кислорода

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа

SpO₂ – сатурация кислородом гемоглобина капиллярной крови

TNF - α – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В. Н. Реабилитация больных ХОБЛ / В. Н. Абросимов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Авдеев, С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Врач. – 2006. – № 12. – С. 3–8.
3. Авдеев, С.Н. Диспноэ: механизмы, оценка, терапия / С.Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. № 4. – С. 228–232.
4. Авдеев, С.Н. Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2016. – № 26 (2). – С. 231–237.
5. Авдеев, С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев. Consilium Medicum. – 2006. – № 3. – С. 75–80.
6. Авдеев, С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2015. – Т. 25. № 4. – С. 469–476.
7. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–117.
8. Айсанов, З.Р. Применение сеансов накожной электростимуляции диафрагмы в лечении больных ХОЗЛ / З.Р. Фйсанов // Тезисы XII научной конференции «Акт. проблемы клиники, диагностики и лечения во фтизиатрии и пульмонологии». – М., 1988. – С. 83–84.
9. Александрова, Н.П. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления / Н.П. Александрова, И.С. Бреслав // Физиология человека. – 2009. – Т. 35. № 2. – С. 103–111.

10. Аунг Кьяв Со. Дыхательная недостаточность и роль гиперкапнии при обострении хронической обструктивной болезни легких / Аунг Кьяв Со // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4.

11. Бачинский, О. Н. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии / О. Н. Бачинский, В. И. Бабкина, С. А. Прибылов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1.

12. Белевский, А.С. Одышка при ХОБЛ: причины и способы лечения / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 2.

13. Белевский, А.С. Реабилитация в пульмонологии / А.С. Белевский // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 2. – С. 48–50.

14. Бяловский, Ю.Ю. Системные механизмы оптимизации тренирующих и реабилитационных мероприятий / Ю.Ю. Бяловский, С.В. Булатецкий, Е.П. Глушкова // Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине. – Воронеж, 2017. – С. 13–109.

15. Васильев, В.Н. Физиология: учебное пособие / В.Н. Васильев, Л.В. Капилевич. –Томск, 2010. – 186 с.

16. Вахламов, В.А. Обоснование использования новых методов исследования метаболического синдрома в диагностике и лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями / В.А. Вахламов, А.В. Тюрикова // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. № 4. – С. 127–134.

17. Вильчинская, Н. Оксидантный стресс и риск развития атеросклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. Вильчинская, Е. Шуганов, Н. Распопина // Врач. – 2004. – № 7. – С. 26–27.

18. Вютрих, К. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и метаболический синдром: состояние проблемы (литературный обзор) / К. А.

Вютрих, Л. В. Куколь, В. В. Лазик // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2017. – Т. 12. Вып. 1.

19. Гамбарян, М.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и курение табака: принципы и пути профилактики (обзор) // М.Г. Гамбарян, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20. № 5. – С. 74–82.

20. Долецкий, А.А. Дифференциальный диагноз одышки в клинической практике / А.А Долецкий, Д.Ю. Щекочихин, М.Л. Максимов // РМЖ. – 18.03.2014. – № 6. – С. 458.

21. Зайцев, А.А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии / А.А Зайцев, Е.В. Крюков // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4.

22. Зырянов, С.К. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких / С.К. Зырянов, М.Ю. Фролов, А.С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 76–84.

23. Кароли, Н.А. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких / Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. № 9. – С. 38–42.

24. Кароли, Н.А. Сравнительная оценка субъективных ощущений одышки у больных с различными заболеваниями / Н.А. Кароли, А.В. Цыбулина, А.П. Реброва.

25. Команцев, В.Н. Методические основы клинической электромиографии Руководство для врачей / В.Н. Команцев, В.А. Заболотных. – СПб., 2001. – 349 с.

26. Коц, Я.М. Спортивная физиология Учебник для институтов физической культуры / Я.М. Коц. – М. : Физкультура и спорт, 1998. – 200 с.

27. Кузнецов, А.Н. Роль свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции в возникновении и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / А.Н. Кузнецов, Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин // Терапевтический архив. – 2011. – № 3. – С. 74–78.

28. Кунафина, Т.В. Электромиостимуляция как альтернатива физической тренировке у пациентов с ХОБЛ / Т.В. Кунафина, А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, Н.Н. Мещерякова, Е.Н. Калманова, О.В. Кожевникова // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2018. – № 3. – С. 61–66.

29. Лемешевская, С.С. Системные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): состояние мышечной ткани / С.С. Лемешевская, А.Э. Макаревич, А.Ю. Почтавец [и др.] // Медицинский журнал. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет.

30. Лещенко, И.В. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, И.И. Баранова // Пульмонология. – 2012. – № 2.

31. Макарова, М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук Ж 14.01.25 / Макарова Марина Алексеевна. – М., 2011.

32. Макарова, М.А. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. № 3. – С. 74–80.

33. Мамаева, М. Г. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // М. Г. Мамаева, И.В. Демко, А.Б. Салмина [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. № 2. – С. 113–120.

34. Мещерякова, Н.Н. Легочная реабилитация – методики тренировки и тренажеры / Н.Н. Мещерякова // Астма и аллергия. – 2017. – № 2.

35. Мещерякова, Н.Н. Основные принципы реабилитации для больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Черняк // Медицинский совет. – 2014. – № 16.

36. Мещерякова, Н.Н. Роль электромиостимуляции в реабилитационных программах больных хронической обструктивной болезнью легких (клинические примеры) / Н.Н. Мещерякова, Т.В. Кунафина, А.С. Белевский // Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 61–65.

37. Мещерякова, Н.Н. Упражнения для пациентов с ХОБЛ / Н.Н. Мещерякова // Астма и аллергия. – 2008. – № 4.

38. Мухарлямов, Ф.Ю. Пульмонологическая реабилитация: современные программы и перспективы / Ф.Ю. Мухарлямов, М.Г. Сычева, М.А. Рассулова, А.Н. Разумов // Пульмонология. – 2013. – № (6). – С. 99–105.

39. Невзорова, В.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Терапевт. арх. 2008. – Т. 80, № 3. – С. 85–90.

40. Овчаренко, С.И. Легочная реабилитация: стратегия при хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте, А.А. Долецкий // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2013. – № 01 (прил.). – С. 6–10.

41. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления / С.И. Овчаренко // Пульмонология, – 2011. – № 6.

42. Одышка и ассоциированные синдромы. Межрегиональный сборник научных трудов / под ред. д.м.н., проф. В.Н. Абросимова. – Вып. 4.

43. Орлов, М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких / М.А. Орлов // РМЖ. – 2015. – № 18. – С. 1080–1082.

44. Оценка физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких: рекомендации Европейского респираторного общества // Пульмонология. – 2015. – № 25 (3). – С. 277–290.

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

46. Поливанова, А.Э Системные биомаркеры сыворотки крови у больных хронической обструктивной болезнью легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / Поливанова Анна Эдуардовна. – М., 2008. – 113 с.

47. Пономарева, И.Б., Динамическая гиперинфляция и мониторинг легочной вентиляции во время теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХОБЛ / И.Б. Пономарева, В.Н. Абросимов, Н.Н. Перегудова // Теоретические и прикладные исследования в области естественных, гуманитарных и технических наук сб. научных трудов. – 2015. – С. 21–27.

48. Попова, Т.Н. Особенности клинико лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Попова, Татьяна Николаевна. – Тюмень; 2009. – 136 с.

49. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.

50. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2017. –Т. 3. – 464 с.

51. Руководство по эксплуатации. Электростимулятор Comrex, модель Energy.

52. Саморукова, Е.И., Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования /

Е.И. Саморукова, Ю.В. Малиничева, В.С. Задионченко [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 32–38.

53. Самсонова, А.В. Гипертрофия скелетных мышц человека: монография / А.В. Самсонов; Национальный гос. ун-т физ. культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта. – СПб. : [б.и.], 2011.– 203 с.

54. Самсонова, А.В. Гипертрофия скелетных мышц человека: Учебное пособие / А.В. Самсонова. – 3-е изд. – СПб. : Политехника, 2015.– 159 с. – (Силовая тренировка).

55. Сивцева, А.И. Эпидемиология табакокурения: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких / А.И Сивцева., Т.С. Неустроева, М.А. Иванова, Е.Р. Петрова // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 3 (43). – С. 84–87.

56. Со, А.К. Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. № 1. – С. 104–109.

57. Солодков, А.С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: Учебник / А.С. Солодков, Е.Б Сологуб. – М. : Терра-Спорт, Олимпия пресс, 2001.

58. Старцева, Я. Легочная реабилитация больных ХОБЛ / Я. Старцева, Н. Кузубова, О. Титова, М. Дидур // Врачу – 2011. – № 3.

59. Суханова, Г.И Роль гипоксемии в развитии дисфункции мускулатуры верхних конечностей при хронической обструктивной болезни легких / Г.И. Суханова, М.Ф. Киняйкин, Н.Ю. Рассохина, А.В. Крамар // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (47). – С. 90–92.

60. Трушенко, Н.В. Вербальные характеристики одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / Н.В. Трушенко, С.Ю. Чикина, Е.П. Лукашенко, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 70–80.

61. Украинцев, С.Е. Кахексия при хронической обструктивной болезни легких: диагностика и лечение / С.Е. Украинцев, Т.Ю. Брежнева // Пульмонология. 2012. – № 3. – С. 104–108.

62. Фисенко, А.Ю. Мышечная дисфункция при хронической обструктивной болезни легких в аспекте митохондриальных нарушений : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Фисенко Анна Юрьевна. – Томск, 2013. – 148 с.

63. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: монография / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., стереотип. – М.: Атмосфера, 2011. – 568 с. – (Серия монографий Российского респираторного общества).

64. Чикина, С.Ю. Роль теста с 6 минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями / С.Ю. Чикина // Практическая пульмонология. – 2015. – № 4.

65. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014, 4 марта. – № 5.

66. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания Часть 11. ХОБЛ и некардиальные поражения / А.Г. Чучалин // РМЖ. – 07.03.2008. – № 5.

67. Чучалин, А.Г., Одышка: патофизиологические и клинические аспекты / А.Г. Чучалин // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 52–55.

68. Шмелев, Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 79–84.

69. Эргешова, Л.А. Реабилитационная терапия больных ХОБЛ (оригинальное исследование) / Л.А. Эргешова, Е.И. Шмелёв // Медицинский совет. – 2014. – № 4.

70. Abdellaoui, A. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study / A. Abdellaoui, C. Préfaut, F. Gouzi [et al.] // European Respiratory Journal. – 2011. – N 38. – P. 781–788.

71. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti // Proc. Amer. Thorac. Soc. – 2005. – N 2. – P. 367–370.

72. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.

73. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P.W. Warren [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1987. – N 106. – P. 196–204.

74. Barreiro, E. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / E. Barreiro, J. Gea // Chron. Respir. Dis. – 2016 Aug. – N 13 (3). – P. 297–311.

75. Barreiro, E. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD / E. Barreiro, J. Gea // COPD. – 2015 Aug. – N 12 (4). – P. 413–426.

76. Celli, B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper / B.R. Celli, W. Macnee // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23 (6). – P. 932–946.

77. Dodd, J. W. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study // J. W. Dodd, L. Hogg, J. Nolan [et al.] // Thorax. – 2011. – N 66 (5). – P. 425–429.

78. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.

79. Gosselink, R. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD / R. Gosselink, T. Troosters, M. Decramer // *Respir. Crit. Care Med.*
80. Gruffydd-Jones, K. Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial / K. Gruffydd-Jones, H.C. Marsden, S. Holmes [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2013. – N 22 (1). – P. 37–43.
81. Jagoe, R.T. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / R.T. Jagoe, M.P. Engelen // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 2003. – Vol. 46. – P. 52–63.
82. Jakobsson, P. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure / P. Jakobsson, L. Jorfeldt, A. Brundin // *Eur. Respir. J.* – 1990. – Vol. 3. – P. 192–196.
83. Kim, H.C. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H.C. Kim, M. Mofarrahi, S.N. Hussain // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* – 2008. – N 3 (4). – P. 637–658.
84. Langen, R. C. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease / R.C. Langen, H.R. Gosker, A.H. Remels, A.M. Schols // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2013 Oct. – N 45 (10). – P. 2245–2256.
85. MacDougall, J. D. Hypertrophy and Hyperplasia / J. D. MacDougall // *The Encyclopedia of Sport Medicine. Strength and Power in Sport* / ed. P.V. Komi. – Bodmin, Cornwall : Blackwell Publishing, 2003. – V. 3. – P. 252–264.
86. MacNee, W. Acute exacerbations of COPD / W. MacNee // *SWISS MED. WKLY.* – 2003. – N 133. – P. 247–257
87. Maltais, F. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics / F. Maltais, A. A. Simard, C. Simard [et al.]

88. Martinez, F.J. NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction / F.J. Martinez, G. Foster, J.L. Curtis [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006 Jun. – N 173 (12). – P. 1326–1334.

89. Nici, L. American Thoracic Society. European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation / L. Nici, C. Donner, E. Wouters [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – N 173. – P. 1390–1413.

90. O'Donnell, D. E. COPD exacerbations 3: pathophysiology / D.E. O'Donnell, C.M. Parker // Thorax. – 2006. – N 61. – P. 354–361.

91. Ont Health Technol Assess Ser. Pulmonary Rehabilitation for Patients With Chronic Pulmonary Disease (COPD) // An Evidence-Based Analysis. – 2012. – N 12 (6)/ – P. 1–75.

92. Ontario Health Technology Assessment Series «Pulmonary Rehabilitation for Patients With Chronic Pulmonary Disease (COPD) An Evidence-Based Analysis»

93. Pezza, M. Nutritional support for the patient with chronic obstructive pulmonary disease / M. Pezza, C. Iermano, R. Tufano // Monaldi Archives for Chest Disease – Cardiac Series. – 1994. – N 49 (3 Suppl. 1). – P. 33–39.

94. Pinto Plata, V.M. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender / V.M. Pinto Plata, R.A. Celli Cruz, C. Vassaux [et al.] // Chest. – 2007. – N 132. – P. 1204–1211.

95. Price, D. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns / D. Price, D. West, G. Brusselle [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2014 Aug. – N 9. – P. 889–904.

96. Pulmonary Rehabilitation for Patients With Chronic Pulmonary Disease (COPD) // Evidence-Based Analysis. – 2012. – N 12 (6). – P. 1–75.

97. Raolat, M.A. Deterioration of Limb Muscle Function during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Abdulai Raolat M., Tina Jellesmark Jensen, Naimish R. Patel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. Feb 15. – Vol. 197, iss. 4. – P. 433–449.

98. Rong-chang, Chen Effectivness of neuromuscular electrical stimulation for the rehabilitation of moderate-to-severe COPD: a meta-analysis / Rong-chang Chen, Xiao-ying Li // *Chron. Respir. Dis.* – 2016 Aug. 13.

99. Schols, A.M. Nutritional assessment and therapy in copd: a european respiratory society statement / A.M. Schols, I.M. Ferreira, F.M. Franssen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – N 44. – P. 1504–1520 = Пульмонология. – 2016. – Т. 26. № 1. – С. 13–28.

100. Schumaker, G.L. Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / G.L. Schumaker, S.K. Epstein // *Respir. Care.* – 2004. – N 49. – P. 766–782.

101. Solanes Garcia, I. Causes of death and prediction of mortality in COPD / I. Solanes Garcia, P. Casan Clarà // *Archivos de Bronconeumología.* – 2010 Jul. – N 46 (7). – P. 343–346.

102. Stanford, R.H. External Validation of a COPD Risk Measure in a Commercial and Medicare Population: The COPD Treatment Ratio / R.H. Stanford, M.S. Lau, Y. Li, S.. Stemkowski // *J. Manag. Care Spec Pharm.* – 2019 Jan. – N 25 (1). – P. 58–69.

103. Waschki, B. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study / B. Waschki, M.A. Spruit, H. Watz [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – N 106. – P. 522–530.

104. Woodhead. / Woodhead et al. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – N 26. – P: 1138–1180.

105. Zatsiorsky, V.M. Science and Practice of Strength / V.M. Zatsiorsky, W.J. Kramer. – IL : Human Kinetics, 2006.