

На правах рукописи

Тимофеева Александра Васильевна

**ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Волкова Людмила Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Черногорюк Георгий Эдинович

доктор медицинских наук,
профессор

Куделя Любовь Михайловна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2011 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан «__» _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Хроническая обструктивная болезнь легких во всем мире является одной из самых частых причин заболеваемости и смертности, причем оба показателя продолжают расти [Чучалин А.Г., 2007; GOLD, 2006]. По данным эпидемиологических исследований в России насчитывается свыше 11 млн. больных хронической обструктивной болезнью легких [Чучалин А.Г., 2008]. Даже в экономически развитых странах только у 25% больных болезнь диагностируется на ранних стадиях [Mannino D.M., Buist A.S., 2007; Viegi G. et al., 2007].

Наиболее важными и серьезными клиническими проблемами для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких являются наличие одышки и ограничений в выполнении привычных физических нагрузок [Чучалин А.Г., 2007]. Недостаток физической активности – независимый фактор риска при всех хронических болезнях, также и при хронической обструктивной болезни легких [Morgan M., 2007]. По мнению ряда авторов, ограничение способности выполнять физические нагрузки может быть маркером тяжести болезни. Однако мало известно о толерантности к физической нагрузке и ее естественном долгосрочном изменении у больных хронической обструктивной болезнью легких, имеющих разную степень выраженности бронхиальной обструкции, и точно неизвестно, на какой клинической стадии болезни впервые появляются ограничения физической активности [Casanova C. et al., 2007].

В настоящее время показатели качества жизни также используются в качестве надежных индикаторов как тяжести болезни, так и критериев эффективности проводимой терапии. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни активно изучается, и эта проблема представляется актуальной [Чучалин А.Г., 2004; Bourdin A. et al., 2009]

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется не только патологическим процессом в легких, но и системными эффектами, которые также приводят к снижению толерантности к физической нагрузке и падению качества жизни пациентов. В последнее время в литературе появились данные, свидетельствующие о важной роли персистирующего системного воспаления, присутствующего при хронической обструктивной болезни легких, в патогенезе сердечно-сосудистых и других заболеваний у данной категории больных. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее, чем у 50% больных хронической обструктивной болезнью легких и их наличие также может быть причиной снижения физической активности [Engstrom G. et al., 2001; Huiart L., Ernst P., Suissa S., 2005; Man S.F., 2005; Rennard S.I., 2005]. Вместе с тем, имеются единичные исследования о влиянии сопутствующих хронической обструктивной болезни легких заболеваний на уровень толерантности к физической нагрузке и качество жизни больных.

Одним из обязательных разделов в терапии хронической обструктивной болезни легких является реабилитация, которая должна проводиться согласно рекомендациям GOLD у больных со II–IV стадиями. К доказанным эффектам легочной реабилитации относятся улучшение физической работоспособности и

качества жизни [GOLD, 2006]. У определенной категории больных хронической обструктивной болезнью легких проводить физическую реабилитацию без лекарственной поддержки невозможно [Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., 2007]. Единственным препаратом, который показал улучшение физического состояния больных хронической обструктивной болезнью легких, является пролонгированный бронхолитик – тиотропия бромид (Спирива). Таких исследований пока мало и представляется важным продолжить изучение влияния Спиривы на толерантность к физической нагрузке и качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Цель исследования: оценить влияние хронической обструктивной болезни легких на толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных.

Задачи исследования:

1. Изучить толерантность к физической нагрузке и качество жизни и их взаимосвязи с клинико-функциональными показателями тяжести у больных с I–IV стадиями хронической обструктивной болезни легких.
2. Изучить показатели местного и системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких.
3. Изучить естественную динамику толерантности к физической нагрузке и качества жизни и на фоне терапии бронхолитиком пролонгированного действия – тиотропия бромидом (Спирива) у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Научная новизна исследования. Результаты исследования расширяют представление о хронической обструктивной болезни легких, как заболевании, характеризующемся гетерогенностью клинических проявлений и гетерогенностью прогрессирования. Получены новые данные, свидетельствующие о негативном влиянии наиболее часто сопутствующих хронической обструктивной болезни легких заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, на уровень С-реактивного белка, толерантность к физической нагрузке и качество жизни у больных с клиническим фенотипом «хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания». Установлено, что повышение С-реактивного белка связано и со стадией хронической обструктивной болезни легких, наличием хронического легочного сердца, интенсивностью курения. Впервые показано, что снижение толерантности к физической нагрузке и ухудшение качества жизни возможно и при I стадии хронической обструктивной болезни легких.

Практическая значимость работы. Результаты исследования показали, что оценка тяжести хронической обструктивной болезни легких только на основании объема форсированного выдоха за 1 секунду не дает полной информации о больном и что в качестве методологических подходов к определению тяжести заболевания могут быть использованы такие инструменты, как оценка одышки в баллах по шкале Борга, 6-минутный шаговый тест, VODE-индекс. Снижение толерантности больных хронической обструктивной болезнью легких к физической нагрузке может быть

обусловлено наличием ассоциированных с хронической обструктивной болезнью легких сердечно-сосудистых заболеваний, что требует их своевременной диагностики и комплексной терапии, включающей мероприятия, направленные на лечение этих заболеваний. Показано, что назначение тиотропия бромидом приводит к улучшению качества жизни даже у больных с III и IV стадиями хронической обструктивной болезни легких.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены и используются в лечебном учреждении г. Томска: пульмонологическом отделении городской больницы №3, а также в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней педиатрического факультета и госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Хроническая обструктивная болезнь легких оказывает негативное влияние на толерантность к физической нагрузке. Снижение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста обусловлено не только стадией хронической обструктивной болезни легких, но и наличием у них таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и депрессия.

2. Оценка клеточного состава индуцированной мокроты, как показателя местного воспаления в дыхательных путях, свидетельствует о наличии персистирующего воспаления даже в фазе ремиссии болезни. Самый высокий уровень С-реактивного белка, как показателя системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких, отмечен у больных с IV стадией. Его уровень также зависит от интенсивности курения и наличия сопутствующей патологии.

3. Хроническая обструктивная болезнь легких при всех стадиях приводит к значительным ограничениям большинства параметров, определяющих качество жизни больных.

4. Длительная базисная терапия тиотропия бромидом (Спирива) улучшает переносимость физической нагрузки и повышает качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании пульмонологического общества (2008), XIX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009), XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009), 63-й Итоговой научной конференции молодых ученых с международным участием (Ростов-на-Дону, 2009), Всероссийской 69-й итоговой научной студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова (Томск, 2010), XI конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2010), заседаниях кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ (Томск, 2010), проблемной комиссии по пульмонологии СибГМУ (Томск, 2011).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации

материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 235 источников, из которых 211 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками.

Личный вклад автора. Анализ литературных данных по теме диссертации, набор материала, работа с пациентами, проведение 6-минутного шагового теста, разъяснение пациентам заполнения вопросников по качеству жизни (SGRQ, SF-36) и шкалы HADS, забор и цитологический анализ мокроты, статистический анализ, написание диссертации выполнены лично автором.

Материал и методы исследования

Работа выполнялась на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России. Клинико-функциональные исследования проводились в пульмонологическом отделении муниципального учреждения «Городская больница №3» и амбулаторно-поликлиническом отделении научно-исследовательского института кардиологии Томского научного центра РАМН. Исследование было одобрено Этическим комитетом СибГМУ. Перед включением больных в исследование у них было получено информированное согласие.

Критерии включения в исследование – наличие у больного хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в стабильном состоянии.

Критерии исключения: не включены больные, имеющие обострение бронхолегочной инфекции или любые противопоказания к выполнению нагрузочных тестов, в частности 6-минутного шагового теста (6-МШТ): инфаркт миокарда в анамнезе, нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов, тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз, отказ пациента участвовать в исследовании.

В исследование включено 77 больных с I–IV стадиями ХОБЛ в возрасте 25–79 лет, в среднем $59,8 \pm 12,2$ лет, из них 66 мужчин и 11 женщин. Характерно возрастание удельного веса мужчин при III и IV стадиях ХОБЛ. Общая характеристика пациентов дана в табл. 1.

Все больные ХОБЛ были разделены на курящих, экс-курильщиков и некурящих. Количество курящих – 45 (58,4 %) человек, экс-курильщиков – 23 (29,9 %) больных, некурящих – 9 (11,7 %).

В группе курящих больных интенсивность курения (пачка/лет = количество выкуриваемых сигарет в день \times стаж курения (годы) / 20) и индекс курящего человека (ИК = количество выкуриваемых сигарет в день \times 12) оценивались по значениям анамнеза курящего человека и составили 8–118 пачка/лет и ИК=84–480, соответственно. У экс-курильщиков интенсивность

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	I n=11	II n=27	III n=16	IV n=23
Возраст (M±σ)	63,3±9,7	62,0±8,7	53,3±15,4	60,2±13,5
Пол: муж. жен. n (%)	7 (63,6) 4 (36,4)	23 (85,2) 4 (14,8)	14 (87,5) 2 (12,5)	22 (95,7) 1 (4,3)
Работающие n (%)	7 (63,6)	15 (55,6)	4 (25)	5 (21,7)
Пенсионеры n (%)	3 (27,3)	6 (22,2)	4 (25)	3 (13)
Инвалидность II гр. n (%)	-	4 (14,8)	-	11 (47,8)
Инвалидность III гр. n (%)	1 (9,1)	2 (7,4)	8 (50)	4 (17,4)
ОФВ ₁ , % [Me (Q ₁ -Q ₃)]	85,20* (81,60-95,60)	63,30* (51,10-79,90)	41,95* (37,75-44,30)	28,90* (25,00-39,90)
ИТ, % [Me (Q ₁ -Q ₃)]	59,57* (57,42-62,87)	51,40* (46,45-56,48)	38,47* (33,92-41,96)	32,29* (26,78-36,70)
Длительность заболевания [Me (Q ₁ -Q ₃)]	5,00 (3,00-14,00)	7,00 (5,00-10,00)	8,00 (4,50-13,50)	9,00 (5,00-20,00)
Интенсивность курения, пачка/лет [Me (Q ₁ -Q ₃)]	39,00 (0,00-50,00)	33,00 (16,50-45,00)	28,50 (8,00-45,00)	50,00 (30,00-70,00)
ИК [Me (Q ₁ -Q ₃)]	240,00 (0,00-240,00)	240,00 (120,00-240,00)	240,00 (120,00-240,00)	240,00 (240,00-360,00)
ХЛС, n (%)	-	-	-	17 (73,9)
Сопутствующие заболевания				
ИБС+ГБ, n (%)	9 (81,8)	26 (96,3)	11 (68,8)	18 (78,3)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей n (%)	-	4 (14,8)	-	1 (4,3)
СД, n (%)	-	4 (14,8)	-	1 (4,3)
Заболевания ЖКТ, n (%)	-	6 (22,2)	6 (37,5)	10 (43,5)

Примечание: * - $p < 0,0000$; Me – медиана; Q₁-Q₃ – верхний и нижний квартили; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек., ИТ – индекс Тиффно, ИК – индекс курящего человека

курения колебалась от 0,2 до 200 пачка/лет, ИК=36–960, а длительность отказа от курения составляла от 6 месяцев до 60 лет (в среднем $8,8 \pm 13,1$ лет).

Диагноз ХОБЛ ставился согласно рекомендациям GOLD (2006 г). Все больные были обследованы 2 раза: при включении в исследование и через 12 мес. 47 пациентов наблюдались повторно через 3, 6, 12 мес. на фоне лечения бронхолитиком длительного действия тиотропия бромидом (Спирива, Boehringer Ingelheim, Австрия).

6-МШТ проводился внутри закрытого помещения, в прямом коридоре, удобном для ходьбы, длиной 36 метров [Crapo R.O. et al., 2002; Cote C.G. et al., 2008]. Оценка выраженности одышки проводилась по 10-балльной шкале Борга (0

– отсутствие одышки, 10 баллов – максимальная одышка) [Чикина С.Ю., 2004, 2006] до и после окончания теста. Тест выполнялся 2 раза, с интервалом не менее 30 минут, оценивались данные с лучшим показателем пройденной дистанции. Расчет должных оптимальных величин 6-МШТ осуществлялось по формулам для лиц до 65 лет: для мужчин $(7,57 \times \text{рост}) - (5,02 \times \text{возраст}) - (1,76 \times \text{масса}) - 309$ или $1140 - (5,61 \times \text{ИМТ}) - (6,94 \times \text{возраст})$; для женщин $(2,11 \times \text{рост}) - (2,29 \times \text{масса}) - (5,78 \times \text{возраст}) + 667$ или $1017 - (6,24 \times \text{ИМТ}) - (5,83 \times \text{возраст})$; для лиц старше 65 лет: для мужчин $493 + (2,2 \times \text{рост}) - (0,93 \times \text{вес}) - (5,3 \times \text{возраст}) + 17\text{м}$; для женщин $493 + (2,2 \times \text{рост}) - (0,93 \times \text{вес}) - (5,3 \times \text{возраст})$, где рост измеряется в см, масса тела (вес) – в кг, ИМТ – индекс массы тела (отношение массы в кг к квадрату роста в м). Нижняя граница нормы составляет 75% от вычисленной должной величины [Enright P.L., Sherrill D.L., 1998].

Индукцированную мокроту получали после ингаляций стерильного раствора NaCl через ультразвуковой небулайзер (OMRON NE U07, Германия). В мазках проводился дифференцированный подсчет 400–300 клеток, среди которых учитывались эозинофилы, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, лимфоциты. Определялось процентное содержание каждого типа клеток с последующим пересчетом на абсолютное значение [Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., 1998; Paggiaro P.L., 2002].

Уровень СРБ определяли количественным иммуноферментным методом на иммуноферментном ридере Ц-01 (Россия) с использованием реактивов «СРБ ИФА» («Olvex diagnosticum», Санкт-Петербург). За норму СРБ принимали от 0 до 5 мг/л.

В качестве специального вопросника для оценки качества жизни (КЖ) у больных ХОБЛ использовался респираторный вопросник клиники «Святого Георгия» (SGRQ). Он включает 76 вопросов, объединенных в 4 домена: «Сумма», «Активность», «Симптомы», «Воздействие». Оценка проводилась по 100-балльной шкале от 0 до 100: чем выше показатель, тем ниже КЖ. Клинически значимыми считаются изменения той или иной шкалы минимум на 4 балла [Чучалин А.Г., 2008; Jones P.W. et al., 1992; Jones P.W., 2002].

В качестве общего вопросника оценки КЖ использовался вопросник The 36-item MOS Short-Form Health Survey (SF-36). КЖ оценивалось в баллах (от 0 до 100) по шкалам «Физическая активность» (ФА), «Ролевое физическое функционирование» (РФ), «Боль» (Б), «Общее состояние здоровья» (ОЗ), «Жизнеспособность» (ЖС), «Социальная активность» (СА), «Ролевое эмоциональное функционирование» (РЭ), «Психическое здоровье» (ПЗ). Для вопросника SF-36 оценочные критерии шкал «ФА», «ОЗ», «ЖС», «СА» и «ПЗ» прямые, т.е. чем выше балл, тем лучше КЖ, а для шкал «РФ», «Б», «РЭ» обратные [Амирджанова В.Н. и др., 2008; Чучалин А.Г., 2008; Boueri F.M. et al., 2001; Ware J.E. et al., 2000].

Шкала HADS, разработанная A.S. Zigmond, R.P. Snaith, использована нами для выявления тревоги и депрессии у пациентов. Вопросник содержит 2 подшкалы для выявления депрессии и тревоги и включает в себя 14 вопросов – по 7 на каждую из подшкал. Степень выраженности того или иного симптома оценивается больными в баллах от 0 (отсутствие симптомов) до 3

(максимальная выраженность). При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D) [Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики [Реброва О.Ю., 2003]. Нормальность распределения выборки оценивалась с использованием критерия Колмогорова. Полученные данные представлены в виде абсолютных величин, медианы (Me), верхней и нижней квартилей (Q_1 - Q_3), среднего арифметического значения (M), его стандартного квадратичного отклонения (σ), а также в процентах (%). Межгрупповое сравнение изучаемых показателей проводилось по непараметрическому U – критерию Манна-Уитни. Корреляцию признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов по Спирману. Достоверность различий считалась значимой при $p < 0,05$. Проводился дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение

6-МШТ проведен нами дважды, с интервалом в 12 месяцев. При первом проведении теста из 77 больных ХОБЛ не смогли выполнить его до конца 5 человек (6,5 %). У 2 пациентов (ХОБЛ I–II ст.) это было связано с появлением загрудинной боли во время теста. При дополнительном исследовании у кардиолога у них подтверждено наличие ИБС. 3 больных (ХОБЛ III–IV ст.) преждевременно прекратили тест из-за развития выраженной одышки.

Дистанция 6-МШТ у остальных 72 пациентов колебалась в широком диапазоне: от 90,75 м до 707,25 м и составила в среднем Me 453,50 [Q_1 351,25; Q_3 536,50]. Широкий разброс дистанции имел место и внутри каждой стадии ХОБЛ. Так, при I стадии ХОБЛ она составила от 143 м до 607,75 м, Me 455,88 [Q_1 408,00; Q_3 528,00], при II – 252,43–668,25 м, Me 477,88 [Q_1 365,50; Q_3 572,00], при III – 230,75–707,25 м, Me 453,75 [Q_1 341,25; Q_3 536,75], при IV – 90,75–637 м, Me 402,00 [Q_1 302,25; Q_3 512,00]. Значимых различий между средними величинами расстояния 6-МШТ у больных различной стадии ХОБЛ не оказалось ($p > 0,05$).

Мы оценили расстояние, пройденное нашими пациентами за 6 минут, в процентах от должной оптимальной величины 6-МШТ, соответствующей их полу, возрасту, росту и весу, которое вычислялось по формулам, предложенным P.L. Enright и D.L. Sherrill [Enright P.L., Sherrill D.L., 1998]. Оказалось, что чем тяжелее стадия, тем меньшее количество пациентов проходило расстояние, соответствующее должной оптимальной величине 6-МШТ. В среднем результаты 6-МШТ, выраженные в процентах от его должной оптимальной величины, при ХОБЛ IV, оказались значимо ниже, чем при I, II и III стадиях (рис. 1).

Наличие сопутствующих заболеваний является важным фактором прогноза и функциональных возможностей пациентов с ХОБЛ [Авдеев С.Н., Байманакова Г.Е., 2008; Mannino D.M. et al., 2008; Sin D.D. et al. 2006]. Насколько же велик вклад сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в снижение функциональных возможностей у таких больных, известно мало. Сопутствующие ИБС и ГБ

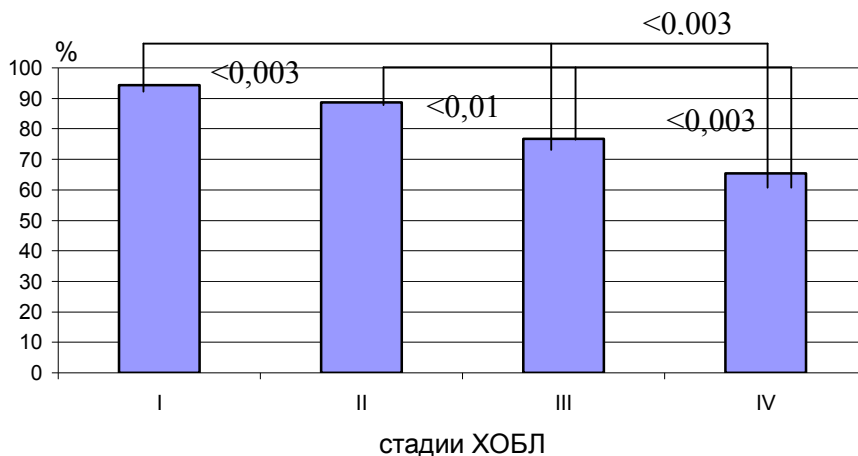
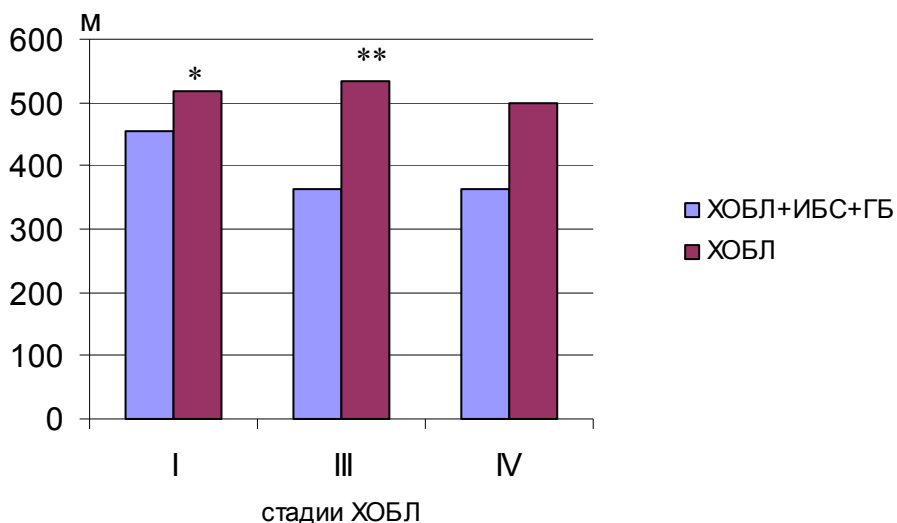


Рис. 1 Дистанция 6-МШТ в процентах от оптимальной должной величины у больных ХОБЛ

имелись у большинства включенных в исследование (83,1 %, ХОБЛ I – 9, II – 26, III – 11, IV – 18 человек), а доля пациентов без ССЗ составила 16,9 % (ХОБЛ I – 2, II – 1, III – 5, IV – 5 человек). Анализ показал, что больные с ХОБЛ, ассоциированной с ИБС и ГБ, проходили значительно меньшее расстояние, чем пациенты с ХОБЛ без ССЗ (Me 439,63[Q₁338,25; Q₃536,50] м и Me 508,50[Q₁429,00; Q₃536,75] м, соответственно, $p < 0,02$). Анализ в зависимости от стадии болезни показал, что дистанция 6-МШТ у больных ХОБЛ с сопутствующими ССЗ была значительно меньше, чем у пациентов с ХОБЛ без сопутствующих ИБС и ГБ при I и III стадиях. При IV стадии ХОБЛ достоверной разницы между дистанцией, пройденной больными ХОБЛ, ассоциированной с ИБС и ГБ и пациентами с ХОБЛ без сопутствующих ССЗ не получено (рис. 2). Этот факт можно объяснить влиянием на физическую активность больных хронического легочного сердца (ХЛС), которое имело место у подавляющего числа пациентов с ХОБЛ IV. Можно также предположить, что при IV стадии ХОБЛ, независимо от того, есть или нет сопутствующие ССЗ, снижение дистанции 6-МШТ обусловлено их гиподинамией в повседневной жизни из-за одышки [Olsson L.G. et al., 2005].

Через год 6-МШТ был проведен у 57 человек, т.к. часть досрочно выбыла из исследования по разным причинам, 5 больных из них не смогли его выполнить. При сравнении дистанции 6-МШТ при первом и втором исследованиях достоверной разницы не выявлено ($p > 0,05$). Также сохранялся разброс расстояния 6-МШТ внутри одной стадии. Не отмечено значимых различий и в расстоянии 6-МШТ, пройденном пациентами с разными стадиями ХОБЛ ($p > 0,05$).

При I и III стадиях ХОБЛ в среднем отмечено увеличение дистанции 6-МШТ, расстояние, пройденное больными через год, было в среднем достоверно выше, чем при первом исследовании (исходно – Me 455,88[Q₁408,00; Q₃528,00] и Me 453,75[Q₁341,25; Q₃536,75], через год – Me 470,75[Q₁400,00; Q₃610,38] и Me 527,38[Q₁417,50; Q₃595,25], соответственно, $p < 0,01$). У пациентов со II и IV стадиями ХОБЛ имело место уменьшение расстояния, но достоверной разницы между результатами 1 и 2 теста не найдено (исходно – Me 477,88[Q₁365,50;



Примечание: * - $p < 0,04$ ** - $p < 0,003$

Рис. 2 Дистанция 6-МШТ у больных ХОБЛ в зависимости от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

$Q_3 572,00$] и $Me 402,00 [Q_1 302,25; Q_3 512,00]$, через год – $Me 498,00 [Q_1 409,50; Q_3 546,25]$ и $Me 443,00 [Q_1 333,25; Q_3 500,50]$, соответственно, $p > 0,05$).

Анализ в зависимости от наличия сопутствующих ССЗ показал, что через год пациенты с ХОБЛ, ассоциированной с ИБС и ГБ, также проходили меньшую дистанцию, чем больные без сопутствующей патологии ($Me 477,88 [Q_1 401,25; Q_3 541,25]$ м и $589,00 [Q_1 482,63; Q_3 637,25]$ м, соответственно, $p = 0,05$). В среднем дистанция, пройденная пациентами с ХОБЛ I с ассоциированными ССЗ, через год была значимо выше, чем при первом исследовании ($Me 429,00 [Q_1 371,00; Q_3 607,75]$ и $Me 455,88 [Q_1 399,63; Q_3 514,25]$, соответственно, $p < 0,03$), также как и у больных ХОБЛ III ($Me 469,50 [Q_1 401,50; Q_3 536,25]$ и $Me 363,00 [Q_1 321,75; Q_3 536,25]$, соответственно, $p < 0,03$). При II и IV стадиях достоверной динамики расстояния не отмечено ($p > 0,05$). Больные с III и IV стадиями ХОБЛ без ассоциированных ССЗ прошли через год большее расстояние – $Me 53,25 [Q_1 0,75; Q_3 58,50]$ м и $180,50 [Q_1 -71,5; Q_3 281,00]$ м, соответственно, но в среднем у этой подгруппы достоверной разницы результатов 6-МШТ по сравнению с первым исследованием не отмечено ($p > 0,05$).

У большинства больных ХОБЛ одним из главных ограничивающих физическую нагрузку факторов является одышка [O'Donnell D.E., Webb K.A., 1993]. Анализ показал, что разброс баллов по шкале Борга был достаточно большим как до теста, так и после него: от 0 до 2 и от 0 до 5 (I стадия), от 0 до 1 и от 0 до 6 (II ст.), от 0 до 4 и от 0 до 9 (III ст.), от 0 до 3 и от 0,5 до 8 баллов (IV ст.), соответственно. Сравнение выраженности одышки до 6-МШТ у больных с разными стадиями болезни не показал значимых различий между ними. После выполнения теста отмечалось значимое усиление одышки при всех стадиях. Так, при I и III стадиях ХОБЛ одышка в среднем усилилась в 2 раза ($p < 0,007$ и $p < 0,0003$), при II – в 2,5 раза ($p < 0,000001$), при IV – в 4 раза ($p < 0,000004$). И

если до выполнения теста не было достоверной разницы по выраженности одышки между пациентами с разными стадиями, то после его выполнения выраженность одышки оказалась значимо выше у больных ХОБЛ IV по сравнению с таковой у пациентов с I, II и III стадиями болезни ($p < 0,04$, $p < 0,01$, $p < 0,03$, соответственно).

Анализ выраженности одышки по шкале Борга, через год показал, что она также варьировала в широком диапазоне, причем как до теста, так и после теста при любой стадии заболевания. Сравнительный анализ одышки до выполнения теста между стадиями заболевания показал, что она более выражена у больных с IV стадией ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХОБЛ I и II ($p < 0,04$ и $p < 0,007$). Выраженность одышки после теста была значима у больных с IV стадией по сравнению с пациентами с ХОБЛ I, II, III ($p < 0,0007$, $p < 0,001$, $p < 0,008$, соответственно). Через год значимое усиление одышки после выполнения теста также отмечено при всех стадиях ХОБЛ ($p < 0,0003$). Все выше изложенное свидетельствует о том, что дистанция, пройденная больными при выполнении 6-МШТ, обусловлена не только стадией ХОБЛ, одышкой во время выполнения теста, но и наличием у них таких сопутствующих заболеваний, как ИБС и ГБ. Наличие этих коморбидных состояний является важным фактором, ограничивающим функциональные возможности пациентов с ХОБЛ.

Тревожность и низкая мотивация также вносят вклад в плохую переносимость ФН. Как показал анализ, это имело место и у наших больных. Установлена обратная умеренная корреляционная связь дистанции 6-МШТ с депрессией ($r = -0,31$ $p < 0,05$).

Сравнительный анализ клеточного состава ИМ у пациентов с ХОБЛ и у здоровых лиц выявил значимо большее количество клеток в 1 мл мокроты, процентное содержание нейтрофилов (НФ), лимфоцитов (ЛФ) и более низкое содержание макрофагов (МФ) у больных ХОБЛ, чем в контрольной группе. Сравнительный анализ цитогрaмм пациентов с разными стадиями ХОБЛ не показал достоверных различий между ними. Следует подчеркнуть, что больные ХОБЛ обследованы в стабильном состоянии, и повышенное содержание НФ подтверждает наличие персистирующего воспаления в дыхательных путях даже в фазе ремиссии.

Одним из наиболее доступных для определения и широко используемым маркером системного воспаления является С-реактивный белок (СРБ) [Hirschfield G.M., Pepys M.V., 2003]. Нами изучен уровень СРБ у 77 больных ХОБЛ I–IV. Размах индивидуальных величин был большим и колебался от 2 до 52 мг/л, Ме составила 4,00[Q_1 3,00; Q_3 6,00]. У 55 пациентов (71,4 %) данный белок находился в пределах нормы (от 2 до 5 мг/л), медиана и интерквартильный размах составили 3,00[Q_1 3,00; Q_3 4,00]. У 22 больных (28,6 %) его содержание было повышено (от 6 до 52 мг/л), Ме 7,00[Q_1 6,00; Q_3 10,00]. Отмечена широкая вариация уровня СРБ при каждой стадии болезни. В среднем самый высокий уровень СРБ был у больных ХОБЛ IV и значимо выше по сравнению с I, II, III стадиями болезни ($p < 0,004$, $p < 0,03$, $p < 0,03$, соответственно). У пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС,

СРБ был значимо выше, чем без ХЛС ($p < 0,0000$). Найдена обратная умеренная корреляционная связь между уровнем СРБ и $ОФВ_1$ ($r = -0,37$ $p < 0,05$).

Анализ индивидуальных показателей показал, что у 8 пациентов СРБ был очень высоким и колебался от 10 до 52 мг/л. У 6 из них имела место IV стадия ХОБЛ, двое из которых умерли от декомпенсации ХЛС через 10 и 11 месяцев (СРБ 12 мг/л и 36 мг/л) после включения в исследование. У 1 больного оказался рак легких (СРБ 52 мг/л), от которого он умер через 9 месяцев, у 1 – через полгода случился ишемический инсульт (СРБ 10 мг/л) после включения в исследование.

Согласно современным взглядам системная воспалительная реакция, которая имеет место при ХОБЛ, может инициировать и утяжелять коморбидные заболевания [Кароли Н. и др., 2007, 2008; Barnes P.J., Celli V.R., 2009]. Мы проанализировали уровень СРБ в зависимости от наличия ХЛС, которое диагностировано у 17 пациентов, ИБС и ГБ. СРБ у пациентов с ХЛС колебался от 6 до 36 мг/л, Ме 10,00[Q_1 7,00; Q_3 35,00], без ХЛС – от 2 до 52 мг/л, Ме 3,00[Q_1 3,00; Q_3 4,00] и в среднем был значимо выше у пациентов с ХЛС, чем без него ($p < 0,0000$). Уровень СРБ у больных ХОБЛ, ассоциированной с ИБС и ГБ, варьировал от 2 до 52 мг/л, Ме составила 4,00[Q_1 3,00; Q_3 6,00]. У 13 (17 %) пациентов без сопутствующих ИБС и ГБ содержание этого белка колебалось от 2 до 36 мг/л, Ме 4,00[Q_1 3,00; Q_3 7,00]. Сравнительный анализ не выявил достоверной разницы между средним содержанием СРБ у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и ГБ и ХОБЛ без этих ССЗ ($p > 0,05$). Однако проведенный дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса позволил выявить достоверное влияние сопутствующей патологии (ИБС и ГБ), также как и осложнений основного заболевания в виде ХЛС, на повышение уровня СРБ ($p < 0,0000$).

Курение выступает в качестве самостоятельного фактора, обуславливающего системное воспаление при ХОБЛ [Чучалин А.Г., 2008; Barnes P.J., Celli V.R., 2009]. При I и II стадиях заболевания значимых различий между курящими (Ме 3,50[Q_1 2,50; Q_3 5,00] и Ме 3,00[Q_1 3,00; Q_3 6,00]), экс-курильщиками (Ме 3,00[Q_1 2,00; Q_3 4,00] и Ме 3,00[Q_1 3,00; Q_3 4,50]) и некурящими (Ме 3,00[Q_1 3,00; Q_3 3,00] и (Ме 5,00[Q_1 2,00; Q_3 5,00]) по СРБ не выявлено. При III стадии он был значимо выше у экс-курильщиков (Ме 5,00[Q_1 4,00; Q_3 6,00]), чем у курящих (Ме 3,00[Q_1 3,00; Q_3 4,00], $p < 0,0000$) и некурящих (Ме 2,50[Q_1 2,00; Q_3 3,00], $p < 0,009$). При IV стадии болезни все пациенты оказались курящими (Ме 4,00[Q_1 3,00; Q_3 22,50]) или экс-курильщиками (Ме 5,00[Q_1 4,00; Q_3 7,00]) и СРБ был также значимо выше у экс-курильщиков, чем у курящих ($p < 0,000003$). Вероятным объяснением того факта, что у экс-курильщиков при III и IV стадиях ХОБЛ СРБ оказался выше, чем у курящих может быть то, что интенсивность курения и ИК у экс-курильщиков оказались выше, чем у курящих ($p < 0,02$).

BODE-индекс предложен Celli V.R. и соавт. [Celli V.R. et al., 2004] как интегральный показатель функционального статуса больных ХОБЛ и включает в себя балльную оценку одышки по MRC, $ОФВ_1$, выраженный в процентах от должного, дистанцию 6-МШТ и ИМТ. Индекс BODE оценивается по трем градациям: высокий – 7–10, средний – 4–6, низкий – 0–3 баллов. Уровень индекса по данным его авторов отражает степень клинико-функциональных

нарушений у пациентов с ХОБЛ и чем выше его значения, тем более выражены функциональные нарушения [Celli B.R. et al., 2004]. Анализ BODE-индекса у наших больных показал большой разброс в пределах каждой стадии. Так, при I стадии ХОБЛ колебался от 0 до 5 баллов, при II – 0–5 баллов, при III – от 2 до 7 баллов, при IV – 2–11 баллов (табл. 2). У пациентов с I стадией ХОБЛ средний индекс определялся у 18,2 %, низкий – в большинстве (81,8 %) случаев. У больных со II стадией ХОБЛ средний индекс определялся в 3,7 %, низкий – в 96,3 %, случаев. При III стадии ХОБЛ высокий индекс регистрировался в 6,2 % случаев, средний – в 12,5 %, низкий – 81,3 %. У пациентов с IV стадией ХОБЛ высокий индекс был у 26,1 %, средний – у 47,8 %, низкий – у 26,1 % больных.

В динамике через год также сохранялся большой разброс BODE-индекса в пределах одной стадии ХОБЛ. При I стадии индекс варьировал от 0 до 4 баллов, при II – от 0 до 5 баллов, при III – от 2 до 6 баллов, при IV – от 1 до 10 баллов. При I стадии доля больных с низким индексом составляла 87,5 %, со средним – 12,5 %. При II стадии низкий индекс был у 89,5 %, средний – у 10,5 % пациентов. При III стадии низкий индекс был в 60 % случаев, средний – в 40 %. При IV стадии болезни высокий индекс был у 20 %, средний – у 53,3 %, низкий – у 26,7 % больных. В ходе проведенного анализа была выявлено достоверное увеличение BODE-индекса по мере усиления стадии заболевания (табл. 2).

Таблица 2

BODE-индекс в динамике через год у больных ХОБЛ [Me(Q₁-Q₃)]

исходно		p	через год		p
I n=11	0,00 (0,00-0,00)		I-II<0,01 I-III<0,0003 I-IV<0,00001 II-III<0,0000 II-IV<0,0000 III-IV<0,003	I n=8	
II n=11	1,00 (0,00-2,00)	II n=19		2,00 (0,00-2,00)	
III n=11	3,00 (2,50-3,00)	III n=15		3,00 (2,00-5,00)	
IV n=11	4,00 (3,00-7,00)	IV n=15		5,00 (3,00-5,00)	

Оценка КЖ по вопроснику SGRQ и SF-36 показал следующее. С увеличением стадии заболевания, что согласно GOLD определялось по уровню ОФВ₁, усиливалось негативное влияние болезни на КЖ, что подтверждалось рядом фактов: обратной корреляционной связью ОФВ₁ с доменами «Сумма» (r=-0,41 p<0,05), «Активность» (r=-0,42 p<0,05), «Симптомы» (r=-0,25 p<0,05) и «Воздействие» (r=-0,29 p<0,05) вопросника SGRQ и прямой корреляционной связью со шкалами «ФА» (r=0,24 p<0,05) и «ОЗ» (r=0,28 p<0,05) вопросника SF-36. Общий показатель КЖ, оцениваемый по домену «Сумма» SGRQ, был значимо хуже у больных ХОБЛ IV по сравнению с I, II, III стадиями (табл. 3). Уменьшение физической активности (ФА) с увеличением стадии болезни демонстрировал домен «Активность» (табл. 3). По двум другим доменам («Симптомы» и «Воздействие») вопросника SGRQ достоверность различий получена только между II и IV стадиями ХОБЛ (табл. 3).

Снижение толерантности к физическим нагрузкам оказывает выраженное влияние на КЖ. Установлена корреляционная связь между расстоянием 6-МШТ и доменами «Активность» ($r=-0,29$ $p<0,05$), «Сумма» SGRQ ($r=-0,24$ $p<0,05$) и шкалами «ФА», «ЖС», «РЭ» SF-36 ($r=0,37$ $r=0,32$ $r=0,29$, соответственно, $p<0,05$).

На КЖ может влиять фаза заболевания, особенности его течения, возраст и пол респондентов, курение, сопутствующая патология, функциональный статус, эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий [Чучалин А.Г., 2004; Antonelli-Incalzi R. et al., 2003]. У пациентов с ХОБЛ, включенных в данное исследование, имелась обратная корреляционная связь возраста и шкал «ФА» ($r=-0,27$ $p<0,05$) и «ЖС» ($r=-0,31$ $p<0,05$) вопросника SF-36. Влияние пола выявлено только по вопроснику SF-36, где шкалы «СА» ($p<0,04$) и «ПЗ» ($p<0,0006$) женщинами оценивались хуже, чем мужчинами. Респонденты с инвалидностью (II, III группы инвалидности) оценивали свое КЖ хуже, чем больные без инвалидности. Так, больные, имеющие инвалидность, показали худшие результаты по всем доменам вопросника SGRQ («Сумма» $p<0,0003$, «Активность» $p<0,0003$, «Симптомы» $p<0,02$, «Воздействие» $p<0,006$) и по шкалам «ФА» ($p<0,0007$), «ОЗ» ($p<0,01$), «СА» ($p<0,04$) вопросника SF-36 по сравнению с пациентами без инвалидности.

Такой интегральный показатель как BODE-индекс также отражает негативное влияние заболевания на жизнь больного. Чем выше балл индекса, тем хуже КЖ респондентов с ХОБЛ, что подтверждается прямой корреляционной связью доменов SGRQ («Сумма» $r=0,45$, «Активность» $r=0,45$, «Симптомы» $r=0,27$, «Воздействие» $r=0,29$ $p<0,05$) и обратной корреляционной связью шкал SF-36 («ФА» $r=-0,33$, «Б» $r=-0,26$, «ОЗ» $r=-0,31$ $p<0,05$) с BODE-индексом.

Для получения информации о способности обследованных адаптироваться к проявлениям болезни была изучена динамика КЖ через год. Через год выявлено достоверное улучшение по домену «Симптомы» SGRQ на Me 17,47[Q₁6,39; Q₃43,56] баллов ($p<0,01$) у обследованных с I стадией, а у остальных – клинически значимое уменьшение симптомов заболевания (табл. 5) [Чучалин А.Г. 2008; Jones P.W. et al., 1992; Jones P.W., 2002]. При II стадии снижение баллов по домену «Симптомы» было на Me 19,29[Q₁-2,05; Q₃25,46] баллов, при III – на Me 19,03[Q₁-1,99; Q₃25,04] баллов, при IV – на Me 11,37[Q₁-2,04; Q₃37,28] баллов (табл. 5).

Домены «Активность», «Воздействие» SGRQ продемонстрировали ухудшение через год наблюдения (табл. 5). Так, клинически значимое ухудшение показали пациенты с I Me 6,61[Q₁-15,70; Q₃5,68] и II Me 5,39[Q₁-14,00; Q₃6,50] стадиями ХОБЛ по шкале «Активность». По домену «Воздействие» выявлено клинически значимое ухудшение при III Me 4,95[Q₁-10,00; Q₃3,74] и IV Me 6,74[Q₁-13,11; Q₃5,45] стадиях. По домену «Сумма» значимой динамики не наблюдалось у всех респондентов (табл. 5).

Через год имелась та же тенденция, что и в начале, т.е. показатели КЖ ухудшались с утяжелением состояния больного ХОБЛ. Так, по доменам «Сумма», «Активность» SGRQ респонденты с ХОБЛ IV имели достоверно

более высокие баллы, чем пациенты с I ($p<0,02$) и II ($p<0,003$) стадиями болезни. По домену «Воздействие» баллы были значимо выше у больных с IV стадией заболевания, чем у пациентов с I, II ($p<0,04$, $p<0,003$, соответственно), а респонденты с ХОБЛ III продемонстрировали более худшие результаты по сравнению с больными со II стадией ($p<0,02$, табл. 5). По домену «Симптомы» не отмечено достоверных различий между стадиями болезни (табл. 5).

Таблица 5

Вопросник SGRQ у больных ХОБЛ I–IV в динамике через год [Me(Q₁-Q₂)]

Стадии ХОБЛ	Сумма		Активность		Симптомы		Воздействие	
	исходно	год	исходно	год	исходно	год	исходно	год
I n=9	33,29 28,30- 40,14	33,13 (25,31- 39,98)	36,53 (24,56- 37,26)	30,98 (25,66- 47,11)	75,11 (60,38- 78,20)	48,42* (27,82- 65,60)	21,91 (19,09- 29,01)	21,88 (18,82- 33,73)
II n=20	30,93 (22,81- 35,10)	30,90 (22,22- 38,67)	30,77 (23,89- 39,84)	36,87 (30,97- 49,34)	60,44 (40,04- 72,43)	47,09 (33,31- 56,65)	18,78 (14,86- 23,50)	18,04 (10,87- 28,97)
III n=15	38,04 (30,77- 42,66)	37,76 (30,77- 47,93)	43,47 (25,09- 50,39)	42,12 (35,35- 55,94)	74,11 (58,81- 84,11)	61,42 (37,75- 72,17)	21,97 (16,65- 29,44)	30,04 (20,30- 38,03)
IV n=17	43,27 (37,11- 46,94)	42,36 (37,68- 52,71)	56,01 (43,44- 62,64)	50,35 (42,71- 63,25)	74,55 (65,57- 82,19)	55,32 (41,19- 67,53)	27,35 (22,42- 31,13)	27,48 (23,08- 41,45)
p _{I-II}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,03	>0,05	>0,05	>0,05
p _{I-III}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{I-IV}	<0,002	<0,02	<0,00003	<0,02	>0,05	>0,05	>0,05	<0,04
p _{II-III}	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,02
p _{II-IV}	<0,00003	<0,003	<0,0001	<0,04	<0,009	>0,05	<0,0004	<0,003
p _{III-IV}	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: * - $p<0,01$

Что касается КЖ по SF-36, то повторное исследование показало достоверное ухудшение по шкалам «ФА» и «ОЗ» у пациентов с IV стадией ($p<0,0003$ и $p<0,03$). Другие шкалы вопросника остались без значимых изменений.

Анализ результатов оценки КЖ пациентами в зависимости от стадии ХОБЛ показал следующее. Через год сохранялась достоверно более низкая физическая активность (шкала «ФА» SF-36) больных ХОБЛ IV по сравнению с таковыми с I, II и III стадиями болезни ($p<0,0001$, $p<0,00001$, $p<0,04$, соответственно). Общее состояние здоровья (шкала «ОЗ» SF-36) воспринимается хуже респондентами с IV стадией заболевания по сравнению с пациентами с ХОБЛ I, II ($p<0,002$ и $p<0,02$).

Жизнь человека складывается не только из компонентов физического здоровья, но также из психоэмоциональной активности и многих других аспектов (общественное положение, личные убеждения и т.д.). Для больных ХОБЛ тревожно-депрессивные состояния являются одной из ведущих клинических проблем. На тяжелых стадиях болезни пациенты в силу

физической неспособности становятся малоподвижными и склонны к депрессиям [Чучалин А.Г., 2008]. Мы оценили наличие тревоги, депрессии и их влияние на ФА и КЖ у наших больных с применением шкалы HADS [Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983].

Тревога и депрессия отсутствовали у 63,6 % (49) и 53,2 % (41) наших пациентов. Субклинически выраженная и выраженная тревога присутствовала у 36,4 % (28 человек). Субклинически выраженная и выраженная депрессия отмечалась у 46,8 % (36 человек) респондентов. Больных угнетала мысль о том, что из-за одышки они не могут выполнять повседневную деятельность. Ограничение ежедневной жизнедеятельности сопровождалось депрессией, что ухудшало КЖ. Данное обстоятельство подтверждалось умеренной обратной связью депрессии и физического статуса («ФА» $r=-0,49$, «РФ» $r=-0,23$, «ОЗ» $r=-0,45$, «ЖС» $r=-0,34$ $p<0,05$), психосоциального статуса (SF-36) («СА» $r=-0,26$, «РЭ» $r=-0,32$, «ПЗ» $r=-0,34$, «ОЗ» $r=-0,45$, «ЖС» $r=-0,34$ $p<0,05$), а также слабой прямой связью депрессии и домена «Сумма» SGRQ ($r=0,26$ $p<0,05$) респондентов.

47 пациентам с ХОБЛ в клинически стабильном состоянии был назначен тиотропия бромид (Спирива[®]) в дозе 18 мкг (1 капсула посредством ингалятора HandiHaler[®] 1 раз в день). До недавнего времени конечные точки оценки эффективности терапии при ХОБЛ были ориентированы на показатели легочной функции. Однако ОФВ₁, как показатель степени бронхиальной обструкции, может не соответствовать выраженности клинических признаков ХОБЛ [Ambrosino N., 2004]. Поэтому для оценки эффективности терапии ТБ мы использовали 6-МШТ, отражающий толерантность к ФН, и вопросники по КЖ.

В зависимости от стадии ХОБЛ больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 23 человека в возрасте от 49 до 76 лет с легкой и средней ХОБЛ (I–II ст.), во 2-ю группу – 25 пациентов в возрасте 25–79 лет с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (III–IV ст.). Лечение и наблюдение больных продолжалось в течение 12 месяцев. Контрольные точки оценки результатов лечения приходились на 3, 6 и 12 мес. Характеристика пациентов представлена в табл. 6.

Не все включенные в исследование лица были обследованы на всех контрольных точках, т.к. часть из них досрочно выбыла из исследования по разным причинам. Из 22 наблюдавшихся 1-й группы через 3 мес. были обследованы 17 (77,3 %), через 6 мес. – 11 (50 %), через 12 мес. – 14 (63,6 %), а из 25 больных 2-й группы – 16 (64 %), 8 (32 %) и 18 (72 %), соответственно.

Анализ показал, что разброс индивидуальных величин 6-МШТ был достаточно большим, как при включении в исследование, так и на разных контрольных точках и при любой стадии ХОБЛ. Расстояние, пройденное пациентами 1-й группы исходно, составило от 0 до 668,25 м, в среднем Ме 476,88[Q₁380,01; Q₃589,88] м; 2-й группы – 0–643 м, Ме 478,88[Q₁329,00; Q₃569,50] м.

У большинства больных результаты теста улучшились через 3 мес. (у 28 из 33 пациентов) и 6 мес. (у 17 из 19 человек). Через 12 мес. увеличение

Характеристика больных ХОБЛ, принимавших тиотропия бромид

Показатели	1 группа n=22	2 группа n=25
Возраст, лет (M±σ)	63,5±1,9	54,9±2,9
Пол: муж n (%)	16 (72,7)	24 (96)
жен n (%)	6 (27,3)	1 (4)
Интенсивность курения, пачка/лет, (Me(Q ₁ -Q ₃))	38,50 (33,00-50,00)	30,00 (20,00-55,00)
Индекс курящего человека (Me(Q ₁ -Q ₃))	240,00 (180,00-240,00)	240,00 (240,00-240,00)
ОФВ ₁ , % от долж. (Me(Q ₁ -Q ₃))	73,80 (60,80-81,40)	39,90 (32,40-42,40)
Индекс Тиффно, % (Me(Q ₁ -Q ₃))	55,03 (47,98-59,57)	34,31 (31,26-39,47)
ХОБЛ+ИБС+ГБ n (%)	21 (95,5)	20 (80)

расстояния в 6-МШТ было зарегистрировано у 20 из 32.

В среднем дистанция, пройденная больными 1-й группы, на фоне терапии ТБ, достоверно увеличилась через 3 и через 6 месяцев ($p < 0,009$ и $p < 0,02$). Прирост составил Me 71,50[Q₁50,00; Q₃125,00] м и Me 79,50[Q₁51,50; Q₃133,50] м., соответственно, а через год – Me 33,13[Q₁-74,00; Q₃71,50] м. Во 2-й группе расстояние достоверно увеличилось только через 3 мес. лечения ТБ ($p < 0,02$). Прирост составил через 3 месяца Me 63,00[Q₁17,45; Q₃149,38] м, через 6 мес. – Me 66,63[Q₁35,25; Q₃122,13] м, через год – Me 31,88[Q₁-52,25; Q₃107,25] м.

При включении в исследование 2 пациента 1-й группы и 1 больной 2-й группы не смогли до конца выполнить 6-МШТ. Причины были следующими: у 2 обследованных (ХОБЛ I–II ст.) во время теста возникала загрудинная боль. При дополнительном исследовании у кардиолога у них было подтверждено наличие ИБС и назначена соответствующая терапия. Пациент из 2-й группы (ХОБЛ III ст.) преждевременно прекратил тест из-за развития выраженной одышки. На последующих контрольных точках эти больные на фоне терапии ТБ смогли довести тест до конца с неплохими результатами.

Меньшее расстояние, по сравнению с исходными величинами 6-МШТ через 12 мес. прошли 5 наблюдавшихся из 1-й группы и 7 больных из 2-й группы. У одного пациента из 1-й группы имело место прогрессирование основного заболевания. У 5 больных из 2-й группы была крайне тяжелая ХОБЛ, причем у 4 обследованных 2-й группы имелось ХЛС. Снижение переносимости ФН у 4 пациентов 1-й группы и 2 больных 2-й группы было обусловлено внелегочными причинами. В 1-й группе: один обследованный перенес инсульт через полгода после включения в исследование, второй прооперирован по поводу облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (шунтирование), у 3-го пациента развился приступ стенокардии, 4-й больной ограничивал темп, т.к. убыстрение шага приводило к появлению загрудинной боли. Во 2-й группе: 1 больной через 12 мес. перенес инсульт, 2-й – через 6 мес. попал в аварию и ходил с тростью.

Одышка часто ограничивает выполнение ФН в повседневной жизни. Поэтому была оценена выраженность диспноэ по шкале Борга до и после 6-МШТ у больных на фоне терапии ТБ. Несмотря на увеличение дистанции 6-МШТ на фоне терапии ТБ, у больных 1-й группы после теста выраженность одышки была значимо ниже через 3 мес. лечения ($p < 0,04$), в других контрольных точках выраженность одышки после теста в среднем осталась на прежнем уровне. У пациентов 2-й группы интенсивность одышки значимо снизилась через 6 мес. лечения ($p < 0,01$), а во время других визитов осталась на прежнем уровне.

Результаты оценки КЖ представлены в табл. 7. На фоне терапии ТБ практически все обследованные 1-й группы чувствовали себя лучше и отмечали снижение частоты кашля, уменьшение объема мокроты и одышки, увеличение ФА. Самое значительное снижение баллов было в домене «Симптомы» SGRQ. Так, через 3 мес. лечения уменьшение баллов домена «Симптомы» составило $Me\ 19,68[Q_1\ 14,75; Q_3\ 25,60]$ ($p < 0,0006$); через 6 мес. – $Me\ 26,38[Q_1\ 22,88; Q_3\ 34,29]$ ($p < 0,01$); через 1 год – $Me\ 24,13[Q_1\ 18,84; Q_3\ 40,18]$ ($p < 0,003$). Домен «Сумма» также отразил изменения в сторону улучшения самочувствия пациентов: сумма баллов уменьшилась через 3 мес. $Me\ 4,98[Q_1\ 3,28; Q_3\ 6,64]$ ($p < 0,003$); через 6 мес. – $Me\ 9,04[Q_1\ 4,78; Q_3\ 12,08]$ ($p < 0,01$); через 1 год было клинически значимое снижение показателей $Me\ 8,84[Q_1\ 0,63; Q_3\ 11,10]$ ($p > 0,05$). В домене «Активность» через 6 мес. лечения зарегистрировано достоверное снижение баллов $Me\ 5,61[Q_1\ 0,00; Q_3\ 6,36]$ ($p < 0,04$); через 1 год оно было клинически значимым $Me\ 5,48[Q_1\ -5,39; Q_3\ 11,12]$ ($p > 0,05$). По домену «Воздействие» снижение баллов было клинически значимым через 12 мес. терапии $Me\ 7,72[Q_1\ 0,18; Q_3\ 13,59]$ ($p > 0,05$). В доменах «Активность» (контрольная точка – 3 мес.) и «Воздействие» (контрольные точки – 3 и 6 мес.) изменения были статистически недостоверными и клинически незначимыми. У респондентов 2-й группы также уменьшилась выраженность симптомов заболевания, по домену «Симптомы» SGRQ: количество баллов достоверно уменьшилось через 3 мес. – $Me\ 19,49[Q_1\ 7,60; Q_3\ 30,35]$ ($p < 0,009$), через 6 мес. – $Me\ 29,23[Q_1\ 17,69; Q_3\ 55,35]$ ($p < 0,01$) и через год – $Me\ 19,87[Q_1\ 2,40; Q_3\ 30,61]$ ($p < 0,003$). По домену «Сумма» было отмечено значимое снижение баллов через 3 мес. – $Me\ 4,56[Q_1\ 1,95; Q_3\ 8,03]$ ($p < 0,001$), клинически значимое через 6 мес. – $Me\ 6,42[Q_1\ 2,93; Q_3\ 11,99]$ ($p > 0,05$) и через год – $Me\ 4,20[Q_1\ -0,57; Q_3\ 7,95]$ ($p > 0,05$). В домене «Активность» зарегистрировано значимое снижение суммы баллов через 6 мес. лечения – $Me\ 6,15[Q_1\ 3,38; Q_3\ 6,51]$ ($p < 0,02$) и клинически значимое через год – $Me\ 6,21[Q_1\ -0,44; Q_3\ 13,30]$ ($p > 0,05$). Лишь по доменам «Воздействие» (на всех контрольных точках) и «Активность» (через 3 мес.) не отмечено значимого улучшения по сравнению с исходной суммой баллов.

Эти данные свидетельствуют о том, что длительная терапия ТБ позволяет улучшить переносимость ФН и повысить КЖ у пациентов с любой стадией ХОБЛ.

Сумма баллов SGRQ у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом
[Me (Q₁-Q₂)]

Домены	1-я группа				2-я группа			
	исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.	исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.
«Сумма»	33,79 (23,96- 37,22)	24,35** (18,06- 31,27)	23,12* (19,78- 26,28)	31,23 (22,22- 38,14)	38,85 (34,32- 48,88)	34,36** (27,10- 42,51)	31,14 (28,49- 37,08)	39,43 (31,89- 47,92)
«Активность»	33,56 (24,24- 37,81)	24,62 (24,24- 36,93)	24,30* (18,35- 30,13)	33,23 (30,56- 37,26)	43,72 (30,75- 59,82)	43,07 (34,12- 53,31)	43,10* (39,69- 47,07)	46,95 (26,66- 54,72)
«Симптомы»	68,02 (46,93- 76,60)	42,20*** (26,30- 52,52)	44,31* (30,97- 47,09)	46,95† (26,66- 54,72)	78,91 (65,57- 83,89)	51,88** (40,73- 69,38)	39,48* (21,54- 63,48)	57,87** (37,75- 62,97)
«Воздействие»	21,96 (17,58- 24,46)	16,64 (12,72- 24,02)	16,53 (12,73- 19,10)	17,31 (8,94- 30,28)	26,42 (19,17- 35,22)	22,86 (18,42- 32,63)	23,13 (19,37- 27,21)	26,87 (20,97- 31,97)

Примечание: * - $p < 0,01$ ** - $p < 0,001$ *** - $p < 0,0006$

ВЫВОДЫ

1. При каждой стадии хронической обструктивной болезни легких имел место большой разброс индивидуальных величин дистанции 6-минутного шагового теста как исходно, так и через 12 месяцев. Расстояние, выраженное в процентах от его должной оптимальной величины, при крайне тяжелой хронической обструктивной болезни легких было достоверно ниже, чем при I–III стадиях болезни.
2. Больные хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, которые имелись у большинства включенных в исследование (у 83,1%) и сопутствовали всем стадиям хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ I – у 81,8%, II – у 96,2%, III – у 68%, IV – у 78%), показали худшие результаты 6-минутного шагового теста, чем больные с хронической обструктивной болезнью легких без этих сопутствующих заболеваний ($p < 0,02$).
3. Выраженность одышки, оцененная по шкалам Борга и Medical Research Council, имела большую вариабельность при каждой стадии хронической обструктивной болезни легких как исходно, так и через год.
4. Через год при всех стадиях хронической обструктивной болезни легких имело место как увеличение, так и уменьшение дистанции 6-минутного шагового теста. Достоверное увеличение дистанции 6-минутного шагового теста имело место у больных с I и III, уменьшение только у пациентов со II и IV стадиями хронической обструктивной болезни легких.
5. С увеличением тяжести хронической обструктивной болезни легких имело место достоверное увеличение BODE-индекса, самым высоким он оказался при крайне тяжелой хронической обструктивной болезни легких. У пациентов с высоким баллом индекса результаты вопросника SGRQ по доменам «Сумма», «Активность», «Воздействие» были существенно хуже, чем у лиц с низким ($p < 0,006$ и $p < 0,0000$) и средним баллами. Вопросник SF-36 показал

аналогичные данные.

6. Утяжеление хронической обструктивной болезни легких ассоциируется с ухудшением качества жизни по многим параметрам вопросников SGRQ и SF-36. Одышка явилась фактором более значительно снижающим качество жизни, чем показатель бронхиальной обструкции ($ОФВ_1$). Подтверждением служат более тесные корреляционные связи одышки по шкале Борга и по шкале Medical Research Council со всеми доменами SGRQ и со шкалами SF-36 «Физическая активность», «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности», «Общее состояние здоровья», «Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности».

7. У больных с крайне тяжелой хронической обструктивной болезнью легких С-реактивный белок достоверно выше по сравнению с хронической обструктивной болезнью легких I–III. Найдена корреляционная связь между уровнем С-реактивным белком и объемом форсированного выдоха за 1 сек. ($r = -0,37$ $p < 0,05$). Дисперсионный анализ показал влияние на уровень С-реактивного белка осложнений хронической обструктивной болезни легких (хронического легочного сердца), ишемической болезни сердца и гипертонической болезни ($p < 0,0000$).

8. На фоне терапии тиотропия бромидом отмечено достоверное увеличение расстояния, пройденного больными при выполнении 6-минутного шагового теста, через 3 и 6 месяцев и клинически, либо статистически значимое улучшение по большинству доменов SGRQ при всех стадиях хронической обструктивной болезни легких.

Практические рекомендации

1. Снижение физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких обусловлено не только ее наличием, но и ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, депрессией, что требует дополнительного обследования для их диагностики и соответствующих лечебных мероприятий.

2. Шестиминутный шаговый тест и VODE-индекс, включающий кроме шестиминутного шагового теста, индекс массы тела, объем форсированного выдоха за 1 сек. и выраженность одышки, позволяют получить более полную информацию о клинико-функциональном состоянии больного.

3. Назначение тиотропия бромида показано пациентам с хронической обструктивной болезнью легких.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Смолина, Е.С. Динамика спирометрических показателей при ХОБЛ за 3 года [Текст] / Е.С. Смолина, А.В. Тимофеева, Е.И. Кладова // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: материалы конгресса. – Москва, 2009. – 503 с.
2. Тимофеева, А.В. 6-минутный шаговый тест у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.В. Тимофеева // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: материалы конгресса. – Москва, 2009. – 503 с.
3. Тимофеева, А.В. 6-минутный шаговый тест у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.В. Тимофеева // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы конгресса. – Москва, 2009. – 435 с.

4. Смолина, Е.С. Spiрографические показатели у медицинских работников, контактирующих с потенциально вредными для органов дыхания веществами [Текст] / Е.С. Смолина, А.В. Тимофеева // Сборник трудов XIX Национального конгресса по болезням органов дыхания: материалы конгресса – Москва, 2009. – 435 с.
5. Тимофеева, А.В. Влияние тиотропия бромида на толерантность к физической нагрузке у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.В. Тимофеева // XI конгресс молодых ученых и специалистов: материалы конгресса. – Томск, 2010. – 113 с.
6. Тимофеева, А.В. Клеточный состав индуцированной мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения препарата «Спирива» [Текст] / А.В. Тимофеева, Э.Р. Абдуллаязнова // 63-я Итоговая научная конференция молодых ученых с международным участием: материалы науч. конф. – Ростов-на-Дону, 2009. – 207 с.
7. Абдуллаязнова, Э.Р. Структурная морфология слизистой оболочки желудка у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии или отсутствии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Э.Р. Абдуллаязнова, А.М. Лукашова, А.В. Тимофеева // Всероссийская 69-я итоговая научная студенческая конференция, посвященная 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова: материалы науч. студен. конф. – Томск, 2010. – 481 с.
8. Волкова, Л.И. Влияние коморбидных состояний на толерантность к физической нагрузке у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л.И. Волкова, А.В. Тимофеева // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 1. – С. 25–28.
9. Влияние тиотропия бромида на переносимость физической нагрузки и качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л.И. Волкова, А.В. Тимофеева, Е.С. Смолина, З.Р. Аминова // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 102–106.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Б – боль	СД – сахарный диабет
ГБ – гипертоническая болезнь	СРБ – С-реактивный белок
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЖС – жизнеспособность	ТБ – тиотропия бромид
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФА – физическая активность
ИК – индекс курящего человека	ФН – физическая нагрузка
ИМ – индуцированная мокрота	ХЛС – хроническое легочное сердце
ИМТ – индекс массы тела	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИТ – индекс Тиффно	6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
КЖ – качество жизни	HADS – «Hospital Anxiety and Depressive Scale»
ЛГ – легочная гипертензия	MRC – Medical Research Council
ОЗ – общее состояние здоровья	Q ₁ -Q ₃ – верхний и нижний квартили
ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду	SF-36 – The 36-item MOS Short-Form Health Survey
ПЗ – психическое здоровье	SGRQ – State George's Respiratory Questionnaire
РФ – ролевое физическое функционирование	Me – медиана
РЭ – ролевое эмоциональное функционирование	
СА – социальная активность	

Подписано в печать 30.06.2011 г.

Усл. печ. листов 0,8. Печать на ризографе.

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2, тел. 53-04-08

Заказ № 234 Тираж 100 экземпляров