

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Николаева Надежда Андреевна

**Усиленная наружная контрпульсация
как средство немедикаментозного лечения пациентов
с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями**

3.1.29. Пульмонология

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Авдеев Сергей Николаевич

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Лишута Алексей Сергеевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Распространенность и социально-экономическая значимость заболеваний легких.....	14
1.2. Патофизиологические механизмы прогрессирования хронических заболеваний легких	15
1.3. Эндотелиальная дисфункция при хронических заболеваниях легких	18
1.4. Скелетная мышечная дисфункция при хронических заболеваниях легких	19
1.5. Современные возможности лечения пациентов с хроническими заболеваниями легких	23
1.6. Становление метода усиленной наружной контрпульсации.....	26
1.7. Механизм действия усиленной наружной контрпульсации.....	28
1.8. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике.....	29
1.8.1. Кардиологический опыт применения усиленной наружной контрпульсации	29
1.8.2. Применение усиленной наружной контрпульсации в эндокринологии	32
1.8.3. Применение усиленной наружной контрпульсации в неврологии	33
1.8.4. Применение усиленной наружной контрпульсации в офтальмологии	33
1.8.5. Применение усиленной наружной контрпульсации в оториноларингологии.....	34
1.8.6. Применение усиленной наружной контрпульсации в урологии.....	34
1.8.7. Использование усиленной наружной контрпульсации в ревматологии	34
1.8.8. Использование усиленной наружной контрпульсации у спортсменов	35
1.8.9. Использование усиленной наружной контрпульсации в пульмонологии	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Протокол проведения процедур усиленной наружной контрпульсации	44
2.3. Методы исследования функции внешнего дыхания	46

2.3.1. Спирометрия.....	47
2.3.2. Бодиплетизмография	49
2.3.3. Метод оценки диффузионной способности легких	50
2.4. Метод оценки толерантности к физической нагрузке	51
2.5. Метод оценки качества жизни	52
2.6. Статистический анализ	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1. Исходные клинико-демографические и клинико-функциональные характеристики пациентов.....	55
3.2. Толерантность к физической нагрузке в исследуемых группах через 1 месяц наблюдения	63
3.3. Показатели комплексного исследования функции внешнего дыхания в исследуемых группах через 1 месяц наблюдения	66
3.4. Качество жизни в исследуемых группах через 1 месяц наблюдения	73
3.5. Корреляционный анализ	75
3.6. Клинические примеры	79
3.6.1. Клинический пример №1	79
3.6.2. Клинический пример №2	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	85
4.1. Особенности пациентов с тяжёлыми и среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями различного генеза	85
4.2. Динамика толерантности к физической нагрузке.....	86
4.3. Динамика показателей комплексного исследования функции внешнего дыхания.....	90
4.4. Динамика показателей качества жизни	91
4.5. Особенности ответа на терапию усиленной наружной контрпульсацией	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала субъективной оценки одышки по Боргу.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронические заболевания легких, в частности, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), а также их сочетание, сопровождающиеся формированием вентиляционных нарушений, остаются одной из ведущих причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности современного общества [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространённость данных заболеваний продолжает расти, особенно среди жителей мегаполисов [2]. При этом низкая толерантность к физической нагрузке, во многом определяющая прогноз и качество жизни, обусловлена в большей степени респираторными симптомами [3].

В генез одышки, помимо бронхообструктивного синдрома, нарушения газообмена, формирования гиперинфляции и «воздушных ловушек», вносит свой вклад дисфункция дыхательной мускулатуры [4, 5] – снижение силы и выносливости диафрагмы, ограничение её подвижности и нарушение координации дыхательных движений. При этом медикаментозная терапия, направленная на контроль симптомов и снижение частоты обострений, не всегда позволяет в полной мере восстановить ее функцию.

Пандемия COVID-19 привела к появлению новой проблемы – постковидного синдрома. У 30-50% пациентов после COVID-19 средней и тяжелой степени длительно сохраняются интерстициальные изменения легких, сопровождающиеся снижением функциональных показателей, что существенно ограничивает физическую активность и снижает качество жизни таких пациентов [6].

Обязательным компонентом ведения пациентов с вентиляционными нарушениями является регулярная физическая активность. При этом, несмотря на достижения фармакотерапии, у некоторой части пациентов сохраняется выраженная одышка, что снижает переносимость нагрузок и затрудняет проведение физической реабилитации, способствуя прогрессированию

детренированности [7]. Это обуславливает необходимость применения дополнительных немедикаментозных методов лечения, не требующих активного участия пациента.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – это неинвазивный метод компрессии нижних конечностей в диастолу с последующей декомпрессией в систолу. Клинические исследования с участием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировали способность УНКП улучшать у них тканевую перфузию, метаболические процессы и толерантность к физической нагрузке [8, 9]. Первоначально разработанный для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), данный метод может быть полезен и в лечении других хронических заболеваний со снижением функционального резерва.

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные работы показали эффективность УНКП у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также при ряде других хронических неинфекционных заболеваний [10]. На сегодняшний день УНКП рассматривается как метод, обладающий системным гемодинамическим эффектом, способным улучшать тканевую перфузию и функцию эндотелия, а также метаболическую активность скелетной мускулатуры. Благодаря этим механизмам УНКП стала предметом изучения в различных областях клинической медицины.

Однако в отношении пациентов с заболеваниями легких количество исследований крайне ограничено. Имеются лишь единичные публикации, посвящённые применению УНКП при ХОБЛ [11], а также описания клинических случаев использования данного метода у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [12, 13], свидетельствующие об улучшении толерантности к физической нагрузке и снижении выраженности одышки после курса процедур. Тем не менее, проведенные исследования имеют существенные ограничения: небольшие выборки, отсутствие контрольных групп, а также оценка ограниченного числа показателей. При анализе имеющейся литературы не было

найдено работ, в которых изучается динамика параметров комплексного исследования функции внешнего дыхания – спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности лёгких после курса УНКП.

Учитывая высокую распространённость ХОБЛ, БА и постковидного синдрома, сопровождающихся вентиляционными нарушениями, низкую толерантность к физической нагрузке у таких пациентов и, соответственно, ограниченные возможности реабилитации, исследование потенциала УНКП у данной категории пациентов представляется крайне актуальным.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: изучить влияние усиленной наружной контрпульсации в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии на показатели функции легких, толерантность к нагрузкам и качество жизни пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями, находящихся в стабильном состоянии респираторного заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить исходные клиничко-демографические и клиничко-функциональные характеристики пациентов с тяжёлыми и среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями различного генеза, включённых в основную группу и группу сравнения;
2. Оценить динамику толерантности к физической нагрузке (6-минутный шаговый тест с оценкой одышки по шкале Борга) в основной группе и в группе сравнения через 1 месяц;
3. Сравнить динамику показателей комплексного исследования функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких) у пациентов исследуемых групп через 1 месяц;
4. Проанализировать динамику показателей качества жизни (опросник SF-36) в основной группе и группе сравнения через 1 месяц;

5. Провести корреляционный анализ между изучаемыми эффектами УНКП и нозологическими особенностями подгрупп пациентов с ХОБЛ/БА или постковидным интерстициальным поражением легких (ИПЛ).

Научная новизна

Впервые проведено комплексное сравнительное исследование эффективности УНКП в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями различного генеза в сравнении с группой, получающей только ОМТ. Впервые показано, что включение УНКП в программу комплексного ведения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями различного генеза приводит к значимому улучшению показателей функции внешнего дыхания, толерантности к физической нагрузке и качества жизни по сравнению с пациентами, получающими только ОМТ.

Впервые установлено, что эффекты УНКП прослеживаются в подгруппах пациентов с ХОБЛ/БА и постковидным ИПЛ, что расширяет представления о возможностях использования метода в пульмонологической практике.

Показана хорошая переносимость УНКП: обострений респираторной патологии и серьёзных нежелательных явлений за все время лечения зарегистрировано не было.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в том, что результаты данного исследования дополняют уже существующие представления о механизмах влияния УНКП. Установлено, что наряду с известными гемодинамическими эффектами, УНКП приводит к улучшению функции легких у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями за счет улучшения

бронхиальной проходимости, снижения гиперинфляции и «воздушных ловушек», повышения эффективности альвеолярного газообмена.

Практическая значимость работы заключается в обосновании применения УНКП в качестве дополнительного немедикаментозного метода лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями различного генеза. Полученные данные могут быть использованы при разработке программ реабилитации пациентов с исходно низким функциональным резервом.

Методология и методы исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, в которое были отобраны 80 пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями, обусловленными ХОБЛ/БА/их сочетанием/постковидным ИПЛ, соответствующие установленным критериям включения и невключения. После проведения стратифицированной рандомизации с учётом ведущего респираторного диагноза было сформировано 2 группы: основная группа (n=40) – пациенты, получавшие курс УНКП (20 часовых процедур в течение 4 недель) в дополнение к ОМТ; группа сравнения (n=40) – пациенты, получавшие только ОМТ.

Обследование проводилось исходно и через 1 месяц и включало в себя: спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности лёгких, 6-минутный шаговый тест (6МШТ) с оценкой одышки по шкале Борга; оценку качества жизни по опроснику SF-36.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических критериев и корреляционного анализа Спирмена.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное личное участие на всех этапах исследования. Практическая работа включала проведение полного курса процедур

УНКП пациентам основной группы, общая продолжительность которых составила 760 часов, а также выполнение 6МШТ с оценкой одышки по шкале Борга и анкетирование по опроснику качества жизни SF-36. Научно-аналитическая часть работы состояла в систематизации и обработке полученных клиническо-инструментальных данных, формировании единой базы данных, проведении статистического анализа с последующей интерпретацией результатов. На основе проведенного исследования автором лично подготовлены все разделы диссертации, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. УНКП в дополнение к ОМТ у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями различного генеза приводит к значимому улучшению показателей функции внешнего дыхания.

2. Применение курса УНКП у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями различного генеза сопровождается значимым увеличением толерантности к физической нагрузке (дистанция в 6МШТ) и улучшением показателей качества жизни (по опроснику SF-36) по сравнению с ОМТ без УНКП.

3. Эффективность УНКП как у пациентов с ХОБЛ/БА, так и с постковидным ИПЛ свидетельствует о широких возможностях применения метода в пульмонологической практике.

4. УНКП является безопасным и хорошо переносимым методом лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности: 3.1.29. Пульмонология, направлению исследований пункта 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания,

совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии» и Паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, направлению исследований пункта 4 «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины и этических норм. Надежность и достоверность результатов подтверждаются достаточным объемом выборки, рандомизированным дизайном, сопоставимостью исследуемых групп и корректным применением статистических методов обработки данных.

Основные положения диссертации были представлены на научных конференциях:

1. Усиленная наружная контрпульсация как средство реабилитации пациентов с тяжелыми вентиляционными нарушениями / 17-ый Национальный конгресс терапевтов. Москва, 2022 г.;

2. Влияние усиленной наружной контрпульсации на легочные объемы и толерантность к физической нагрузке у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями / Национальный конгресс с международным участием «Пульмонология XXI века». Москва, 2023 г.;

3. Усиленная наружная контрпульсация как метод немедикаментозного лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями» / XVI Научно-практическая конференция Московского городского научного общества терапевтов. Москва, 2023 г.;

4. Эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов с вентиляционными нарушениями / VIII съезд молодых терапевтов в рамках 31 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2024 г.;

5. Динамика качества жизни и толерантности к физической нагрузке у пациентов с вентиляционными нарушениями после усиленной наружной контрпульсации / Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов. Екатеринбург, 2024 г.;

6. Эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов с различными типами вентиляционных нарушений / Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов. Нижний Новгород, 2025 г.;

7. Эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов с интерстициальным поражением легких и вентиляционными нарушениями после COVID-19 / Национальный конгресс с международным участием «Пульмонология XXI века». Москва, 2025 г.;

8. Эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / XXXV Национальный конгресс по болезням органов Российского респираторного общества. Москва, 2025 г.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №11 от 28 января 2026 г.).

Внедрение результатов в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты данной работы внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский университет) при изучении дисциплины «Клиническая медицина», читаемой студентам и аспирантам по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело и 3.1.18. Внутренние болезни.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 8 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения), заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 170 источников отечественных и зарубежных авторов, приложения. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и социально-экономическая значимость заболеваний легких

ХОБЛ и БА представляют собой одну из наиболее значимых проблем современной пульмонологии и здравоохранения в целом. Они входят в топ-5 наиболее распространенных неинфекционных болезней и являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире [1, 14]. Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения варьирует от 4 до 10%, а в некоторых промышленно развитых регионах с высоким уровнем загрязнения воздуха достигает 20% [15]. В нашей стране, по данным Минздрава, почти 2,4 млн человек страдают ХОБЛ [16]. В действительности, согласно эпидемиологическим исследованиям Российского респираторного общества – около 10-11 млн [17]. БА встречается у 5–10% населения, причем ее распространенность продолжает расти, особенно среди жителей мегаполисов [18]. В Российской Федерации, по официальным данным, на диспансерном учете состоит около 1,6 миллиона пациентов с данным диагнозом [19]. Однако, по оценкам экспертов, реальное количество людей, страдающих БА, превышает официальные показатели в несколько раз, достигая почти 10 миллионов человек [20]. Оба заболевания характеризуются хроническим прогрессирующим течением и сопровождаются ограничением физической активности и выраженным снижением качества жизни пациентов, что определяет их медико-социальную значимость.

Социально-экономическое бремя ХОБЛ и БА связано с высокими затратами на лечение, включая частые и продолжительные госпитализации, кислородотерапию и длительную реабилитацию. По данным фармакоэкономических и эпидемиологических исследований, суммарные прямые затраты на лечение ХОБЛ в России оцениваются в 54–62 миллиардов рублей в год, при этом до 70–77% расходов приходится на стационарное лечение, обусловленное тяжелыми обострениями заболевания [21]. Частота госпитализаций существенно

возрастает по мере прогрессирования ХОБЛ и напрямую коррелирует с числом обострений. Аналогичная ситуация наблюдается и при БА. Несмотря на возможность эффективного контроля заболевания при адекватной базисной терапии, обострения БА остаются одной из основных причин экстренных обращений за медицинской помощью и госпитализаций. По данным российских исследований, на долю стационарного лечения и вызовов скорой медицинской помощи приходится до 50–60% всех прямых затрат на пациентов с БА [22]. Общие экономические потери, связанные с БА, оцениваются в десятки миллиардов рублей ежегодно с существенным вкладом не прямых затрат, обусловленных временной утратой трудоспособности и инвалидизацией пациентов.

Также за последние 10 лет частота интерстициальных заболеваний легких в мире выросла на 51%, что может быть связано с пандемией COVID-19, улучшением диагностики и воздействием экзогенных факторов [23]. Особое значение в последние годы приобрел постковидный синдром – состояние, характеризующееся сохранением или появлением новых клинических симптомов спустя более 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции [24]. Одним из ведущих компонентов постковидного синдрома являются респираторные симптомы, включающие одышку и кашель. Как показывают исследования, более чем у трети пациентов [25-27] после острого эпизода COVID-19 средней и тяжелой степени на компьютерной томографии (КТ) длительно сохраняются интерстициальные изменения в легких, сопровождающиеся функциональными нарушениями и клиническими симптомами, что снижает толерантность к физической нагрузке, приводя к потере трудоспособности [28].

1.2. Патофизиологические механизмы прогрессирования хронических заболеваний легких

При ХОБЛ ведущую роль играет хроническое воспаление, затрагивающее все отделы дыхательных путей – от центральных бронхов до дистальных респираторных бронхиол и альвеол. Воспалительный процесс приводит к

высвобождению протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы и эластазы, разрушающих альвеолы [29]. Это способствует развитию гипервоздушности, необратимой бронхиальной обструкции и снижению диффузионной способности легких (DLCO) [30]. Важным патогенетическим звеном является формирование «воздушных ловушек» – состояния, при котором в результате коллапса мелких бронхов на выдохе происходит задержка воздуха в альвеолах. Легочная гиперинфляция, в свою очередь, способствует усилению одышки и снижению толерантности к физической нагрузке [31], а также оказывает негативное влияние на механику дыхания. Уплотнение купола диафрагмы вследствие перерастяжения легких приводит к снижению ее сократительной способности и нарушению синхронизации работы дыхательных мышц [4]. Это способствует прогрессированию вентиляционных нарушений и формированию хронической гипоксемии. Хроническая гипоксемия приводит к вазоконстрикции легочных сосудов, что способствует развитию легочной гипертензии [32], а это значительно усугубляет течение основного заболевания. Помимо легочных осложнений, ХОБЛ ассоциирована с системным воспалением, что подтверждается повышением уровней воспалительных маркеров даже в стабильной фазе заболевания [33]. Это приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза и метаболических нарушений. Кроме того, хроническая гипоксия и системное воспаление негативно влияют на скелетную мускулатуру, вызывая митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и атрофию мышечных волокон [34]. Это проявляется снижением толерантности к физической нагрузке, прогрессирующей детренированностью и ухудшением качества жизни пациентов.

БА, в отличие от ХОБЛ, изначально характеризуется обратимой бронхиальной обструкцией на фоне аллергического или неаллергического воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. Вместе с тем, профессиональные сообщества подчеркивают, что при длительном и недостаточно контролируемом течении БА возможно развитие структурной перестройки бронхиальной стенки, вследствие чего со временем формируются функциональные

нарушения, которые по своим клиническим проявлениям сходны с таковыми при ХОБЛ [35].

Сочетание признаков БА и ХОБЛ представляет исследовательский интерес не только как формальное выделение уже описанного в литературе overlap-фенотипа, но и как клиническая модель хронического воспаления и ремоделирующих процессов, которые в совокупности взаимного влияния могут существенно ограничивать переносимость физической нагрузки. У пациентов с тяжёлыми и среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями ввиду выраженного снижения функционального резерва повышается потребность в использовании дополнительных немедикаментозных методов лечения.

Аналогичная проблема ограничения функционального резерва характерна и для пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких, несмотря на то, что патофизиологическая основа этих нарушений разная. В работе Н.А. Шостак и соавт. интерстициальные заболевания легких рассматриваются как гетерогенная группа заболеваний, при которых клиническое значение имеют не только воспалительные изменения, но и результат фибропролиферативного процесса в виде изменения архитектоники альвеолярных пространств и нарушения газообмена [36].

В этом контексте изучение постковидного ИПЛ приобретает особую значимость, поскольку данное состояние часто сопровождается снижением функциональных показателей, включая уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), показателей общей (ОЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ), а также DLCO [37], что существенно ограничивает физическую активность пациентов. Патофизиологическая основа прогрессирования ИПЛ ковидной этиологии до сих пор остается не до конца изученной. Как показывают исследования [38, 39], у таких пациентов преобладают выраженные изменения микроциркуляторного русла. Повреждение эндотелия легочных капилляров под действием провоспалительных цитокинов приводит к снижению продукции оксида азота и доминированию вазоконстрикции. Кроме того, наблюдается разрежение микроциркуляторной сети с формированием зон гипоперфузии, повышением

сосудистого сопротивления и усугублением гипоксии [40]. Под действием трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) происходит трансформация фибробластов в миофибробласты с избыточной продукцией коллагена I и III типов [5]. В это же время повышается активность металлопротеиназ и снижается количество их ингибиторов, что способствует прогрессированию фиброза.

1.3. Эндотелиальная дисфункция при хронических заболеваниях легких

В норме эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции, обеспечивая физиологическую вазодилатацию, перераспределение кровотока и увеличение доставки кислорода к периферическим тканям за счет высвобождения оксида азота и других вазоактивных медиаторов [41]. Эти механизмы позволяют сосудистому руслу адекватно адаптироваться к изменяющимся метаболическим потребностям организма, в том числе при физической нагрузке.

У пациентов с ХОБЛ и БА выявляются признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющиеся, в том числе, снижением биодоступности оксида азота, повышенной продукцией вазоконстрикторных и провоспалительных факторов, а также нарушением регуляции сосудистого тонуса [42, 43]. Показано, что эндотелиальная дисфункция при данных заболеваниях ассоциирована с хроническим воспалением, оксидативным стрессом и активацией коагуляционного каскада, что приводит к стойкому нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации и ухудшению микроциркуляции как в легочном, так и в системном сосудистом русле [44]. Следствием указанных изменений является снижение способности сосудистого русла к адекватной эндотелий-зависимой адаптации в ответ на увеличение метаболических потребностей при физической нагрузке [45]. Это приводит к несоответствию между возросшей потребностью организма в кислороде и возможностями его доставки, что обуславливает вовлечение менее эффективных метаболических путей и преждевременное снижение функционального резерва у таких пациентов [46]. Клинически данные механизмы

проявляются в виде ограничения толерантности к физической нагрузке, которое не всегда напрямую коррелирует со степенью вентиляционных нарушений, но оказывает значимое влияние на функциональный статус пациента [47].

Аналогичные механизмы описаны и у пациентов с ИПЛ, в том числе постковидного генеза, где ключевую роль играет поражение эндотелия легочных капилляров и системного микроциркуляторного русла, сопровождающееся развитием эндотелиита, микротромбозов и нарушением перфузии легочной ткани [48].

1.4. Скелетная мышечная дисфункция при хронических заболеваниях легких

ХОБЛ и БА традиционно рассматриваются в рамках патологии респираторной системы, однако в последние годы стало очевидно, что эти заболевания носят системный характер [15, 18]. Одним из ключевых системных проявлений является скелетная мышечная дисфункция, которая в дополнение к респираторным нарушениям снижает толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов [49].

Как справедливо отмечают Gosker HR et al. [50], сочетание таких характерных функциональных нарушений, как уменьшение мышечной силы и снижение выносливости со временем приводит к тому, что даже обычная нагрузка начинает требовать от пациента большего усилия, и быстрее развивается утомление. В основе таких структурных изменений лежит атрофия мышечных волокон, преимущественно быстро сокращающихся волокон II типа и метаболические изменения в виде снижения активности митохондрий и окислительных ферментов, что в свою очередь ведет к преобладанию менее эффективного анаэробного гликолиза. Авторы делают вывод о том, что в результате наступивших структурных и обменных изменений снижается способность мышцы длительно работать в условиях нагрузки, что клинически проявляется ранним утомлением.

Следует отметить, что изучению вопросов, связанных с изменениями, которые происходят в периферической скелетной мускулатуре уделено большое

внимание исследователей. Вместе с тем, для пациентов с хроническими заболеваниями легких особое значение имеет дыхательная мускулатура и, прежде всего, диафрагма, которая практически постоянно находится в условиях механической перегрузки, в том числе на фоне гиперинфляции [51].

Хроническая гипоксия, как универсальный патогенетический механизм развития многих патологических процессов, имеет ключевое значение и для мышечной дисфункции. Она приводит к активации фактора транскрипции, который индуцирует атрофию мышечных волокон, усиливая протеолиз и подавляя синтез белка, одновременно способствуя развитию оксидативного стресса и дисфункции митохондрий [52]. Системное воспаление оказывает прямое повреждающее действие на мышечную ткань за счет провоспалительных цитокинов. Эти медиаторы активируют ключевой провоспалительный фактор транскрипции, который стимулирует работу убиквитин-протеасомной системы, запуская усиленный распад мышечных белков [53].

В последние годы всё большее внимание уделяется роли нарушений микроциркуляции в формировании скелетной мышечной дисфункции при хронических заболеваниях. Показано, что у пациентов с ХОБЛ отмечается снижение капиллярной плотности периферических мышц и нарушение способности микроциркуляторного русла к адекватной вазодилатации в ответ на физическую нагрузку [54]. Эти изменения приводят к ограничению доставки кислорода и энергетических субстратов к мышечным волокнам, что существенно снижает их функциональный резерв. Нарушение периферической перфузии сопровождается снижением способности мышечной ткани к потреблению кислорода, что проявляется достижением анаэробного порога даже при нагрузках низкой интенсивности [55]. В условиях хронической гипоксии и недостаточного кровоснабжения происходит перестройка энергетического обмена с преобладанием анаэробного гликолиза, что сопровождается повышенным образованием лактата, внутримышечным ацидозом и преждевременным развитием утомления [56].

Существенный вклад в формирование мышечной дисфункции вносит митохондриальная недостаточность, которая тесно связана с нарушением микроциркуляции, поскольку адекватное кровоснабжение является необходимым условием для поддержания нормального окислительного метаболизма в мышечной ткани [57]. У пациентов с ХОБЛ было выявлено снижение объема и функциональной активности митохондрий, уменьшение активности ферментов окислительного фосфорилирования и снижение эффективности синтеза аденозинтрифосфата. Эти изменения приводят к снижению аэробной мощности мышц и ограничению способности к выполнению продолжительной физической работы.

У части пациентов присоединяется гиперкапния, которая, индуцируя внутриклеточный ацидоз, дополнительно способствует снижению силы мышц и повышению их утомляемости [58]. Дополнительным механизмом, связывающим скелетную мышечную дисфункцию с прогрессированием одышки, является эргорефлекс (мышечный метабоорефлекс), реализуемый через афферентные волокна III–IV групп скелетных мышц. В условиях нарушения микроциркуляции, митохондриальной дисфункции и ацидоза его избыточная активация приводит к непропорциональному увеличению вентиляции при физической нагрузке. У пациентов с ХОБЛ показано, что мышечный метабоорефлекс способен поддерживать избыточный вентиляционный ответ и тем самым вносить вклад в формирование одышки при нагрузке [59, 60]. Сходные представления о патогенетической роли эргорефлекса отражены в работе Лелявиной Т. и соавт. у пациентов с ХСН [61].

Важную роль играет прогрессирующее снижение массы тела, ведущее к развитию саркопении и кахексии [62]. Наконец, гиподинамия, обусловленная одышкой, снижением толерантности к физической нагрузке и часто сопутствующей депрессией, приводит к детренированности. Это замыкает «порочный круг», потенцируя все вышеописанные патологические механизмы.

При этом мышечная дисфункция также является независимым предиктором неблагоприятных исходов у таких пациентов. Во-первых, она ассоциирована с

повышенной смертностью. Кахексия и саркопения, являющиеся крайними проявлениями мышечного дисбаланса, вносят значительный вклад в смертность пациентов с ХОБЛ независимо от степени бронхиальной обструкции [63].

Во-вторых, наблюдается связь между мышечной дисфункцией и частотой обострений и госпитализаций. Так, в исследовании J. Vestbo и соавт. показано, что выраженная мышечная слабость и, как следствие, ограничение нагрузки, фактически становится самостоятельным фактором неблагоприятного течения заболевания. В группе пациентов с ХОБЛ снижение безжировой массы тела напрямую ухудшало прогноз, что само по себе подчеркивает прогностическую значимость мышечного компонента [64].

Кроме того, показано, что мышечная дисфункция связана с более высокой частотой госпитализаций у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. По данным N.J. Greening и соавт., уменьшение массы четырёхглавой мышцы бедра у госпитализированных пациентов ассоциировалось с более высоким риском повторных госпитализаций [65]. Следовательно, в работах отмечено потенциальное неблагоприятное влияние мышечной дисфункции на течение заболевания.

И в-третьих, к настоящему моменту появляются новые данные, свидетельствующие о том, что нарушение мышечной функции имеет и социальное значение, вклад которого трудно переоценить в современном мире. Бытовая повседневная активность и самостоятельность действий со временем становятся для пациентов с ХОБЛ трудновыполнимыми, что закономерно повышает риск тревожно-депрессивных расстройств и социальной изоляции [66].

Исходя из комплексного подхода к проблеме скелетной мышечной дисфункции, большинство современных исследований говорит о том, что это состояние требует переоценки. Изучение механизмов ее формирования имеет практическое значение, поскольку открывает возможности для новых терапевтических подходов, улучшения прогноза заболевания и общего состояния пациента, то есть скелетная мышечная дисфункция постепенно трансформируется из сопутствующего синдрома в ключевую мишень для терапии.

После перенесенной COVID-19-инфекции, помимо поражения легких, также часто наблюдается мышечная слабость, включая дисфункцию дыхательной мускулатуры, что проявляется одышкой и снижает переносимость пациентами физической нагрузки. Основными механизмами повреждения мышечной ткани во время и после инфекции являются системное воспаление, вызванное «цитокиновым штормом», и прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента, экспрессируемые в мышечных клетках [67]. Гипоксия, связанная с COVID-19, подавляет синтез мышечного белка и усиливает катаболические процессы, способствуя атрофии мышц. Данные аутопсий пациентов с COVID-19 выявили отек, микротромбозы в сосудах диафрагмы и признаки повреждения диафрагмального нерва [68]. При этом длительная иммобилизация и гиподинамия во время болезни усугубляет потерю мышечной массы и силы, особенно у пациентов с исходной саркопенией [69].

1.5. Современные возможности лечения пациентов с хроническими заболеваниями легких

В последние годы всё большее внимание уделяется концепции персонализированной медицины, которая предполагает адаптацию лечебных вмешательств с учётом индивидуальных особенностей пациента. В контексте хронических заболеваний лёгких это включает оценку не только степени вентиляционных нарушений, но и выраженности системных проявлений заболевания, уровня физической детренированности, сопутствующей патологии и функционального резерва. В настоящее время активно развиваются фармакологические стратегии лечения, включающие генно-инженерные биологические препараты при БА и ХОБЛ [70, 71], антифибротическую терапию при фибротических интерстициальных заболеваниях легких [72]. Эти подходы направлены на ключевые звенья патогенеза, что открывает новые возможности для персонализированной терапии и улучшения прогноза пациентов. Несмотря на доказанную эффективность современной медикаментозной терапии в контроле

симптомов и замедлении прогрессирования заболевания, фармакологические подходы в меньшей степени влияют на системные компоненты патогенеза, такие как нарушение микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция и мышечная детренированность.

Помимо ОМТ, обязательным компонентом ведения таких пациентов является легочная реабилитация, которая включает дыхательные упражнения [73], физические тренировки, психологическую поддержку и обучение пациентов. Программы реабилитации обычно длятся 6–12 недель, а иногда требуют пожизненного поддерживающего курса [49]. Однако, несмотря на доказанные преимущества, легочная реабилитация используется недостаточно [74]. В систематическом обзоре T. Pasanen et al. [75] было показано, что дозированная физическая активность является безопасным способом повышения функционального статуса пациентов с хроническими заболеваниями. У пациентов с ХОБЛ легочная реабилитация, включая аэробные и силовые тренировки, снижает выраженность одышки [76] и частоту госпитализаций [7]. При БА регулярные физические нагрузки улучшают контроль над заболеванием и снижают риск обострений [77], а у пациентов с постковидным ИПЛ повышают толерантность к физическим нагрузкам [78]. Тем не менее, далеко не все пациенты способны выполнять физические нагрузки в связи с низкой толерантностью к ним и длительными госпитализациями, что запускает «порочный круг» прогрессирующей мышечной дисфункции, приводящей к детренированности организма и снижению его функциональных резервов [79]. В связи с этим в настоящее время активно разрабатываются и внедряются новые немедикаментозные технологии, направленные на важные звенья патогенеза – скелетную мышечную дисфункцию и низкий функциональный резерв.

Одним из таких методов, особенно актуальным для ослабленных, малоподвижных пациентов, является функциональная электромиостимуляция. Поскольку суть метода заключается в передаче электрических импульсов через накожные электроды и стимуляции в состоянии покоя произвольных сокращений отдельных мышечных групп, то применение у пациентов с выраженным

ограничением физической активности наиболее перспективно. В обзоре I. Vivodtzev и соавт. показано, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ применение электромиостимуляции нижних конечностей не только увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, но и способствует улучшению качества жизни [80].

Безусловно, данный метод представляет большой интерес в связи с тем, что может использоваться в программах реабилитации больных с низким функциональным резервом, однако его возможности имеют свои ограничения. Прежде всего, локальность воздействия стимуляции, которая распространяется на определенные группы мышц, но не формирует системного гемодинамического ответа. Также без внимания остаются такие процессы, как эндотелиальная дисфункция, нарушения микроциркуляции и тканевой перфузии, которые вносят существенный вклад в патогенез хронических респираторных заболеваний. Именно в связи с наличием таких ограничений электромиостимуляция рассматривается, прежде всего, как метод локальной мышечной активации, но не как средство комплексного воздействия.

Одним из методов повышения функционального резерва у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями являются тренировки в условиях нормобарической гипоксии. Он предполагает выполнение физических упражнений в условиях имитации пребывания на умеренной высоте, которая достигается вдыханием газовой смеси с содержанием кислорода в пределах 15–17% [81]. Как известно, такие условия способствуют активации адаптационных механизмов и предполагают увеличение резервных возможностей организма, а именно для больных с ХОБЛ, в этом отношении, особенно важны стимуляция эритропоэза и митохондриальной активности, а также повышение эффективности периферической утилизации кислорода.

Существенные ограничения данного метода для рутинного использования связаны, в первую очередь, с тем, что пациенты с ХОБЛ имеют исходно высокий уровень гипоксемии, поэтому дополнительное гипоксическое воздействие может быть небезопасным. Также к ограничениям следует отнести требования по наличию оборудования для точного отслеживания состава воздушной смеси.

Именно поэтому нормобарическая гипоксическая тренировка остается в резерве специализированных реабилитационных подходов и не является универсальным методом для широкой клинической практики.

Еще один метод с перспективой использования во время физических тренировок у пациентов с выраженными вентиляционными нарушениями – неинвазивная вентиляция лёгких. Её применение во время нагрузки способствует снижению динамической гиперинфляции, улучшению газообмена и увеличению объема переносимых нагрузок [82]. Ограничивающим обстоятельством для данного метода является крайне низкая исходная толерантность к физической нагрузке у части пациентов, что затрудняет выполнение упражнений.

Интерес к УНКП обусловлен, прежде всего, тем, что ее применение не требует физических усилий со стороны пациента. Кроме того, в отличие от описанных выше подходов, преимущественно воздействующих на скелетную мускулатуру или дыхательную систему, УНКП привлекает внимание своим системным воздействием, что является важным преимуществом для пациентов с хроническими заболеваниями легких. Данная категория больных чаще всего имеет существенные ограничения к традиционным программам физической реабилитации из-за выраженной одышки, гипоксемии и детренированности.

1.6. Становление метода усиленной наружной контрпульсации

В 1962 году был предложен термин «контрпульсация» как описание механизма, при котором внешнее механическое воздействие на сосудистое русло в конечностях приводит к увеличению диастолического кровенаполнения аорты и, соответственно, изменению условий работы сердца [83]. Позднее этот принцип лег в основу метода внутриаортальной баллонной контрпульсации, которая стала активно применяться как способ временной гемодинамической поддержки у пациентов с кардиогенным шоком и довольно быстро показала, что управляемое воздействие на фазы кровотока способно улучшать коронарную перфузию и снижать постнагрузку на миокард [84].

Однако широкое внедрение в практику было ограничено инвазивностью внутриаортальной баллонной контрпульсации. Необходимость проведения процедуры в условиях интенсивной терапии делала этот подход фактически недоступным для гемодинамически стабильных пациентов, которые нуждались не в экстренной поддержке кровообращения, а в длительном функциональном восстановлении. Эти ограничения и послужили стимулом для разработки альтернативных, неинвазивных методов.

Первые экспериментальные исследования проводились на животных, у которых с помощью надувных манжет, наложенных на нижние конечности, достигалось повышение диастолического давления в аорте [85]. На основании этих данных впоследствии было разработано первое устройство для проведения наружной контрпульсации, которое стало неинвазивной альтернативой внутриаортальной баллонной контрпульсации. Изначально аппараты были оснащены двумя манжетами, однако последующая модификация с добавлением третьей манжеты, размещаемой на ягодичной области, позволила усилить гемодинамическую эффективность процедуры, что отразилось в ее названии.

Современные установки для УНКП включают электронный блок управления, компрессор, систему воздушных шлангов, специализированную кушетку, набор манжет, электроды для синхронизации с электрокардиографическим сигналом и пальцевой фотоплетизмограф [86]. В конце XX – начале XXI века УНКП получила широкое распространение в клинической практике, прежде всего в кардиологии. Метод был внедрён в ряде стран как немедикаментозная стратегия лечения пациентов с рефрактерной стенокардией и ХСН, что сопровождалось накоплением значительного клинического опыта и появлением крупных исследований. По мере получения информации произошло смещение акцента от применения УНКП исключительно при ишемических состояниях к более широкому рассмотрению метода. Это сопровождалось ростом интереса к изучению эффектов УНКП при заболеваниях, характеризующихся нарушением микроциркуляции, снижением функционального резерва и ограниченной переносимостью физических нагрузок.

1.7. Механизм действия усиленной наружной контрпульсации

В диастолу происходит быстрое последовательное нагнетание воздуха в манжеты в направлении от дистальных отделов (голени) к проксимальным (ягодичная область). Это вызывает компрессию артериальных сосудов, что приводит к формированию ретроградного артериального кровотока и повышению диастолического давления в аорте. Эти гемодинамические изменения способствуют увеличению перфузионного давления в артериальном русле и улучшению тканевой перфузии. Перед началом систолы манжеты сдуваются, в результате чего выброс крови из левого желудочка происходит в частично опорожненные сосуды с уменьшенным периферическим сопротивлением, что сопровождается рядом эффектов [87], которые условно можно разделить на гемодинамические, сосудистые и тканевые.

Гемодинамические эффекты проявляются усилением коронарного кровотока, увеличением венозного возврата, улучшением микроциркуляции и уменьшением постнагрузки на миокард [88].

Сосудистые эффекты обеспечиваются улучшением эластических свойств сосудов и эндотелиальной функции, образованием коллатералей. Обнаружено, что УНКП улучшает атромбогенную активность сосудистой стенки, повышая уровни антитромбина III и плазминогена и снижая уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена [89]. Наряду с этим, УНКП вызывает повышение уровня оксида азота и снижение уровня эндотелина-1 [90], а также способствует активации неоангиогенеза. Данный эффект реализуется благодаря явлению напряжения сдвига, возникающему в клетках эндотелия сосудов в результате трения между слоем крови и сосудистой стенкой. Ускорение кровотока через артерии во время компрессии нижних конечностей вызывает увеличение этого показателя, что стимулирует выделение различных вазоактивных веществ (α -актина, фактора фон Виллебранда, основного фактора роста фибробластов, фактора роста гепатоцитов, сосудистого эндотелиального фактора роста и оксида азота [8, 9, 91].

Тканевые эффекты связаны с улучшением метаболической активности в тканях, повышением устойчивости тканей к ишемии и чувствительности к инсулину. Усиление тканевой перфузии стимулирует аэробный метаболизм и повышает эффективность работы митохондрий. Параллельно наблюдается снижение концентрации провоспалительных цитокинов и конечных продуктов гликирования, что приводит к снижению окислительного стресса и повышает устойчивость клеток к повреждению при ишемии [87]. Следует отметить, что перечисленные механизмы действия УНКП не являются изолированными и реализуются во взаимосвязи друг с другом. Комплексное воздействие на гемодинамику, эндотелиальную функцию и микроциркуляцию создаёт предпосылки для улучшения функционального состояния организма, что определяет интерес к применению УНКП в различных областях клинической медицины.

1.8. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике

1.8.1. Кардиологический опыт применения усиленной наружной контрпульсации

Впервые в клинической практике метод УНКП стал использоваться у пациентов с ХСН [92] и ИБС [93]. В европейских клинических рекомендациях УНКП предложена для уменьшения симптомов у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [94]. Однако в обновлённых российских клинических рекомендациях по ИБС отмечается отсутствие убедительных доказательств клинической эффективности данного метода [95]. При этом УНКП сохраняет своё место в российских стандартах ведения пациентов с ИБС [96] и ХСН [97].

Ключевым этапом в изучении клинической эффективности УНКП стало многоцентровое исследование MUST-EECP (1999) [98], в котором впервые было показано, что курсовое применение метода приводит к снижению частоты приступов стенокардии и уменьшению потребности в короткодействующих нитратах. Кроме того, у пациентов, получавших УНКП, отмечалось увеличение продолжительности переносимой физической нагрузки и удлинение времени до появления депрессии сегмента $ST \geq 1$ мм при проведении нагрузочных тестов. Результаты этого исследования были подтверждены в последующих работах. Так, по данным V. Singh et al. [99], у 163 пациентов с ИБС, прошедших курс УНКП, наблюдалось значимое уменьшение клинических проявлений заболевания, включая количество приступов стенокардии, и улучшение субъективной переносимости физической нагрузки.

Отдельный интерес представляет применение УНКП у пациентов с ХСН. В работе R. Subramanian и соавт. оценивалось влияние УНКП на целый ряд эхокардиографических параметров, в том числе и на показатели насосной функции сердца [100]. Так, после курса процедур было отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка почти на 4% ($p < 0,001$), что соответствовало относительному приросту почти на 8%. Аналогичные результаты были получены A. Sardari и соавт. [101], что позволяет рассматривать УНКП как метод, способный оказывать положительное влияние на гемодинамику и на отдельные показатели сократительной функции миокарда.

Интересными представляются данные, полученные авторами по влиянию УНКП на функциональные возможности пациентов. В пилотном исследовании E. Wu и соавт. дистанция в 6МШТ после проведения курса УНКП увеличилась на 29 м ($p < 0,001$), что соответствовало приросту на 7% [102]. Данный показатель отражает не просто изолированное изменение гемодинамики, а связанное с ним улучшение функционального статуса пациентов.

В Российском рандомизированном исследовании EXCEL были изучены долгосрочные эффекты терапии УНКП и выбран особенный дизайн исследования, который позволил оценить и непосредственный ответ на курс процедур, и

возможность поддержания клинического эффекта при повторном применении метода [103, 104]. Цитируемое исследование включало 120 пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН. В двух группах проводились повторные курсы УНКП на фоне медикаментозной терапии с интервалом 6 или 12 месяцев, тогда как в группе контроля применялась плацебо-контрпульсация. За 12-месячный период наблюдения в группах активного лечения отмечалось достоверное улучшение показателей функции левого желудочка, увеличение дистанции в 6МШТ и повышение качества жизни. Примечательно, что достигнутые положительные эффекты сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, составившего 36 месяцев.

Следует отметить, что у пациентов с ИБС нередко выявляется сопутствующее поражение периферических артерий, традиционно рассматривавшееся как относительное противопоказание к проведению УНКП. Однако в исследовании В. Thakkar et al. [105] была продемонстрирована безопасность метода у пациентов с заболеваниями периферических артерий при отсутствии признаков критической ишемии конечностей. В дальнейшем было показано, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей курсовое применение УНКП сопровождается уменьшением болевого синдрома, судорог и зябкости стоп, а также улучшением показателей периферического кровообращения. В частности, отмечалось повышение реографического индекса голеней и стоп, увеличение дистанции безболевого ходьбы и рост лодыжечно-плечевого индекса в группе УНКП по сравнению с контрольной группой [106].

Кроме того, значительная доля пациентов с ИБС страдает артериальной гипертензией, сопровождающейся выраженной эндотелиальной дисфункцией. В исследовании J. Liang et al. [107] было продемонстрировано, что применение УНКП приводит к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления, а также способствует повышению репаративного потенциала эндотелиальных клеток, что рассматривается как один из механизмов сосудистых протективных эффектов метода.

Метод УНКП показал свою эффективность в лечении пациентов и с другими заболеваниями (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, когнитивные нарушения, окклюзия центральной артерии сетчатки, болезни внутреннего уха, эректильная дисфункция ишемического генеза, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей) [10], поэтому применение его при данных состояниях является оправданным.

Основное преимущество УНКП заключается в возможности его использования у пациентов, для которых традиционные физические нагрузки трудновыполнимы, ведь он не требует высокого уровня физической подготовки, что выгодно отличает его от других. В сочетании с экономической эффективностью и возможностью проведения в амбулаторных условиях [108], это делает УНКП перспективной для широкого клинического применения. Тем не менее, распространение данного метода ограничивают такие факторы, как недостаточная осведомленность врачей, дефицит специализированного оборудования в медицинских учреждениях и отсутствие крупных клинических исследований.

1.8.2. Применение усиленной наружной контрпульсации в эндокринологии

УНКП также продемонстрировала положительное влияние на параметры гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД). В работах P. Sardina et al. [109, 110] установлено, что после курса из 35 процедур наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина на 12,0%, 13,5% и 19,6% соответственно, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR на 31,1%. Отмечено также устойчивое снижение концентрации провоспалительных цитокинов и конечных продуктов гликирования, сохранявшееся в течение 6 месяцев после завершения терапии УНКП.

Схожие результаты показало исследование Слеповой О. и соавт. [111], в котором, помимо положительного влияния на толерантность к физической нагрузке у пациентов с ИБС и СД, было отмечено уменьшение уровня глюкозы натощак на

10,5%, постпрандиальной гликемии на 7,3%, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR на 9,9%, а также улучшение функционального состояния сосудов.

В ряде исследований [112-114] была показана эффективность данного метода в лечении диабетической ретино- и нефропатии.

1.8.3. Применение усиленной наружной контрпульсации в неврологии

За счет улучшения церебральной гемодинамики и усиления коллатерального кровообращения в ишемизированных зонах у пациентов, перенесших инсульт, данный метод может использоваться в неврологии [115]. Увеличение перфузии головного мозга приводит к оптимизации метаболических процессов в нейронах и глиальных клетках, а также стимулирует ремиелинизацию, что может способствовать восстановлению двигательных функций у пациентов с парезом верхних конечностей [116].

По данным G. Kozdağ et al. [117], УНКП оказывает положительное влияние на когнитивные функции, за исключением вербальной и зрительной памяти. В исследовании Q. Zhou et al. [118] у 87,9% пациентов с болезнью Паркинсона после курса УНКП отмечалось уменьшение симптоматики, что, вероятно, связано с усилением мозгового кровотока и нормализацией нейротрансмиттерной активности в дофаминергических нейронах черной субстанции. Кроме того, есть данные, что УНКП способствует коррекции инсомнии за счет модуляции церебральной микроциркуляции и баланса нейромедиаторов [119].

1.8.4. Применение усиленной наружной контрпульсации в офтальмологии

Ретроспективный анализ, проведенный китайскими исследователями [120], выявил положительное влияние УНКП в комбинации с фармакотерапией у пациентов с ишемическим поражением глаз и стенозом сонных артерий. Другое исследование [121] продемонстрировало увеличение средней скорости кровотока, конечно-диастолического и пикового систолического потока в глазной и

центральной артерии сетчатки у больных с ишемической нейропатией зрительного нерва, что коррелировало с улучшением зрительных функций и показателей гемодинамики.

1.8.5. Применение усиленной наружной контрпульсации в оториноларингологии

В исследовании С. Offergeld et al. [122] терапия УНКП у пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью и тиннитусом привела к увеличению кровотока в сонных артериях на 19% и в позвоночных артериях на 11%. Клинически значимое уменьшение шума в ушах наблюдалось у 47% пациентов, а улучшение слуха – у 28%, с сохранением эффекта в течение 12 месяцев после лечения.

1.8.6. Применение усиленной наружной контрпульсации в урологии

Впервые улучшение эректильной функции после применения УНКП было показано в исследовании S. Froschermaier et al. [123], причем эффект сохранялся более 6 месяцев. В работе W. Lawson et al. [124] у пациентов с ишемической эректильной дисфункцией и рефрактерной стенокардией по показателям Международного индекса эректильной функции после терапии УНКП было выявлено улучшение эректильной функции ($p=0,003$), удовлетворенности половым актом ($p=0,009$) и общего уровня удовлетворенности ($p=0,001$). Учитывая ограничения применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 у пациентов с ИБС, получающих нитраты, УНКП может рассматриваться как перспективная альтернативная методика.

1.8.7. Использование усиленной наружной контрпульсации в ревматологии

Системные заболевания соединительной ткани характеризуются выраженными нарушениями микроциркуляции, эндотелиальной дисфункцией,

хроническим воспалением. Учитывая доказанные эффекты УНКП на микроциркуляцию и эндотелиальную функцию, метод представляет интерес и для ревматологической практики. В серии клинических наблюдений, представленных Смелянцевой Е. и соавт. [125], была продемонстрирована эффективность УНКП у пациентов с системной склеродермией в отношении частоты синдрома Рейно. При этом положительная клиническая динамика сопровождалась улучшением микроциркуляции по данным видеокапилляроскопии.

1.8.8. Использование усиленной наружной контрпульсации у спортсменов

Применение УНКП в спортивной медицине рассматривается преимущественно в контексте влияния на процессы восстановления и адаптации к физической нагрузке. Интерес к данному направлению обусловлен способностью УНКП улучшать тканевую перфузию и микроциркуляцию, а также оказывать системное гемодинамическое воздействие без активного участия человека. Первые исследования у спортсменов были направлены на оценку влияния УНКП на восстановление после высокоинтенсивных нагрузок. В исследовании Valenzuela et al. [126] не было выявлено значимого влияния однократного использования УНКП на показатели мышечной силы, концентрацию лактата и субъективное ощущение утомления у хорошо тренированных триатлетов в ранний восстановительный период. Стоит отметить, что в данной работе использовались уровни компрессионного давления, существенно ниже стандартных терапевтических значений, применяемых в клинической практике, что могло ограничить выраженность физиологического ответа. Наряду с этим, следует учитывать, что у профессиональных спортсменов исходный уровень микроциркуляции, митохондриальной плотности и функционального резерва значительно выше, чем у пациентов с хроническими заболеваниями или лиц с низкой физической активностью. В этих условиях дополнительное гемодинамическое воздействие, особенно при использовании субтерапевтических параметров компрессии и краткосрочного протокола, может не приводить к выраженным объективным

изменениям. Данное предположение было подтверждено в исследовании S. Russell et al. [127], в котором применение 20-минутной процедуры УНКП с терапевтическим значением компрессии у тренированных бегунов сопровождалось улучшением показателей восстановления после беговой нагрузки. Спортсмены отметили меньшую выраженность утомления при повторном выполнении бегового теста, а также улучшение субъективной оценки восстановления и готовности к следующей тренировке. При этом значимых изменений максимальных показателей физической работоспособности и аэробной мощности выявлено не было. В то же время в исследовании у здоровых взрослых с умеренным исходным уровнем физической активности, курсовое применение УНКП сопровождалось улучшением отдельных показателей физической работоспособности [128]. Однако данные результаты требуют подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях.

1.8.9. Использование усиленной наружной контрпульсации в пульмонологии

Количество публикаций по применению УНКП в пульмонологической практике невелико, в связи с чем механизмы положительного влияния остаются малоизученными. В первом крупном исследовании M. Zhao et al. (2020) [11] изучалось влияние УНКП на физическую выносливость здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ. В данное исследование было включено 72 человека в возрасте от 27 до 82 лет, которых случайным образом разделили на 2 группы: группа УНКП и группу не-УНКП. В зависимости от максимального потребления кислорода также были выделены подгруппы с нормальной физической выносливостью, с низкой выносливостью и с ХОБЛ. Для оценки эффективности курса УНКП, состоящего из 15 процедур, использовались данные кардиореспираторного нагрузочного теста, полученные исходно и сразу после окончания курса. По результатам исследования значительно улучшились показатели анаэробного порога потребления кислорода, максимального потребления кислорода, аэробного порога пульса, анаэробного порога тренировочной нагрузки, метаболического эквивалента анаэробного порога и максимального метаболического эквивалента в группе УНКП во всех подгруппах

по сравнению с группой не-УНКП ($p < 0,05$). Таким образом, было продемонстрировано, что УНКП улучшает физическую выносливость, что особенно важно для пациентов с ХОБЛ. Несмотря на то, что функция легких в данном исследовании не оценивалась, небольшое выборочное исследование выявило положительную динамику функции легких у пациентов с ХОБЛ, проходивших курс УНКП.

В другом клиническом исследовании, проведенном в США в 2021г [12], оценивалась эффективность применения метода УНКП для лечения симптомов длительного течения COVID-19. В данное исследование было включено 16 пациентов с лонг-ковидом, подтвержденным лабораторно. Интересно, что кроме длительного течения коронавирусной инфекции, эти пациенты имели сопутствующие заболевания, такие как ИБС и/или артериальную гипертензию. Всем пациентам было выполнено от 15 до 35 процедур УНКП. После проведенного курса, по сравнению с исходным уровнем, значимо увеличилась толерантность к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста (дистанция возросла на $200,00 \pm 180,14$ м, $p = 0,002$). Кроме того, 44% исследуемых пациентов отметили уменьшение выраженности одышки (по шкале Rose), а у 63% – уменьшился функциональный класс стенокардии (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества).

В российском исследовании [129], изучавшем эффективность УНКП в лечении коморбидных пациентов с ИБС и ХОБЛ, помимо положительных кардиальных эффектов, также была продемонстрирована положительная динамика в отношении толерантности к физической нагрузке и качества жизни.

Есть также описание клинического случая использования метода УНКП в лечении постковидного синдрома [130]. В октябре 2020 г. 38-летняя относительно здоровая женщина перенесла инфекцию COVID-19 без пневмонии. После того, как большинство симптомов исчезло, ее продолжала беспокоить одышка во время физической нагрузки слабость и головные боли. Эти симптомы сохранялись в течение трех месяцев, прежде чем была проведена УНКП в виде одночасовых сеансов три раза в неделю. Через 10 дней после проведения курса пациентка

отметила уменьшение выраженности одышки, а через 5 недель вернулась к той физической активности, которую имела до заболевания.

В недавнем исследовании, проведённом в США [13], изучалось влияние УНКП на когнитивные функции у пациентов с длительным COVID-19. В ретроспективный анализ включили 80 пациентов с лонг-ковидом, у которых до лечения оценивали когнитивные способности с помощью цифрового тестирования. Из них 38 человек имели подтверждённые объективные когнитивные нарушения, а 42 – нет. После курса УНКП у пациентов с изначальными когнитивными расстройствами наблюдалось значительное улучшение комплексного показателя когнитивных функций. При этом серьёзных побочных эффектов зафиксировано не было.

Основными точками приложения УНКП у пациентов с заболеваниями легких могут являться: нарушение перфузии легких и диффузионной способности, снижение мышечной силы и выносливости, повышение мышечной усталости, а также уменьшение подвижности диафрагмы. Дисфункция дыхательных мышц, наряду с дисфункцией мышц конечностей, является важной проблемой, которая способствует развитию и сохранению дыхательной недостаточности [131]. В работе М. Melin et al. [132] было показано, что УНКП ускоряет мышечный метаболизм и способность к насыщению мышц кислородом у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. По данным биопсии скелетных мышц установлено, что УНКП увеличивает экспрессию генов, связанных с метаболизмом и клеточной регенерацией в скелетных мышцах. Данный механизм способствует повышению функционального резерва организма, который снижается не только при ХСН, но при других хронических заболеваниях.

Тем не менее, многие аспекты использования данного метода в клинической практике до сих пор остаются не до конца изученными, что требует проведения дальнейших исследований для оценки возможностей УНКП и изучения долгосрочных эффектов. Перспективным является изучение эффективности УНКП в пульмонологии. Важно отметить, что потенциальные терапевтические эффекты УНКП у данной категории пациентов могут выходить за рамки улучшения

функциональных параметров. В частности, способность метода оказывать положительное влияние на сопутствующие симптомы, такие как тревога и хроническая усталость [133, 134], которые существенно отягощают течение как постковидного синдрома, так и ХОБЛ, БА. Это подчеркивает необходимость изучения комплексного влияния УНКП не только на респираторную функцию и толерантность к физической нагрузке, но и на качество жизни пациентов, что определяет актуальность и новизну настоящего исследования.

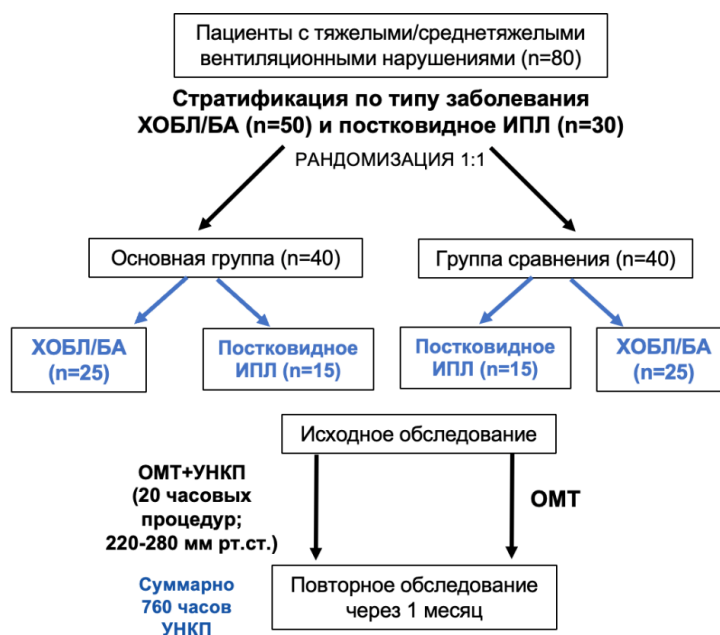
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование на базе отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет), г. Москва.

Выполнение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), № протокола: 19-23 от 26.10.2023 года. В реестре ClinicalTrials.gov исследование зарегистрировано под номером NCT07075835.

2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Примечание: ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; УНКП – усиленная наружная контрпульсация

Рисунок 1 – Дизайн исследования (авторский рисунок)

В процессе скрининга обследовано более 150 пациентов, из которых 80 человек были отобраны для участия в исследовании в соответствии с установленными критериями включения/невключения.

Для обеспечения максимальной сопоставимости групп была использована методика стратифицированной рандомизации. Ведущий респираторный диагноз (ХОБЛ/БА или постковидное ИПЛ) рассматривался в качестве стратификационного фактора. Процесс случайного распределения пациентов в основную группу и группу сравнения проводился не в общей массе, а отдельно внутри каждой нозологической категории. В результате в обеих исследуемых группах были представлены пропорциональные и статистически сопоставимые подгруппы пациентов с постковидным ИПЛ и ХОБЛ/БА, что повысило достоверность последующего сравнительного анализа эффективности УНКП. Рандомизация осуществлялась с использованием сгенерированной в программе Microsoft Excel последовательности случайных чисел.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Возраст от 35 до 74 лет;
2. Верифицированные вентиляционные нарушения тяжелой ($30\% < \text{ОФВ1} < 49\%$) или среднетяжелой ($50\% < \text{ОФВ1} < 59\%$) степени у пациентов с ХОБЛ/БА с фиксированной обструкцией/их сочетанием без обострения в предшествующий месяц или снижение DLCO умеренной ($\text{DLCO } 40\text{-}60\%$) или среднетяжелой ($\text{DLCO} < 40\%$) степени у пациентов с постковидным ИПЛ (более 12 недель с момента перенесенной COVID19-ассоциированной пневмонии, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции):
 - обструктивные вентиляционные нарушения тяжелой ($\text{ОФВ1/ЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ОФВ1 } 35\text{-}49\%$) и среднетяжелой ($\text{ОФВ1/ЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ОФВ1 } 50\text{-}59\%$) степени;
 - смешанные вентиляционные нарушения тяжелой ($\text{ОЕЛ} < \text{нижней границы нормы по ECCS93}$, $\text{ОФВ1/ЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ОФВ1 } 35\text{-}49\%$) и среднетяжелой

(ОЕЛ < нижней границы нормы по ECCS93, ОФВ1/ЖЕЛ < 70 % и ОФВ1 50-59%) степени.

- рестриктивные вентиляционные нарушения тяжелой (ОЕЛ < нижней границы нормы по ECCS93, ОФВ1/ЖЕЛ $\geq$ 70% и ОФВ1 35-49%) и среднетяжелой (ОЕЛ < нижней границы нормы по ECCS93, ОФВ1/ЖЕЛ $\geq$ 70% и ОФВ1 50-59%) степени.

3. ОМТ основного респираторного заболевания в течение не менее 3-ех месяцев.

4. Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Наличие вентиляционных нарушений было подтверждено расширенным исследованием функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография и исследование DLCO).

Оценка степени тяжести вентиляционные нарушения проводилась по изменению показателей ОФВ1 (Таблица 1) или DLCO (Таблица 2) [135].

Таблица 1 – Оценка выраженности нарушений вентиляционной функции легких

Выраженность нарушений	Диапазон значений ОФВ1
Легкая	70% от должного и более
Умеренная	60-69% от должного
Среднетяжелая	50-59% от должного
Тяжелая	35-49% от должного
Крайне тяжелая	Менее 35% от должного
Примечание: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду (адаптировано из [136])	

Таблица 2 – Степени тяжести снижения диффузионной способности легких

Степень тяжести	Значения DLCO от должного
Легкая	Более 60% и менее НГН
Средняя	40-60%
Тяжелая	Менее 40%
Примечание: DLCO – диффузионная способность легких; НГН – нижняя граница нормы (мл/мин/мм рт.ст. или моль/мин/кПа) (адаптировано из [137])	

Под ОМТ понималось лечение, назначенное в соответствии с тяжестью заболевания и фенотипом согласно действующим клиническим рекомендациям [17, 35].

Критериями невключения являлись:

1. Противопоказания к проведению процедуры УНКП: тромбозы/тромбофлебиты/тромбоэмболии любых локализаций в анамнезе; нарушения ритма, влияющие на синхронизацию работы устройства (частая наджелудочковая и/или желудочковая экстрасистолия, тахикардия); критическая ишемия артерий нижних конечностей; аневризма аорты, требующая хирургического вмешательства; катетеризация сердца, проведенная менее 2-4 недель назад; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца; геморрагические состояния; неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление $>180/110$ мм рт. ст. при лечении тремя препаратами, один из которых диуретик); легочная гипертензия 2-3 степени; язвенная болезнь желудка/12-перстной кишки в стадии обострения; беременность;

2. Печеночная недостаточность (В или С по Чайлд–Пью), тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73м² по Кокрофту-Голту), острые инфекционные заболевания менее чем за 2 недели до включения в исследование; наличие онкологического заболевания в анамнезе менее 5 лет назад;

3. Любые формы ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (исключены на основании клинических данных, холтеровского мониторирования ЭКГ, ультразвукового исследования сердца и NTproBNP).

Перед включением в исследование все пациенты прошли стандартное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование сердца, определение уровня NT-proBNP, суточное мониторирование ЭКГ, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, чтобы исключить возможные противопоказания.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Низкая комплаентность пациента (пропуск ≥ 3 процедур УНКП) или отказ от участия в исследовании;

2. Побочные эффекты, которые нарушают состояние пациента и препятствуют продолжению процедур (местные – гиперемия, боль и зуд в области наложения манжеты; системные – гипертоническая реакция, головокружение);

3. Развитие состояний, согласно критериям невключения.

Исследование было выполнено в 4 этапа:

1 этап – оценка по показателям включения/невключения в исследование.

2 этап – первичная оценка показателей (данные спирометрии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких, 6МШТ с оценкой одышки по шкале Борга, качество жизни пациентов по данным опросника SF-36).

3 этап – проведение пациентам основной группы (n=40) курса УНКП (20 часовых процедур), наблюдение за переносимостью процедуры, возникновением нежелательных явлений, фиксировались случаи обострения основного заболевания с последующей госпитализацией и летальные исходы.

4 этап – проведение сравнительного анализа групп исследования по результатам повторной оценки данных спирометрии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности лёгких, 6МШТ с оценкой одышки по шкале Борга и опросника SF-36 через 1 месяц.

Первичной конечной точкой исследования принят прирост дистанции в 6МШТ на 10% и более по сравнению с исходным уровнем. Вторичной конечной точкой выбран прирост показателя ОФВ1 на 10% и более относительно исходных данных.

2.2. Протокол проведения процедур усиленной наружной контрпульсации

Для проведения процедур УНКП использовалась неинвазивная аппаратная система, основа работы которой связана с механической компрессией и

декомпрессией нижних конечностей синхронно с фазами сердечного цикла (Рисунок 2).

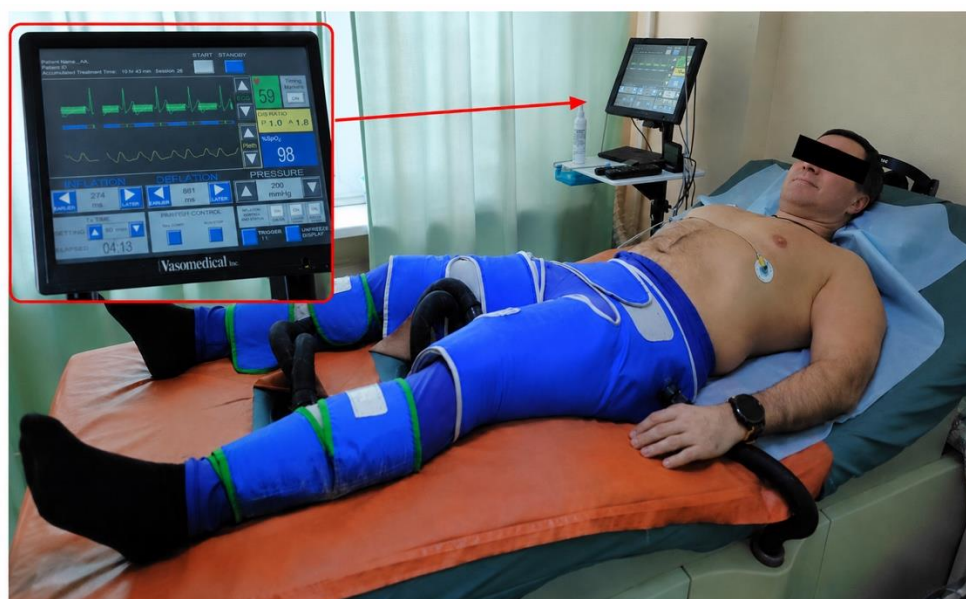


Рисунок 2 – Аппарат для проведения усиленной наружной контрпульсации (авторский рисунок)

В основной группе курс УНКП включал 20 процедур. Каждый сеанс длился 60 минут, проводился 1 раз в день с частотой 5 процедур в неделю (понедельник-пятница). Таким образом, полный протокол лечения занимал 4 календарные недели. Процедуры выполнялись на аппарате ЕЕСР LUMENAIR (Vasomedical Inc., США), который включен в перечень разрешенных медицинских изделий согласно приказу Росздравнадзора №1615 от 15.03.2018 г. Перед началом лечения с каждым пациентом проводилась беседа, в ходе которой разъяснялись противопоказания, возможные побочные эффекты и индивидуальные реакции.

Пациенты находились в положении лежа, на нижние конечности надевались специальные манжеты соответствующего размера (на голени, бедра и ягодицы). Для мониторинга сердечной деятельности на грудную клетку устанавливались ЭКГ электроды, а на пальце руки фиксировался плетизмографический датчик.

Перед и после проведения процедуры УНКП у пациентов проводилась оценка уровней артериального давления, а также их самочувствия. Компрессия манжетами осуществлялась синхронно с диастолической фазой сердечного цикла,

регистрируемой по ЭКГ. Воздух подавался в манжеты последовательно – от дистальных отделов к проксимальным.

Рабочее давление во время процедур составляло 200–280 мм рт. ст. Параметры инфляции и дефляции подбирались индивидуально к каждому пациенту. Для обеспечения необходимого критерия достаточного гемодинамического эффекта оценивалось соотношение диастолического и систолического пиков ($D/S > 1,2$) (Рисунок 3).

Все сеансы проходили под наблюдением медицинского персонала. Также проводилась фиксация нежелательных реакций для оценки безопасности проводимой терапии. Всего было выполнено 760 часов УНКП, что соответствовало 760 процедурам.

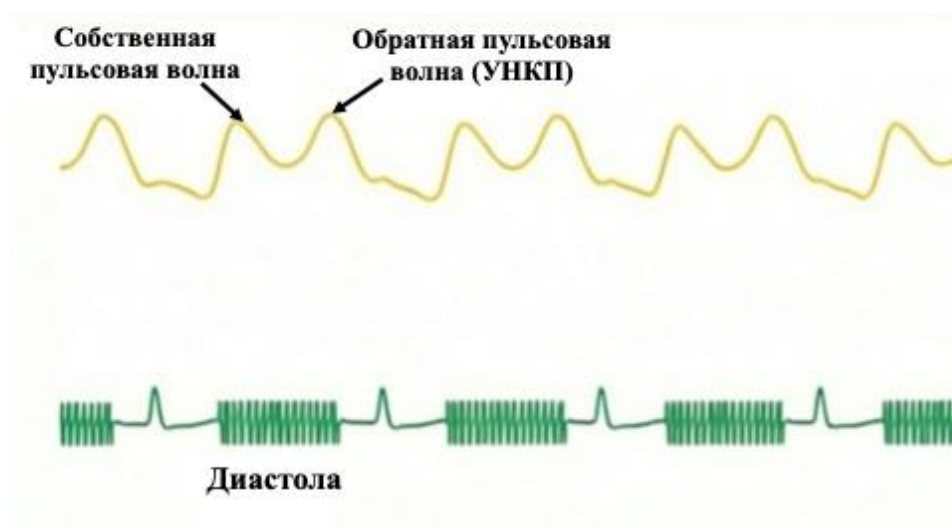


Рисунок 3 – Соотношение собственной и обратной пульсовых волн во время процедуры УНКП (авторский рисунок)

2.3. Методы исследования функции внешнего дыхания

Для объективной характеристики функции дыхательной системы выбран комплексный подход и приоритет отдан стандартным исследованиям.

1. Спирометрия с измерением ОФВ1, ЖЕЛ/ФЖЕЛ, соотношения ОФВ1 к ЖЕЛ или ФЖЕЛ.
2. Бодиплетизмография (БПГ) с определением статических объемов и бронхиального сопротивления.

3. Исследование DLCO методом однократного вдоха с оценкой коэффициента переноса окиси углерода – показателя эффективности альвеолярно-капиллярного газообмена.

Методики выполнялись в соответствии с международными стандартами ATS/ERS и российскими рекомендациями с использованием сертифицированного оборудования и соблюдением протоколов GCP и набора должных величин ECCS93. Ход исследований подробно объяснялся пациентам.

2.3.1. Спирометрия

Спирометрия включает два основных этапа: базовую спирометрию и бронходилатационный тест.

Исследование выполнялось на аппарате Master Screen Body/Diff (Viasys Healthcare/Erich Jager, Германия, 2018).

Ежедневно перед началом исследований проводилась калибровка спирометра с использованием 3-литрового калибровочного шприца (допустимая погрешность $\pm 0,5\%$ для шприца и $\pm 2,5\%$ для спирометра, общая погрешность не более $\pm 3,0\%$). Выполнялось не менее 3 попыток (вдохов и выдохов) с потоками в диапазоне 0,5–12 л/с и длительностью перемещения поршня 1,5–6 с [138]. Проверялось отсутствие утечек воздуха, корректность работы датчиков и актуальность температурно-барометрических поправок. В помещении для проведения спирометрии обеспечивались стандартные условия: температура 18–24°C, влажность 40–60%, атмосферное давление 750–760 мм рт. ст. Для дополнительного контроля качества не реже 1 раза в месяц проводился биологический контроль.

Все измерения проводились в условиях ATPS (Ambient Temperature, Pressure, Saturated with water vapor), а результаты автоматически пересчитывались программой в условия BTPS (Body Temperature, Pressure, Saturated).

Перед началом теста пациентам рекомендовалось избегать интенсивных физических нагрузок за 1 час до исследования; не принимать пищу за 2 часа; воздержаться от курения за 4 часа; исключить кофеиносодержащие напитки и

алкоголь за 8 часов; временно отменить бронхолитики: β 2-агонисты короткого действия – за 4–6 часов, длительного действия – за 24 часа, антихолинергические препараты короткого действия – за 12 часов, длительного действия – за 36-48 часов [139].

Критерии приемлемости маневра форсированного выдоха:

- Объем обратной экстраполяции $\leq 0,100$ л или $\leq 5\%$ ФЖЕЛ;
- Отсутствие кашля в первую секунду выдоха;
- Отсутствие утечки воздуха и обструкции загубника языком.

После проведения базовой спирометрии проводилась ингаляция короткодействующего β 2-агониста (сальбутамол, 400 мкг – 4 ингаляции по 100 мкг через спейсер) или антихолинергического препарата (ипратропия бромид, 80 мкг – 4 ингаляции по 20 мкг). Повторная спирометрия выполнялась через 15-20 минут после ингаляции сальбутамола или через 30 минут после ипратропия бромида. Проба считалась положительной при выполнении двух условий: увеличение ОФВ1 $\geq 12\%$ от исходного значения и абсолютный прирост ОФВ1 ≥ 200 мл. Алгоритм интерпретации результатов спирометрии представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Алгоритм интерпретации результатов спирометрии

Параметры	Нарушений не выявлено	Тип вентиляционных нарушений		
		Обструктивный	Рестриктивный	Смешанный
ЖЕЛ или ФЖЕЛ	Норма	Норма	↓	↓
ОФВ1	Норма	Норма или ↓	↓	↓
ОФВ1/ЖЕЛ или ОФВ1/ФЖЕЛ	Норма	↓	Норма или ↑	↓
Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду (адаптировано из [136])				

Для диагностики рестриктивных и смешанных нарушений данных одной спирометрии недостаточно, поэтому всем пациентам проводилась БПГ.

2.3.2. Бодиплетизмография

БПГ выполнялась на аппарате Master Screen Body/Diff (Viasys Healthcare/Erich Jager, Германия, 2018, состоящем из герметичной кабины с датчиками давления и потока, пневмотахографа для измерения дыхательных объемов, электронного блока с системой цифровой обработки сигналов, компьютера с программным обеспечением LabManager, калибровочного устройства для проверки точности измерений.

Все измерения проводились в условиях ATPS (Ambient Temperature, Pressure, Saturated with water vapor), а результаты автоматически пересчитывались программой в условия BTPS (Body Temperature, Pressure, Saturated), соответствующие условиям в легких [140].

Для обеспечения точности и воспроизводимости результатов ежедневно перед началом исследований проводилась комплексная калибровка системы в соответствии с международными стандартами: проверка герметичности кабины, калибровка датчиков давления и потока, контроль температуры и влажности внутри кабины встроенными датчиками (22–26°C, 40–60%). Ежемесячно проводилось тестирование здорового добровольца для контроля стабильности показателей (допустимое отклонение ФОЕ <10%, ООЛ <20%).

Пациенты были проинструктированы о подготовке к исследованию: рекомендовалось исключить курение за 4 часа до исследования; избегать тяжелых физических нагрузок за 30 минут; не принимать бронхолитики короткого действия за 6 часов, длительного – за 12–24 часа; быть в свободной одежде, не стесняющей дыхание [140].

Было выполнено не менее 3 технически приемлемых измерений для получения воспроизводимых результатов (разброс значений ФОЕ $\leq 5\%$) [141]. Полученные результаты были интерпретированы в соответствии с рекомендациями, данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Классификация вентиляционных нарушений по данным бодиплетизмографии

Нарушение	ОЕЛ	ФОЕ	ООЛ	ФОЕ/ОЕЛ	ООЛ/ОЕЛ
Большие легочные объемы	↑	↑	↑	Норма	Норма
Обструкция	Норма или ↑	Норма или ↑	↑	Норма или ↑	↑
Рестрикция	↓	↓	↓ или норма или ↑	Норма	Норма или ↑
Смешанные нарушения	↓	Норма или ↑	Норма или ↑	Норма или ↑	Норма или ↑
Слабость дыхательных мышц	↓	Норма или ↑	↑	↑	↑
Недостаточное усилие	↓	Норма	↑	↑	↑
Ожирение	Норма или ↓	↓	Норма или ↓	Норма или ↓	Норма или ↓
Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких (адаптировано из [141])					

2.3.3. Метод оценки диффузионной способности легких

В данной работе использовался метод однократного вдоха с задержкой дыхания, который является наиболее стандартизированным, воспроизводимым и широко принятым в клинической практике [142]. Все измерения выполнялись на современном спирометрическом комплексе Master Screen Body/Diff (Viasys Healthcare/Erich Jager, Германия, 2018), оснащенном функцией определения DLCO и быстродействующими газоанализаторами.

Для снижения влияния внешних факторов всем пациентам перед проведением исследования проведен инструктаж по подготовке к исследованию, который включал рекомендации [143]:

1. Воздержаться от курения не менее чем за 1 час до теста.
2. Исключить употребление алкоголя за 4 часа до исследования.

3. Избегать интенсивной физической нагрузки за 30 минут до процедуры.
4. Предоставить результаты клинического анализа крови.

Стандартно перед началом работы выполняли калибровку оборудования [144, 145].

Для получения надежных данных в исследовании соблюдался принцип воспроизводимости измерений. Для этого каждый пациент проводил не менее 2–3 технически приемлемых дыхательных маневров с интервалом не менее 4 минут, а при наличии бронхиальной обструкции – не менее 10 минут. Указанная схема позволяла обеспечить выведение тестового газа из легких перед последующим измерением. В качестве критерия воспроизводимости принято различие между двумя наилучшими измерениями не более 2 мл/мин/мм рт. ст. или 0,67 ммоль/мин/кПа.

Итоговое значение DLCO рассчитывалось как среднее арифметическое этих двух маневров. При интерпретации результатов проводилась коррекция измеренных значений на уровень гемоглобина по стандартным формулам. Полученные значения сравнивались с должными величинами, рассчитанными с учетом пола, возраста, роста и этнической принадлежности пациента по референсным уравнениям ECCS93. Анализ включал не только абсолютное значение DLCO, но и его компоненты: альвеолярный объем (VA) и трансфер-коэффициент (DLCO/VA) [137].

2.4. Метод оценки толерантности к физической нагрузке

Важным инструментом в оценке функционального состояния пациентов с бронхолегочными заболеваниями является 6МШТ с оценкой одышки по шкале Борга [146]. Этот метод позволяет определить толерантность к физической нагрузке, динамику заболевания и эффективность проводимой терапии [147]. В сочетании с субъективной оценкой одышки по шкале Борга (Приложение 1) 6МШТ дает комплексное представление о состоянии пациента.

Тест заключается в измерении расстояния, которое пациент способен пройти за 6 минут в комфортном для него темпе по размеченному коридору (разметка через каждый метр). При необходимости разрешались остановки для отдыха с последующим возобновлением ходьбы.

Перед началом исследования пациентам было необходимо: воздерживаться от интенсивных физических нагрузок в течение часа, не принимать пищу за 2 часа до теста, исключить употребление алкоголя и курение за 4 часа до процедуры [146]. Перед началом и после завершения теста регистрировались: частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, сатурация кислорода, уровень одышки по шкале Борга (0–10 баллов). Результат 6МШТ оценивался по пройденной дистанции (в метрах). Снижение пройденного расстояния и высокая оценка одышки по шкале Борга коррелируют с ухудшением функциональных показателей легких и прогноза заболевания [147].

2.5. Метод оценки качества жизни

Качество жизни является важным критерием оценки состояния пациентов с хроническими заболеваниями. В отличие от традиционных клинико-функциональных показателей, опросники качества жизни позволяют оценить субъективное восприятие болезни и ее влияние на повседневную активность. Одним из наиболее распространенных инструментов для такой оценки является опросник SF-36 (Short Form-36 Health Survey) [148], который был впервые применен в российской пульмонологии в 1997 году [149]. Существуют специализированные опросники для конкретных респираторных нозологий, однако в данном исследовании, где участвовали пациенты с различными заболеваниями дыхательной системы, SF-36 был выбран как универсальный инструмент, позволяющий оценивать качество жизни в разных подгруппах пациентов.

Опросник состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал, которые делятся на две основные группы:

1. Физический компонент здоровья включает:

- Физическое функционирование (ФФ);
- Ролевое функционирование, связанное с физическим состоянием;
- Интенсивность боли;
- Общее состояние здоровья (ОЗ).

2. Психологический компонент здоровья включает:

- Психическое здоровье;
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- Социальное функционирование;
- Жизненная активность.

Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы после подробного разъяснения методологии. Заполнение опросника проводилось в спокойной обстановке, без ограничения по времени, с возможностью уточнения пациентом смысла формулировок.

Оценка результатов проводилась с использованием онлайн-калькулятора опросника SF-36. Результаты представлялись в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни [150]. Максимальный балл по каждой шкале – 100 (лучшее состояние), минимальный – 0 (наихудшее).

Для оценки динамики качества жизни на фоне ОМТ и курса УНКП в основной группе и на фоне только ОМТ в группе сравнения, для анализа были выбраны шкалы ФФ и ОЗ. Шкала ФФ напрямую оценивает ограничения в повседневной физической активности (ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей), которые являются основной проблемой пациентов с хроническими заболеваниями и наиболее подвержены изменениям на фоне лечения. Шкала ОЗ отражает субъективную оценку пациентом своего здоровья в целом, что является интегральным показателем эффективности терапии. Остальные шкалы в большей степени зависят от множества внешних социально-психологических факторов, не связанных напрямую с респираторной патологией, поэтому их динамика может быть менее специфичной для целей данного исследования.

2.6. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение показателей было отличным от нормального, поэтому количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3].

Анализ до-после выполнялся с помощью критерия Уилкоксона, для сравнения двух групп при условии равенства дисперсий применялся критерий Манна-Уитни, при отсутствии равенства дисперсий – W-критерий Бруннера–Мюнцеля. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки изменений количественных переменных по сравнению с исходным уровнем также определяли дельта-%, который рассчитывали по формуле: $\Delta\% = (N1 - N0) / N0 \times 100\%$, где N0 – значение показателя исходно, N1 – значение показателя в динамике. Статистический анализ связи признаков проводился с помощью непараметрического метода корреляции Спирмена.

Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе представлены результаты анализа эффективности метода УНКП в дополнение к ОМТ по сравнению с пациентами, получавшими только ОМТ. Основное внимание уделено оценке динамики толерантности к физической нагрузке, показателей комплексного исследования функции внешнего дыхания и качества жизни. Анализ проведен для подгрупп пациентов с ХОБЛ/БА и постковидным ИПЛ, для пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями, а также в зависимости от типа вентиляционных нарушений.

В основной группе двое пациентов прекратили участие в исследовании после 6 и 11 сеансов соответственно в связи с личными обстоятельствами, не позволившими им продолжать визиты в медицинское учреждение. Остальные участники этой группы в полном объеме прошли весь курс УНКП (20 процедур). Все участники из группы сравнения завершили предусмотренный период наблюдения и явились на итоговое обследование. В результате, спустя 1 месяц наблюдения, итоговые данные были получены от 78 участников. Общее количество часов УНКП, проведенных в основной группе, составило 760.

3.1. Исходные клинико-демографические и клинико-функциональные характеристики пациентов

Клинико-демографические характеристики групп представлены ниже (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-демографические характеристики исследуемых групп

Параметр	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=40)	p
Возраст, годы	63 [58; 66]	59 [55; 63]	0,061
Мужской пол, n (%)	25 (66)	25 (63)	0,762
Курение, n (%)	23 (61)	29 (73)	0,830
ИМТ, кг/м ²	30,5 [27,2; 32,8]	29,0 [26,2; 30,6]	0,057

Продолжение таблицы 5

ХОБЛ, n (%)	13 (34)	14 (35)	0,942
БА, n (%)	4 (10,5)	3 (7,5)	0,708
ХОБЛ + БА, n (%)	6 (16)	8 (20)	0,770
Постковидное ИПЛ, n (%)	15 (39,5)	15 (37,5)	0,984
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (55)	19 (48)	0,493
СД 2-го типа, n (%)	10 (26)	9 (23)	0,794
СДЛА, мм рт.ст.	35 [31; 39]	36 [31; 39]	0,468
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; СД – сахарный диабет; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии			

При проведении сравнительного анализа клинико-демографических характеристик установлено, что группы были сопоставимы по основным параметрам. В обеих группах преобладали мужчины, большинство пациентов имели статус курильщика, бывшего или текущего. Медиана возраста в основной группе была несколько выше, чем в группе сравнения, также как и индекс массы тела, однако различия не достигли статистической значимости. Среди респираторной патологии в обеих группах преобладала ХОБЛ, на втором месте – постковидное ИПЛ. Средний срок после перенесенной COVID19-ассоциированной пневмонии, подтвержденной положительным ПЦР-тестом мазка из носо- и ротоглотки, составил 15 месяцев. Реже отмечалось сочетание ХОБЛ и БА и изолированная БА. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались артериальная гипертензия и СД. Статистически значимых различий по частоте коморбидных заболеваний между группами выявлено не было.

Группы также были сопоставимы по степени и типам вентиляционных нарушений. В основной группе у 16 пациентов (42%) наблюдались тяжелые вентиляционные нарушения, у 22 (58%) – среднетяжелые. В группе сравнения распределение было схожим ($p=0,972$): 17 человек (42,5%) имели тяжелые вентиляционные нарушения, а 23 (57,5%) – среднетяжелые.

Распределение пациентов по типу вентиляционных нарушений представлено в Таблице 6. В обеих группах преобладали обструктивный и рестриктивный типы

вентиляционных нарушений, в то время как смешанный тип отмечался реже. Статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 6 – Распределение пациентов по типу вентиляционных нарушений в обеих группах

Тип вентиляционных нарушений	Основная группа n=38	Группа сравнения n=40	p
Обструктивный, n (%)	15 (39,5)	13 (32,5)	0,521
Рестриктивный, n (%)	15 (39,5)	15 (37,5)	0,858
Смешанный, n (%)	8 (21)	12 (30)	0,441

Пациенты с постковидным ИПЛ получали только ОМТ сопутствующих заболеваний, поскольку рекомендованной постоянной терапии постковидного синдрома нет [151]. Остальные пациенты, включенные в исследование, получали ОМТ основного [17, 35] и сопутствующих заболеваний [152, 153] в соответствии с актуальными российскими клиническими рекомендациями.

Медикаментозная терапия пациентов в отношении основного заболевания между группами значимо не различалась (Таблица 7).

Таблица 7 – Медикаментозная терапия респираторного заболевания в обеих группах

Медикаментозная терапия	Основная группа n=38	Группа сравнения n=40	p
БА на двойной терапии, n (%)	5 (13)	7 (17,5)	0,756
БА на тройной терапии, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
ХОБЛ на двойной терапии, n (%)	5 (13)	4 (10)	0,734
ХОБЛ на тройной терапии, n (%)	8 (21)	10 (25)	0,790
ХОБЛ+БА на тройной терапии, n (%)	6 (16)	8 (20)	0,770
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма			

Все пациенты с БА, за исключением 4 пациентов с постковидным ИПЛ и БА, у которых БА не требовала назначения базисной терапии, в обеих группах получали ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). В основной группе 5 пациентов находились на двойной терапии (иГКС + длительно действующий бета-агонист (ДДБА)), тогда как 1 получал тройную терапию (иГКС + ДДБА + длительно

действующий антихолинергический препарат). В группе сравнения распределение было схожим: 7 – двойная терапия, 1 – тройная. Все пациенты с ХОБЛ+БА в обеих группах получали тройную базисную терапию. Среди пациентов с ХОБЛ в основной группе 8 пациентов получали тройную терапию (иГКС + ДДБА + ДДАХ), тогда как 5 находились на двойной терапии (ДДБА + ДДАХ). В группе сравнения распределение было: 10 – тройная терапия, 8 – двойная.

В рамках дальнейшего анализа пациенты в каждой группе были разделены на две подгруппы: с ХОБЛ/БА и постковидным ИПЛ. Характеристики этих подгрупп представлены в Таблице 8 и Таблице 9 соответственно.

Таблица 8 – Клинико-демографические характеристики подгруппы с ХОБЛ/БА в основной группе и группе сравнения

Параметр	Подгруппа с ХОБЛ/БА в основной группе (n=23)	Подгруппа с ХОБЛ/БА в группе сравнения (n=25)	p
Возраст, годы	61 [58; 65]	59 [55; 62]	0,102
Мужской пол, n (%)	18 (78)	21 (84)	0,719
Курение, n (%)	19 (82)	22 (88)	0,696
ИМТ, кг/м ²	28,7 [27,0; 31,5]	28,3 [26,7; 30,2]	0,265
ХОБЛ, n (%)	13 (57)	14 (56)	0,971
БА, n (%)	4 (17)	3 (12)	0,696
ХОБЛ + БА, n (%)	6 (26)	8 (32)	0,756
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (70)	12 (48)	0,154
СД 2-го типа, n (%)	6 (26)	3 (12)	0,279
Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет			

Подгруппы с ХОБЛ/БА были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. В обеих группах преобладали мужчины, большинство пациентов имели статус курильщика (бывшего или текущего). Интенсивность курения, оцененная по индексу «пачка-лет», была значительной. У пациентов с изолированной ХОБЛ медианный индекс составил 34 [27; 31] пачка-лет. В структуре респираторной патологии преобладала ХОБЛ, реже отмечались сочетание ХОБЛ и БА, а также изолированная БА. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась артериальная гипертензия и СД.

Таблица 9 – Клинико-демографические характеристики подгруппы с ИПЛ в основной группе и группе сравнения

Параметр	Подгруппа с постковидным ИПЛ в основной группе (n=15)	Подгруппа с постковидным ИПЛ в группе сравнения (n=15)	p
Возраст, годы	64 [63; 66]	62 [58; 64]	0,287
Мужской пол, n (%)	7 (47)	4 (27)	0,450
Курение, n (%)	4 (27)	7 (47)	0,450
ИМТ, кг/м ²	32,8 [30,5; 35,7]	29,8 [26,8; 31,1]	0,151
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (33)	7 (47)	0,710
СД 2-го типа, n (%)	4 (27)	6 (40)	0,700
БА, n (%)	3 (20)	6 (40)	0,427
КТ-паттерны			
Очаги «матового стекла», ретикулярные изменения, n (%)	5 (33,5)	5 (33)	1,000
Преобладание ретикулярных изменений с минимальными признаками фиброза, n (%)	8 (53,5)	6 (40)	0,715
Преобладание фиброза, тракционные бронхоэктазы, небольшое количество ретикулярных изменений, n (%)	2 (13)	4 (27)	0,651
Примечания: ИМТ – индекс массы тела; DLCO – диффузионная способность легких; СД – сахарный диабет; БА – бронхиальная астма; КТ – компьютерная томография			

Проведенный анализ подгрупп с постковидным ИПЛ также продемонстрировал статистическую однородность основной и контрольной групп по базовым клинико-демографическим характеристикам. В обеих подгруппах преобладали женщины, а антропометрические данные указывали на высокую частоту избыточной массы тела и ожирения. В спектре коморбидной патологии лидирующие позиции занимали артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, а также БА легкого течения с обратимой бронхиальной обструкцией. Важно отметить, что в анамнезе у значительной доли пациентов перенесенная инфекция

COVID-19 протекала с выраженным поражением легочной паренхимы (КТ-3/КТ-4 – 60,0% в основной группе и 66,7% в группе сравнения). На момент включения в исследование в обеих группах преобладали пациенты с преобладанием ретикулярных изменений и минимальными признаками фиброза по данным КТ. У меньшей доли пациентов были выявлены выраженные фиброзные изменения.

Для обеспечения репрезентативности и сопоставимости групп была проведена оценка исходных клинических и инструментальных показателей в обеих группах. Результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Исходные клиничко-инструментальные показатели в обеих группах

Параметр	Основная группа, n=38	Группа сравнения, n=40	p
Клинические параметры			
Дистанция в 6МШТ, м	300 [249; 334]	278 [247; 301]	0,104
Одышка по шкале Борга, балл	7 [5; 8]	7 [6; 7]	0,826
Показатель ОЗ по SF-36, %	52 [42; 57]	46 [41; 49]	0,053
Показатель ФФ по SF-36, %	49 [41; 56]	46 [42; 50]	0,562
Инструментальные параметры			
ОЕЛ, %	112 [70; 133]	117 [71; 128]	0,628
ЖЕЛ, %	70 [58; 85]	70 [62; 91]	0,814
ФЖЕЛ, %	64 [56; 85]	67 [61; 88]	0,552
ОФВ1, %	56 [49; 63]	53 [49; 67]	0,984
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	68 [65; 111]	72 [62; 110]	0,515
ФОЕ, %	122 [71; 139]	129 [66; 147]	0,984
ООЛ, %	137 [88; 153]	127 [79; 159]	0,562
ООЛ/ОЕЛ, %	120 [113; 128]	119 [108; 128]	0,814
ФОЕ/ОЕЛ, %	106 [100; 114]	110 [98; 118]	0,462
sRaw, %	184 [71; 235]	203 [84; 224]	0,760
DLCO, %	58 [48; 64]	54 [46; 59]	0,072
VA, %	76 [63; 84]	74 [66; 80]	0,465
DLCO/VA, %	76 [68; 85]	75 [68; 81]	0,389

Продолжение таблицы 10

Примечание: 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем

Как видно из Таблицы 10, статистически значимых различий ($p > 0,05$) между основной группой и группой сравнения по ключевым клиническим и инструментальным параметрам выявлено не было. Данные расширенного исследования функции внешнего дыхания показали сопоставимую степень вентиляционных нарушений, бронхиальной обструкции, гиперинфляции легких и показателя DLCO в обеих группах. Дистанция, пройденная в 6МШТ, в обеих группах была схожей. Исходная оценка качества жизни с использованием опросника SF-36, отражающая ОЗ и ФФ, также не имела значимых различий, указывая на схожую степень ее снижения, связанного с респираторной симптоматикой.

Также был проведен сравнительный анализ этих же исходных параметров в подгруппах с ХОБЛ/БА и постковидным ИПЛ. Как следует из Таблицы 11, подгруппы пациентов с ХОБЛ/БА основной группы и группы сравнения не имели значимых различий по исходным клиническим и инструментальным параметрам. В подгруппе пациентов с постковидным ИПЛ (Таблица 12) большинство параметров также не имело статистически значимых различий, за исключением показателя ФОЕ, который в основной группе был выше, чем в группе сравнения.

Таблица 11 – Исходные клинико-инструментальные показатели в подгруппе пациентов с ХОБЛ/БА

Параметр	Основная группа n=23	Группа сравнения n=25	p
Клинические параметры			
Дистанция в 6МШТ, м	263 [216; 318]	258 [238; 278]	0,529
Одышка по шкале Борга, балл	7 [5; 8]	7 [6; 8]	0,625

Продолжение таблицы 11

Показатель ОЗ по SF-36, %	52 [42; 55]	44 [41; 47]	0,060
Показатель ФФ по SF-36, %	48 [41; 54]	45 [41; 48]	0,391
Инструментальные параметры			
ОЕЛ, %	129 [118; 140]	126 [118; 132]	0,332
ЖЕЛ, %	78 [68; 93]	75 [68; 93]	0,951
ФЖЕЛ, %	78 [66; 91]	71 [67; 90]	0,893
ОФВ1, %	50 [44; 56]	50 [47; 53]	0,975
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	65 [60; 67]	71 [60; 72]	0,108
ФОЕ, %	135 [124; 149]	145 [134; 149]	0,337
ООЛ, %	149 [140; 162]	152 [132; 163]	0,529
ООЛ/ОЕЛ, %	119 [113; 128]	122 [105; 127]	0,984
ФОЕ/ОЕЛ, %	105 [102; 115]	112 [104; 122]	0,119
sRaw, %	224 [196; 254]	220 [206; 232]	0,549
DLCO, %	59 [54; 65]	56 [50; 62]	0,163
VA, %	81 [74; 87]	78 [72; 84]	0,409
DLCO/VA, %	74 [68; 81]	72 [66; 78]	0,495
Примечание: 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем			

Таблица 12 – Исходные клиничко-инструментальные показатели в подгруппе пациентов с постковидным ИПЛ

Параметр	Основная группа n=15	Группа сравнения n=15	p
Клинические параметры			
Дистанция в 6МШТ, м	313 [300; 344]	302 [293; 310]	0,198
Одышка по шкале Борга, балл	7 [5; 8]	6 [5; 7]	0,363
Показатель ОЗ по SF-36, %	54 [43; 59]	49 [44; 54]	0,455
Показатель ФФ по SF-36, %	49 [41; 57]	50 [44; 54]	0,901
Инструментальные параметры			
ОЕЛ, %	65 [56; 70]	57 [44; 71]	0,491
ЖЕЛ, %	57 [48; 61]	61 [48; 67]	0,950
ФЖЕЛ, %	56 [54; 61]	58 [55; 62]	0,276
ОФВ1, %	65 [60; 75]	69 [67; 74]	0,492

Продолжение таблицы 12

ОФВ1/ФЖЕЛ, %	116 [106; 129]	120 [108; 128]	0,917
ФОЕ, %	69 [64; 73]	62 [53; 67]	0,008*
ООЛ, %	86 [66; 92]	75 [59; 79]	0,076
ООЛ/ОЕЛ, %	125 [112; 128]	114 [110; 130]	0,950
ФОЕ/ОЕЛ, %	108 [100; 113]	98 [94; 110]	0,479
sRaw, %	64 [63; 71]	77 [47; 86]	0,492
DLCO, %	48 [39; 64]	45 [34; 54]	0,151
VA, %	60 [59; 63]	55 [42; 66]	0,235
DLCO/VA, %	79 [76; 92]	80 [69; 82]	0,755

Примечание: 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)

Таким образом, сформированные подгруппы пациентов с ХОБЛ/БА и постковидным ИПЛ являлись сопоставимыми на старте исследования, что в дальнейшем позволило провести сравнительный анализ эффективности вмешательства внутри каждой нозологической категории.

3.2. Толерантность к физической нагрузке в исследуемых группах через 1 месяц наблюдения

В ходе наблюдения в обеих подгруппах (с ХОБЛ/БА и постковидным ИПЛ) основной группы пациентов, получавших курс УНКП в дополнение к ОМТ, была выявлена значимая положительная динамика толерантности к физической нагрузке (Таблица 13 и Таблица 14, соответственно). Увеличение проходимой дистанции по данным 6МШТ сопровождалось снижением субъективной выраженности одышки по шкале Борга. В группе сравнения, получавшей только ОМТ, статистически значимых изменений данных параметров за весь период наблюдения не отмечено.

Таблица 13 – Сравнительный анализ толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ/БА в основной группе и группе сравнения через 1 месяц

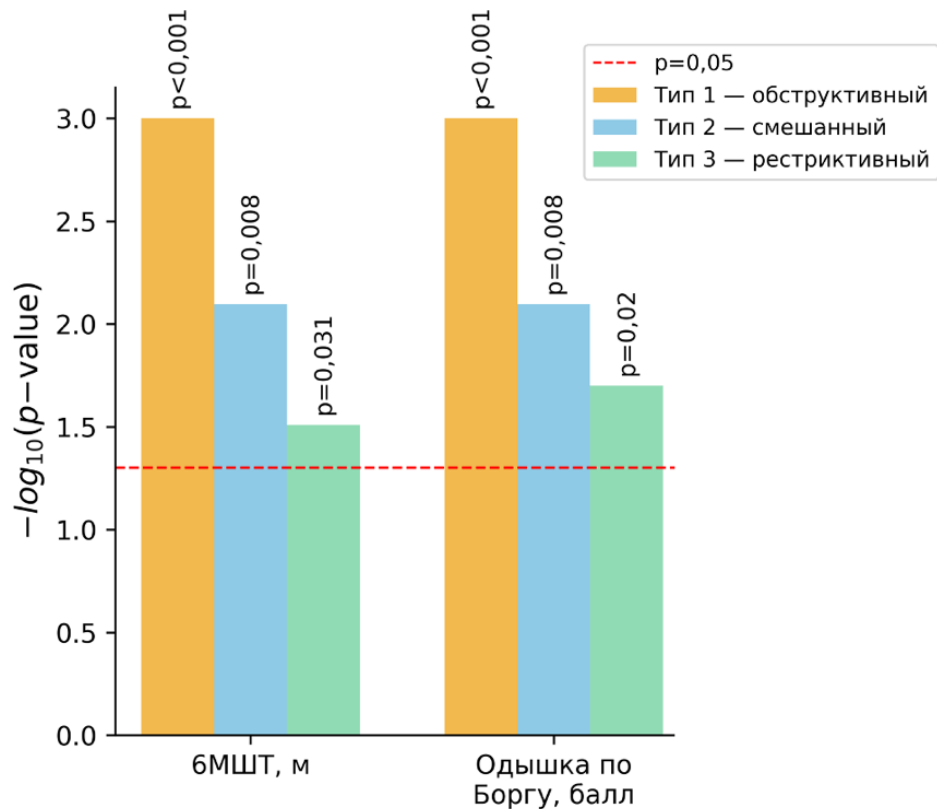
Параметр	Этап	Основная группа n=23	Группа сравнения n=25	p	Δp
6МШТ, м	Исходно	263 [216; 318]	258 [238; 278]	0,529	
	Через 1 месяц	295 [239; 340]	263 [238; 275]	0,058	<0,001*
	p (внутри групп)	<0,001*	0,601		
Одышка по шкале Борга, балл	Исходно	7,00 [5,50; 8,00]	7,00 [6,00; 8,00]	0,625	
	Через 1 месяц	6,00 [5,00; 7,00]	7,00 [6,00; 7,00]	0,061	0,116
	p (внутри групп)	<0,001*	0,163		
Примечание: 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)					

Таблица 14 – Сравнительный анализ толерантности к физической нагрузке у пациентов с постковидным ИПЛ в основной группе и группе сравнения через 1 месяц

Параметр	Этап	Основная группа n=15	Группа сравнения n=15	p	Δp
6МШТ, м	Исходно	313 [299; 343]	302 [292; 309]	0,198	
	Через 1 месяц	335 [316; 357]	306 [290; 309]	0,003*	<0,001*
	p (внутри групп)	<0,001*	1,000		
Одышка по шкале Борга, балл	Исходно	7,00 [5,50; 7,50]	6,00 [5,00; 7,00]	0,363	
	Через 1 месяц	6,00 [5,00; 6,00]	6,00 [5,00; 7,00]	0,149	0,006*
	p (внутри групп)	0,006*	0,414		
Примечание: 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)					

Также был проведен анализ динамики показателей, отражающих толерантность к физической нагрузке в основной группе в зависимости от степени

тяжести и типа вентиляционных нарушений. Независимо от степени тяжести вентиляционных нарушений в основной группе наблюдалась сходная динамика дистанции в 6МШТ и одышки по шкале Борга (все $p < 0,001$). При этом при обструктивном и смешанном типе вентиляционных нарушений положительная динамика была более значимой (Рисунок 4).



Примечание: 6МШТ – 6-минутный шаговый тест

Рисунок 4 – Динамика толерантности к физической нагрузке в основной группе в зависимости от типа вентиляционных нарушений (авторский рисунок)

При оценке конечных точек, в основной группе, получавшей курс УНКП в дополнение к ОМТ, доля пациентов, достигших 10% прироста дистанции 6МШТ (первичная конечная точка), составила 21% ($n=8$ из 38). В группе сравнения, получавшей только ОМТ, ни один пациент не достиг данной конечной точки ($n=0$ из 40) ($p < 0,001$).

3.3. Показатели комплексного исследования функции внешнего дыхания в исследуемых группах через 1 месяц наблюдения

У пациентов с ХОБЛ/БА основной группы применение УНКП привело к значимой положительной динамике по большинству исследуемых показателей, за исключением DLCO и DLCO/VA. В группе сравнения аналогичные изменения отсутствовали. При этом межгрупповые различия через 1 месяц наблюдения достигли значимости по показателям гиперинфляции и «воздушных ловушек» – ФОЕ ($p<0,001$), ООЛ ($p=0,009$) и их долевым показателям в структуре ОЕЛ ($p<0,001$ и $p=0,002$ соответственно), а также по ОФВ1 ($p=0,036$). Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительный анализ функциональных показателей у пациентов с ХОБЛ/БА в основной группе и группе сравнения через 1 месяц

Параметр	Этап	Основная группа n=23	Группа сравнения n=25	p	Δp
ОЕЛ, %	Исходно	129 [117; 140]	126 [118; 132]	0,332	
	Через 1 месяц	133 [121; 143]	125 [120; 132]	0,079	0,163
	p (внутри групп)	<0,001*	0,472		
ЖЕЛ, %	Исходно	78 [68; 92]	75 [68; 93]	0,951	
	Через 1 месяц	85 [76; 95]	76 [72; 93]	0,311	0,014*
	p (внутри групп)	<0,001*	0,145		
ФЖЕЛ, %	Исходно	78 [66; 91]	71 [67; 90]	0,893	
	Через 1 месяц	82 [73; 94]	73 [68; 90]	0,391	0,006*
	p (внутри групп)	<0,001*	0,306		

Продолжение таблицы 15

ОФВ1, %	Исходно	50 [43; 55]	50 [47; 53]	0,975	
	Через 1 месяц	55 [47; 61]	51 [48; 52]	0,036*	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,234		
ОФВ1/ ФЖЕЛ, %	Исходно	65 [59; 67]	71 [60; 72]	0,108	
	Через 1 месяц	67 [63; 72]	63 [56; 72]	0,310	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,686		
ФОЕ, %	Исходно	135 [124; 149]	145 [134; 149]	0,337	
	Через 1 месяц	116 [111; 124]	142 [135; 148]	<0,001*	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,156		
ООЛ, %	Исходно	149 [139; 161]	152 [132; 163]	0,529	
	Через 1 месяц	126 [121; 142]	148 [136; 154]	0,009*	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,275		
ФОЕ/ ОЕЛ, %	Исходно	105 [101; 114]	112 [104; 122]	0,119	
	Через 1 месяц	91 [82; 97]	112 [103; 118]	<0,001*	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,252		
ООЛ/ ОЕЛ, %	Исходно	119 [113; 127]	122 [105; 127]	0,984	
	Через 1 месяц	99 [91; 110]	115 [107; 125]	0,002*	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,126		
sRaw, %	Исходно	224 [196; 254]	220 [206; 232]	0,549	
	Через 1 месяц	205 [177; 225]	207 [205; 225]	0,239	0,002*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,277		

Продолжение таблицы 15

DLCO, %	Исходно	59 [53; 64]	56 [50; 62]	0,163	
	Через 1 месяц	59 [54; 65]	57 [51; 62]	0,121	0,680
	p (внутри групп)	0,318	0,474		
VA, %	Исходно	81 [74; 86]	78 [72; 84]	0,409	
	Через 1 месяц	82 [75; 88]	79 [72; 83]	0,197	0,096
	p (внутри групп)	0,013*	0,874		
DLCO/VA, %	Исходно	74 [67; 81]	72 [66; 78]	0,495	
	Через 1 месяц	72 [66; 80]	72 [65; 76,00]	0,733	0,130
	p (внутри групп)	0,293	0,468		
Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)					

У пациентов с постковидным ИПЛ в основной группе наблюдалось значимое улучшение объемно-скоростных показателей: ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ, тогда как в группе сравнения значимой динамики выявлено не было. Через 1 месяц между группами выявлены значимые различия по ОЕЛ ($p=0,033$) и ФЖЕЛ ($p=0,029$). При этом отмечался разнонаправленный характер изменений: увеличение ФОЕ в основной группе ($p<0,001$) при снижении ООЛ/ОЕЛ ($p=0,003$). Данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ функциональных показателей у пациентов с постковидным ИПЛ в основной группе и группе сравнения через 1 месяц

Параметр	Этап	Основная группа n=15	Группа сравнения n=15	p	Δp
----------	------	-------------------------	-----------------------------	---	----

Продолжение таблицы 16

ОЕЛ, %	Исходно	65 [56; 70]	57 [44; 71]	0,491	
	Через 1 месяц	71 [61; 78]	67 [55; 69]	0,033*	0,372
	р (внутри групп)	0,035*	0,121		
ЖЕЛ, %	Исходно	57 [48; 61]	61 [48; 67]	0,950	
	Через 1 месяц	66 [55; 68]	59 [48; 65]	0,114	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,906		
ФЖЕЛ, %	Исходно	56 [54; 61]	58 [55; 62]	0,276	
	Через 1 месяц	61 [58; 66]	57 [55; 61]	0,029*	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,929		
ОФВ1, %	Исходно	65 [60; 75]	69 [67; 74]	0,492	
	Через 1 месяц	68 [63; 79]	70 [68; 74]	0,803	<0,001*
	р (внутри групп)	<0,001*	0,135		
ОФВ1/ФЖ ЕЛ, %	Исходно	116 [105; 129]	120 [108; 128]	0,917	
	Через 1 месяц	110 [100; 119]	125 [114; 130]	0,158	0,012*
	р (внутри групп)	0,008*	0,229		
ФОЕ, %	Исходно	69 [64; 72]	62 [53; 66]	0,008*	
	Через 1 месяц	76 [69; 81]	64 [58; 69]	<0,001*	0,254
	р (внутри групп)	<0,001*	0,021*		
ООЛ, %	Исходно	86 [66; 92]	75 [59; 79]	0,076	
	Через 1 месяц	82 [65; 84]	72 [59; 78]	0,260	0,271
	р (внутри групп)	0,575	0,343		

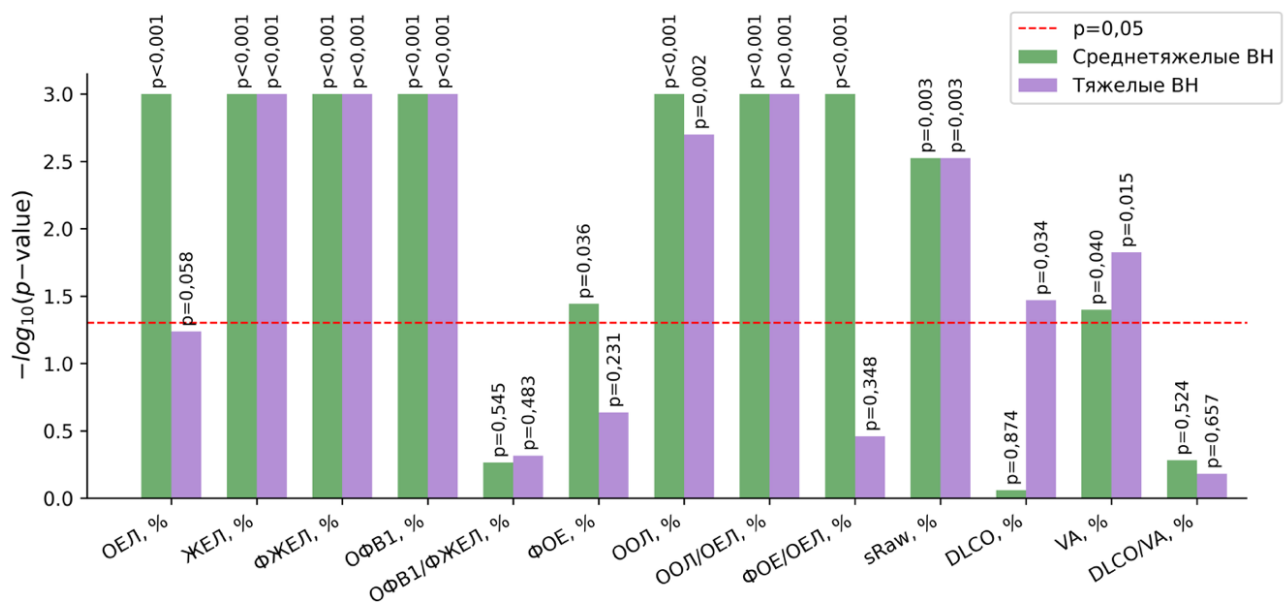
Продолжение таблицы 16

ФОЕ/ОЕЛ, %	Исходно	108 [99; 113]	98 [94; 109]	0,479	
	Через 1 месяц	112 [98; 114]	105 [94; 111]	0,253	0,494
	р (внутри групп)	0,208	0,682		
ООЛ/ОЕЛ, %	Исходно	125 [111; 128]	114 [109; 129]	0,950	
	Через 1 месяц	105 [98; 114]	112 [108; 114]	0,262	0,178
	р (внутри групп)	0,003*	0,421		
sRaw, %	Исходно	64 [63; 71]	77 [46; 86]	0,492	
	Через 1 месяц	69 [59; 74]	77 [47; 86]	0,492	0,070
	р (внутри групп)	0,166	0,458		
DLCO, %	Исходно	48 [39; 64]	45 [34; 54]	0,151	
	Через 1 месяц	49 [41; 69]	44 [36; 55]	0,130	0,917
	р (внутри групп)	0,252	0,107		
VA, %	Исходно	60 [59; 63]	55 [42; 66]	0,235	
	Через 1 месяц	62 [59; 65]	56 [41; 67]	0,205	0,191
	р (внутри групп)	0,052	0,847		
DLCO/VA, %	Исходно	79 [76; 92]	80 [69; 82]	0,755	
	Через 1 месяц	83 [72; 94]	80 [76; 83]	0,467	0,308
	р (внутри групп)	0,850	0,055		

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)

В отношении ОФВ1 (вторичная конечная точка), 10% прирост данного показателя был достигнут у 24% пациентов (n=9 из 38) в основной группе и ни у кого из пациентов (n=0 из 40) в группе сравнения ($p<0,001$).

При анализе динамики показателей в основной группе в зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений был выявлен ряд закономерностей, наглядно представленных на Рисунке 5.



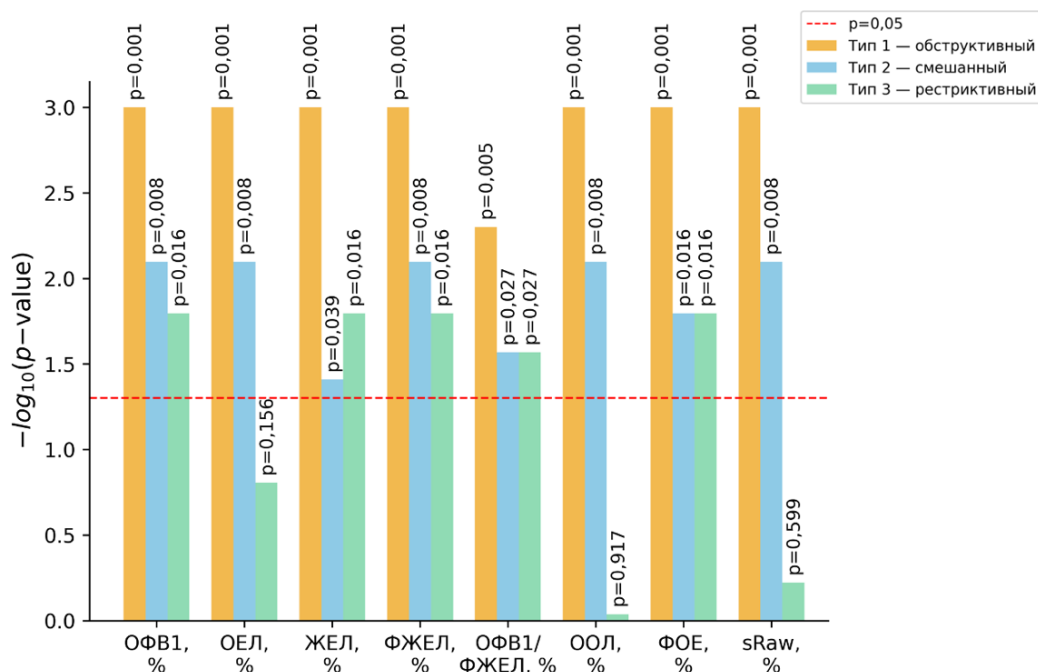
Примечание: ВН – вентиляционные нарушения; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем

Рисунок 5 – Динамика функциональных показателей в основной группе в зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений (авторский рисунок)

Независимо от исходной степени тяжести вентиляционных нарушений наблюдался значимый прирост объёмно-скоростных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1) на фоне снижения сопротивления дыхательных путей (sRaw) при отсутствии динамики ОФВ1/ФЖЕЛ. Кроме того, значимо снизились «воздушные ловушки», о чём свидетельствовало статистически значимое снижение показателей ООЛ и ООЛ/ОЕЛ. При этом у пациентов со среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями более выраженным было изменение статических легочных объёмов: значимо увеличилась ОЕЛ и снизились как абсолютное значение ФОЕ, так и

соотношение ФОЕ/ОЕЛ. У пациентов с тяжелыми вентиляционными нарушениями динамика этих трёх параметров имела тенденцию к улучшению, но статистической значимости не достигла ($p=0,058$, $0,231$ и $0,348$ соответственно). Параметры диффузионной способности продемонстрировали следующую динамику: более выраженный прирост VA и DLCO отмечался у пациентов с тяжёлыми вентиляционными нарушениями.

Также был проведен анализ динамики показателей в группе УНКП в зависимости от типа вентиляционных нарушений, данные представлены на Рисунке 6. Наиболее выраженные изменения показателей наблюдались при обструктивных и смешанных вентиляционных нарушениях, включая улучшение вентиляционных параметров, снижение гиперинфляции и «воздушных ловушек». В подгруппе с рестриктивными вентиляционными нарушениями положительная динамика была менее выражена. Динамика показателей DLCO, VA, DLCO/VA была незначимой вне зависимости от типа вентиляционных нарушений.



Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких

Рисунок 6 – Динамика функциональных показателей в основной группе в зависимости от типа вентиляционных нарушений (авторский рисунок)

3.4. Качество жизни в исследуемых группах через 1 месяц наблюдения

Наряду с динамикой толерантности к физической нагрузке и функциональных параметров, была проведена оценка динамики качества жизни. У пациентов с ХОБЛ/БА, получавших в дополнение к ОМТ курс УНКП, был отмечен статистически значимый прирост показателей ОЗ и ФФ по опроснику SF-36, в то время как у пациентов с постковидным ИПЛ значимо увеличился только показатель ФФ. В группе сравнения обеих исследуемых подгрупп значимой динамики показателей качества жизни выявлено не было (Таблица 17, 18).

Таблица 17 – Сравнительный анализ качества жизни у пациентов с ХОБЛ/БА в основной группе и группе сравнения через 1 месяц

Параметр	Этап	Основная группа n=23	Группа сравнения n=25	p	Δp
Показатель ОЗ по SF-36, %	Исходно	52 [42; 55]	44 [41; 47]	0,060	
	Через 1 месяц	56 [46; 58]	45 [43; 48]	0,002*	<0,001*
	p (внутри групп)	<0,001*	0,249		
Показатель ФФ по SF-36, %	Исходно	48 [41; 54]	45 [41; 48]	0,391	
	Через 1 месяц	51 [46; 57]	46 [43; 48]	0,018*	0,010*
	p (внутри групп)	<0,001*	0,099		
Примечание: ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование; * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)					

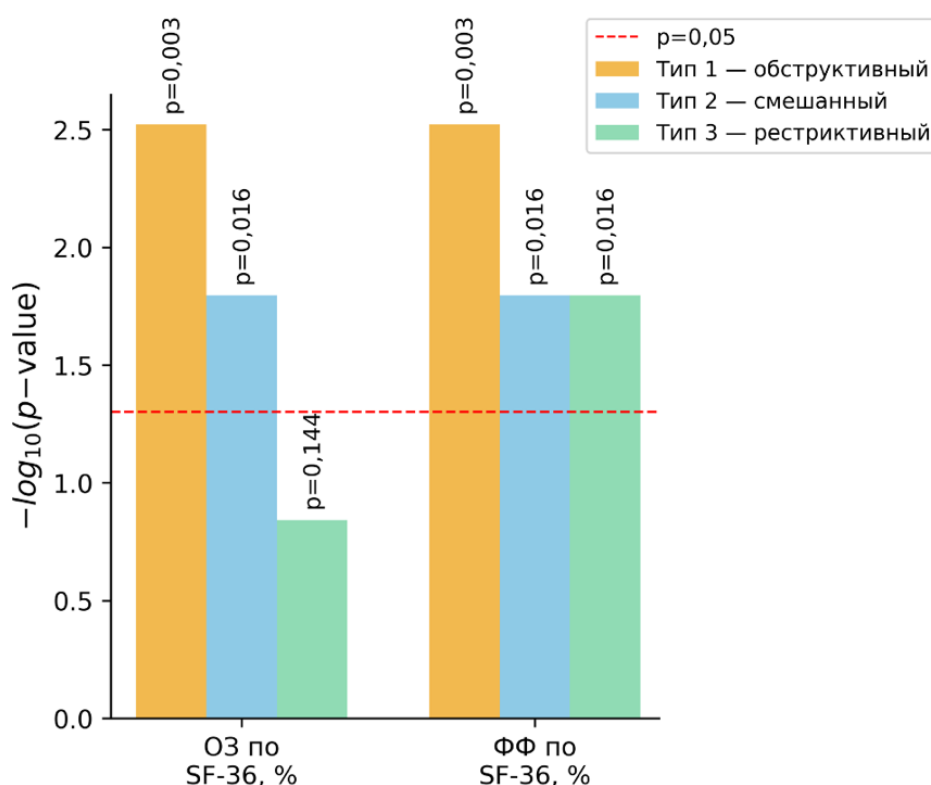
Таблица 18 – Сравнительный анализ качества жизни у пациентов с постковидным ИПЛ в основной группе и группе сравнения через 1 месяц

Параметр	Этап	Основная группа n=15	Группа сравнения n=15	p	Δp
Показатель ОЗ по SF-36, %	Исходно	54 [42; 59]	49 [43; 54]	0,455	
	Через 1 месяц	55 [49; 61]	49 [43; 54]	0,059	0,371
	p (внутри групп)	0,082	0,501		

Продолжение таблицы 18

Показатель ФФ по SF-36, %	Исходно	49 [41; 56]	50 [43; 54]	0,901	
	Через 1 месяц	54 [46; 58]	48 [45; 53]	0,280	<0,001*
	p (внутри групп)	<0,001*	0,280		
Примечание: ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование; * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)					

Независимо от степени тяжести вентиляционных нарушений наблюдалась сходная динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 в основной группе. При анализе динамики качества жизни в зависимости от типа вентиляционных нарушений, наибольший прирост также был при обструктивных и смешанных вентиляционных нарушениях (Рисунок 7).



Примечание: ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование

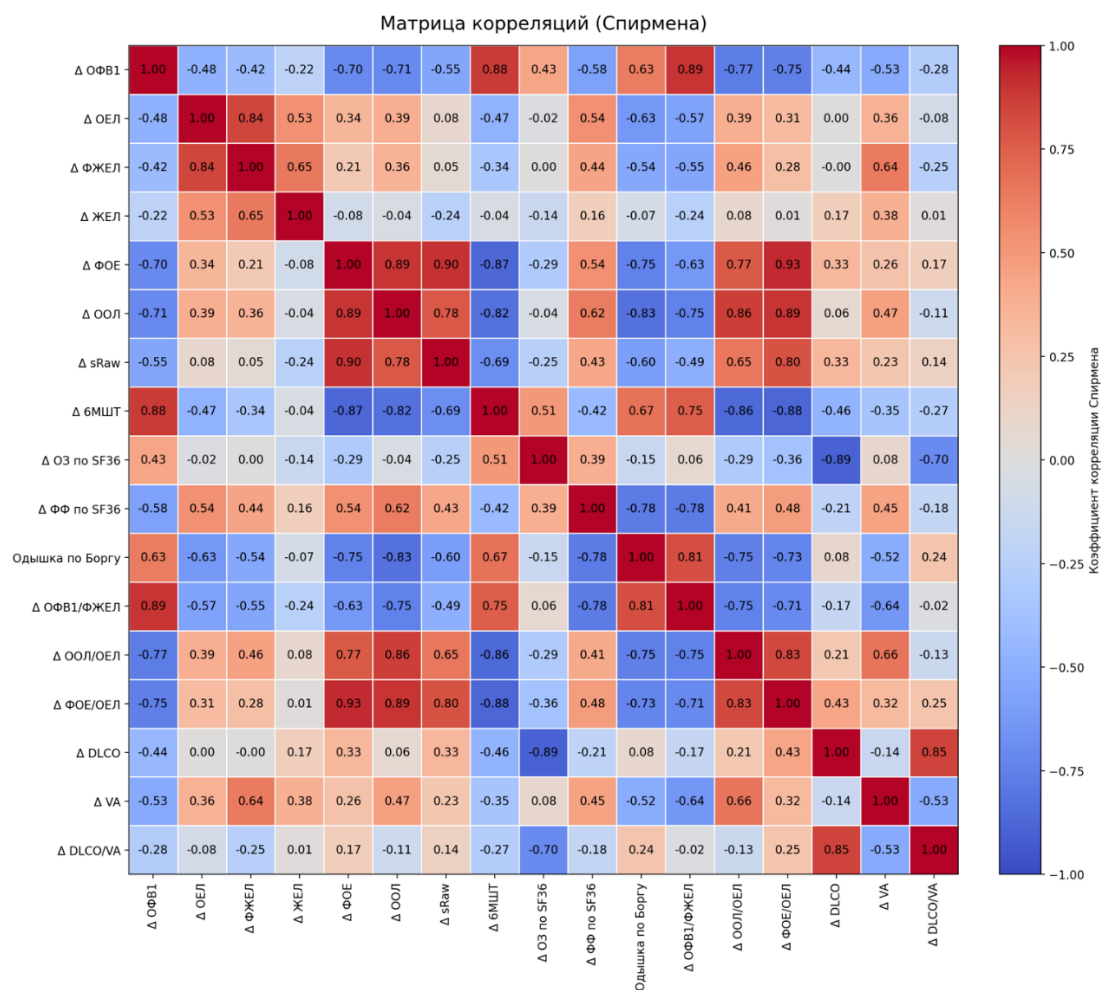
Рисунок 7 – Динамика показателей качества жизни в основной группе в зависимости от типа вентиляционных нарушений (авторский рисунок)

3.5. Корреляционный анализ

Для оценки взаимосвязей исследуемых параметров между собой и с демографическими показателями был проведен корреляционный анализ динамики абсолютных показателей с использованием коэффициента Спирмена.

Корреляции расценивались следующим образом: при $|r| < 0,3$ – слабая; при $0,3 \leq |r| < 0,7$ – умеренная; при $|r| \geq 0,7$ – сильная.

Матрица корреляций в основной группе представлена на Рисунке 8.



Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование

Рисунок 8 – Матрица корреляций в основной группе (авторский рисунок)

Наиболее сильные связи были обнаружены между зависимыми друг от друга параметрами функции внешнего дыхания. Прирост ФОЕ коррелировал с изменением отношения ФОЕ/ОЕЛ, динамика DLCO – с изменением DLCO/VA, а между динамикой ОФВ1/ФЖЕЛ и ФЖЕЛ отмечалась сильная отрицательная корреляция, что подтверждает согласованность данных.

Наиболее важной с клинической точки зрения была связь между улучшением бронхиальной проходимости и переносимостью физической нагрузки. Так, прирост ОФВ1 коррелировал с увеличением дистанции в 6МШТ, то есть чем лучше становилась проходимость дыхательных путей, тем большую дистанцию проходил пациент.

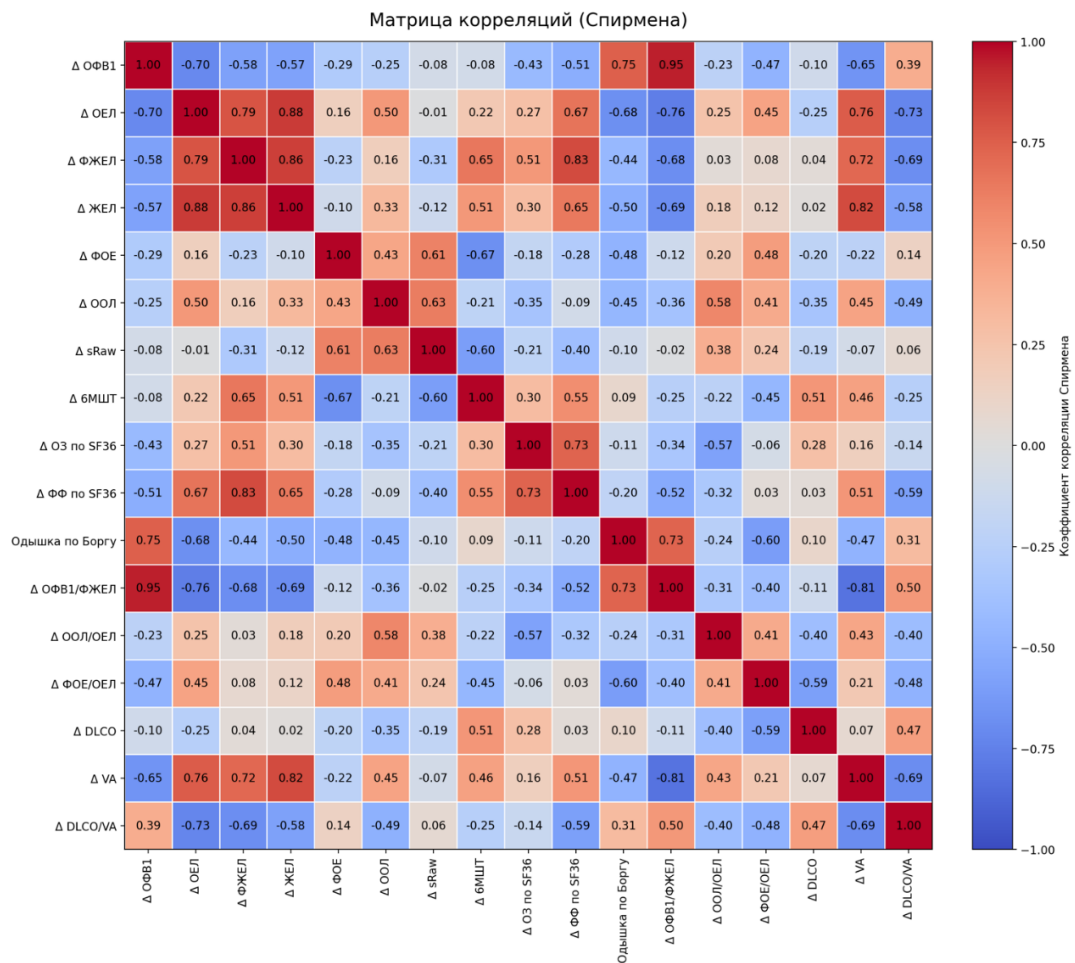
Для показателей гиперинфляции выявлена обратная закономерность, а именно – при уменьшении ФОЕ и ООЛ отмечалось увеличение дистанции в 6МШТ, что позволяет рассматривать снижение гиперинфляции и «воздушных ловушек» как один из факторов, связанных с улучшением переносимости физических нагрузок. Это подчеркивает клиническую значимость снижения остаточных легочных объемов.

Сходные изменения зарегистрированы и в отношении выраженности одышки по шкале Борга, а именно – чем больше снижались ФОЕ и ООЛ, тем меньше была одышка. Следовательно, уменьшение гиперинфляции и «воздушных ловушек» может быть связано и с субъективным облегчением дыхания.

Между приростом дистанции в 6МШТ и улучшением качества жизни (шкала ОЗ) была выявлена положительная связь умеренной силы. При этом между показателем ФФ и одышкой была выявлена отрицательная связь, то есть чем меньше пациент ощущал одышку, тем лучше он субъективно оценивал свои физические возможности, что подтверждает клинические наблюдения о том, что именно одышка часто становится главным ограничением повседневной активности.

Учитывая патогенетические различия между ХОБЛ/БА и постковидным ИПЛ, был проведен отдельный корреляционный анализ для выявления

специфических для каждой нозологии взаимосвязей. Матрица корреляций в подгруппе ХОБЛ/БА представлена на Рисунке 9.



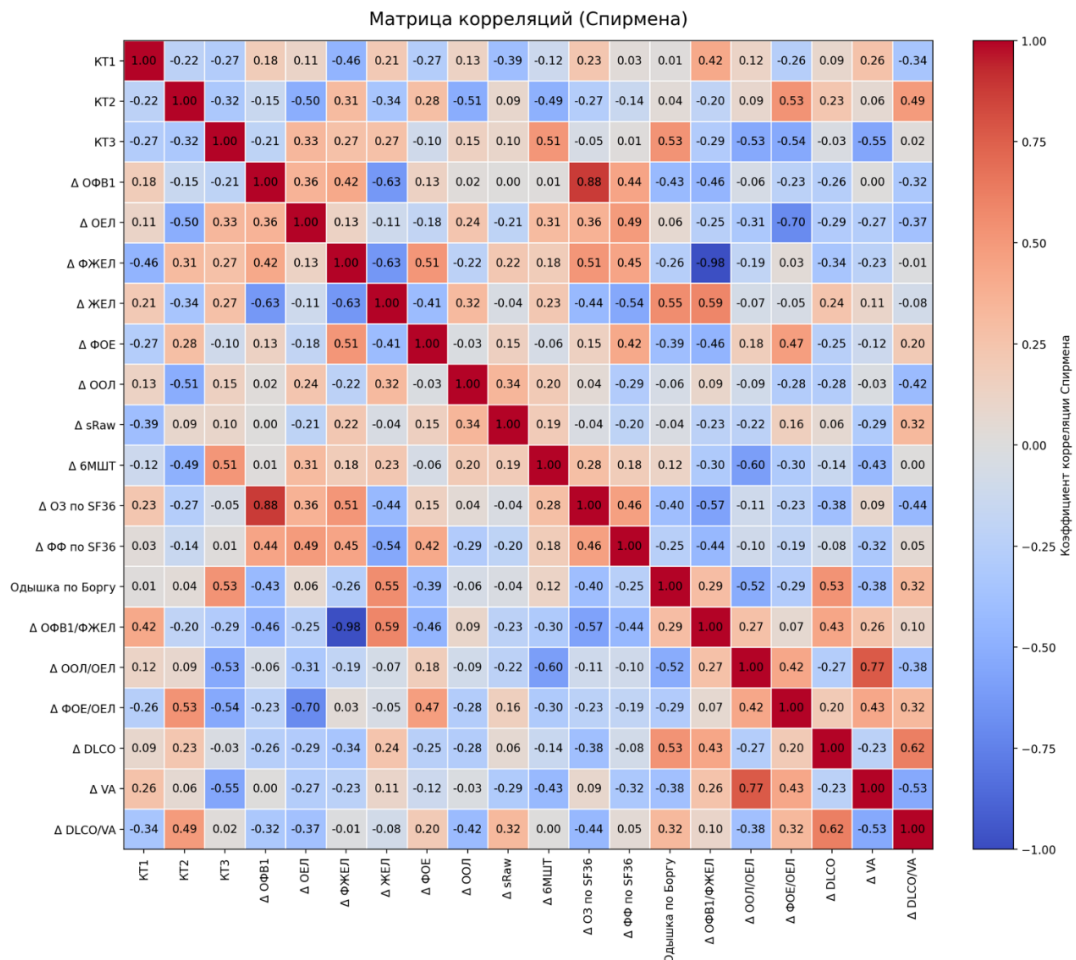
Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование

Рисунок 9 – Матрица корреляций в подгруппе ХОБЛ/БА, получавшей курс УНКП (авторский рисунок)

В подгруппе ХОБЛ/БА были выявлены умеренные отрицательные корреляции между динамикой ФОЕ, ООЛ и 6МШТ, что указывает на то, что уменьшение гиперинфляции и «воздушных ловушек» связано с увеличением дистанции, пройденной в 6МШТ. Кроме того, была установлена умеренная положительная корреляция между динамикой ОФВ1 и 6МШТ, отражающая связь между улучшением бронхиальной проходимости и увеличением толерантности к

физической нагрузке. Отрицательные корреляции умеренной силы и слабые отмечались между динамикой параметров гиперинфляции и «воздушных ловушек» и показателем ФФ по данным опросника SF-36 и выраженностью одышки. Следовательно, уменьшение гиперинфляции и «воздушных ловушек» может сопровождаться не только изменением легочных объемов, но и лучшим физическим самочувствием пациентов, а при снижении остаточных объемов значительно выше становится толерантность к физической нагрузке.

Матрица корреляций в подгруппе пациентов с постковидным ИПЛ, получавших курс УНКП, представлена на Рисунке 10.



Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем; 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; КТ – компьютерная томография; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование

Рисунок 10 – Матрица корреляций в подгруппе постковидного ИПЛ, получавшей курс УНКП (авторский рисунок)

Среди полученных корреляций следует отметить сильную прямую связь между динамикой ОФВ1 и показателем ОЗ по опроснику SF-36, что позволяет предположить, что улучшение бронхиальной проходимости оказывает существенное влияние на субъективную оценку пациентами собственного здоровья.

Интересным наблюдением стали выявленные корреляции КТ-стадии в остром периоде COVID-19 с динамикой функциональных показателей, в частности, обратная умеренная связь КТ1-изменений с динамикой ФОЕ и прямая умеренная связь КТ3-изменений с приростом дистанции в 6МШТ.

3.6. Клинические примеры

3.6.1. Клинический пример №1

Пациентка, 66 лет, поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на снижение толерантности к физической нагрузке из-за одышки (ходьба в пределах квартиры). Из анамнеза известно, что 8 месяцев назад перенесла новую коронавирусную инфекцию, осложненную двусторонней полисегментарной пневмонией с поражением 85% легочной паренхимы. В инфекционном стационаре проводилась терапия системными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, ингаляционная бронхолитическая терапия. Однако после выписки сохранялась одышка и эпизоды десатурации до 80–85% при физической нагрузке, в связи с чем была рекомендована малопоточная кислородотерапия.

При поступлении в отделение пульмонологии сатурация при дыхании атмосферным воздухом была 94%. По данным КТ выявлены ретикулярные изменения и фиброзные тяжи – признаки поствоспалительных интерстициальных изменений после перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии. По данным расширенного исследования ФВД определялись вентиляционные нарушения по рестриктивному типу средней степени тяжести: ОФВ1/ФЖЕЛ 70%, ОФВ1 51%,

ФЖЕЛ 57% от должного; отмечалось снижение статических легочных объемов: ОЕЛ 58%, ЖЕЛ 57% и DLCO 44% при DLCO/VA 77% от должного. В рамках настоящего исследования пациентке в течение 4 недель был проведен курс УНКП из 20 процедур с давлением компрессии 220 мм рт. ст.

Сразу после курса УНКП наблюдалась положительная динамика (Таблица 19): увеличение ОФВ1 до 64%, ФЖЕЛ до 68% от должного; улучшение показателей статических легочных объемов – ОЕЛ увеличилась до 65%, ЖЕЛ до 69%; увеличение DLCO до 48% при DLCO/VA 82% от должного. Кроме того, отмечалось субъективное улучшение состояния – уменьшилась одышка при выполнении физических нагрузок, что, соответственно, увеличило толерантность к ним. Данное субъективное улучшение подтверждалось объективным приростом дистанции в 6МШТ – с 287 до 309 метров и уменьшением выраженности одышки по шкале Борга с 7 до 6 баллов. По данным опросника SF-36 улучшились показатели общего здоровья (с 46 до 52%) и физического функционирования (с 41 до 49%).

Таблица 19 – Динамика клинических и функциональных параметров у пациентки с постковидным интерстициальным поражением легких после курса УНКП

	до УНКП	после УНКП
Спирометрия	ОФВ1=59%	ОФВ1=64%
	ФЖЕЛ=57%	ФЖЕЛ=68%
Бодиплетизмография	ОЕЛ=58%	ОЕЛ=65%
	ЖЕЛ=57%	ЖЕЛ=69%
Исследование диффузионной способности легких	DLCO=44%	DLCO=48%
	DLCO/VA=77%	DLCO/VA=82%
6МШТ	Дистанция – 287 м	Дистанция – 309 м
Одышка по шкале Борга	7 баллов	6 баллов
ОЗ по опроснику SF-36	46%	52%
ФФ по опроснику SF-36	41%	49%
Примечание: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование; DLCO – диффузионная способность легких; VA – альвеолярный объем		

Данный клинический случай демонстрирует эффективность УНКП у пациентки с постковидным ИПЛ в отношении скоростных показателей,

статических легочных объемов и показателей диффузионной способности легких. Клинически это нашло отражение в виде прироста дистанции в 6МШТ, уменьшении одышки и улучшении качества жизни.

3.6.2. Клинический пример №2

Пациент, 55 лет, с длительным анамнезом БА и ХОБЛ (отягощенный аллергоанамнез – сенсibilизация к клещам домашней пыли; индекс курильщика 20 пачка/лет, в настоящее время около 5 лет не курит), поступил в отделение пульмонологии с жалобами на приступы затрудненного дыхания, в том числе в ночные часы, экспираторную одышку при ускоренной ходьбе, сухой кашель, провоцируемый вдыханием холодного воздуха. Ухудшение самочувствия отметил на фоне самостоятельного снижения дозы базисной терапии (будесонид+формотерол) и отмены тиотропия бромида.

При поступлении отмечались вентиляционные нарушения тяжелой степени по обструктивному типу: ОФВ1/ФЖЕЛ=48%, ОФВ1 45% от должного, ЖЕЛ не снижено, отрицательная проба с бронхолитиком. На фоне коррекции базисной терапии (возобновлена трехкомпонентная терапия иГКС+ДДБА+ДДАХ) через 3 месяца наблюдалась положительная динамика по данным спирометрии (ОФВ1/ФЖЕЛ = 55%, ОФВ1 58% от должного), однако субъективно сохранялась одышка, что снижало качество жизни пациента. Кардиальные и иные причины одышки при обследовании были исключены. В рамках данного исследования было проведено 20 часовых сеансов УНКП с давлением компрессии 220 мм рт.ст. Перед курсом была выполнена бодиплетизмография, по результатам которой выявлены признаки гиперинфляции легких (ФОЕ 164% от должного) и наличие «воздушных ловушек» (ООЛ 174% от должного), что свидетельствовало о выраженной слабости дыхательной мускулатуры.

После курса УНКП отмечена положительная динамика (Таблица 20): увеличение ОФВ1/ФЖЕЛ до 61%, ОФВ1 до 67% от должного, увеличение толерантности к физической нагрузке – дистанция в 6МШТ увеличилась с 280 до

316 метров, снизилась выраженность одышки по шкале Борга с 6 до 5 баллов. По данным бодиплетизмографии было выявлено уменьшение признаков гиперинфляции (ФОЕ снизилось до 142% от должного, ФОЕ/ОЕЛ со 132% до 127%), уменьшение «воздушных ловушек» (ООЛ снизилось до 130% от должного, ООЛ/ОЕЛ со 143% до 115%), снижение бронхиального сопротивления (sRaw с 256% до 123%). По данным опросника SF-36 выросли показатели ОЗ (с 53 до 58%) и ФФ (с 41 до 48%).

Таблица 20 – Динамика клинических и функциональных параметров у пациента с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой после курса УНКП

	до УНКП	после УНКП
Спирометрия	ОФВ1=58%	ОФВ1=67%
	ОФВ1/ФЖЕЛ=55%	ОФВ1/ФЖЕЛ=61%
Бодиплетизмография	ФОЕ=164%	ФОЕ=142%
	ООЛ=174%	ООЛ=130%
	ФОЕ/ОЕЛ=132%	ФОЕ/ОЕЛ=127%
	ООЛ/ОЕЛ=143%	ООЛ/ОЕЛ=115%
	sRaw=256%	sRaw=123%
6МШТ	Дистанция – 280 м	Дистанция – 316 м
Одышка по шкале Борга	6 баллов	5 баллов
ОЗ по опроснику SF-36	53%	58%
ФФ по опроснику SF-36	41%	48%
Примечание: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; sRaw – сопротивление дыхательных путей с учетом объема легких; 6МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОЗ – общее здоровье; ФФ – физическое функционирование		

Также данному пациенту были проведены специальные диагностические методы для оценки подвижности и силы диафрагмы до и после курса УНКП. Были получены следующие результаты: увеличение экскурсии диафрагмы по данным УЗИ (до курса DEquiet 11 мм, после курса DEquiet 23 мм) и ее силы (MIP до курса

70,7% от должного, МЕР до курса 56,7% от должного, МІР после курса 130,5% от должного, МЕР после курса 72,4% от должного). Изменение респираторного давления на вдохе и на выдохе представлено на Рисунке 11.

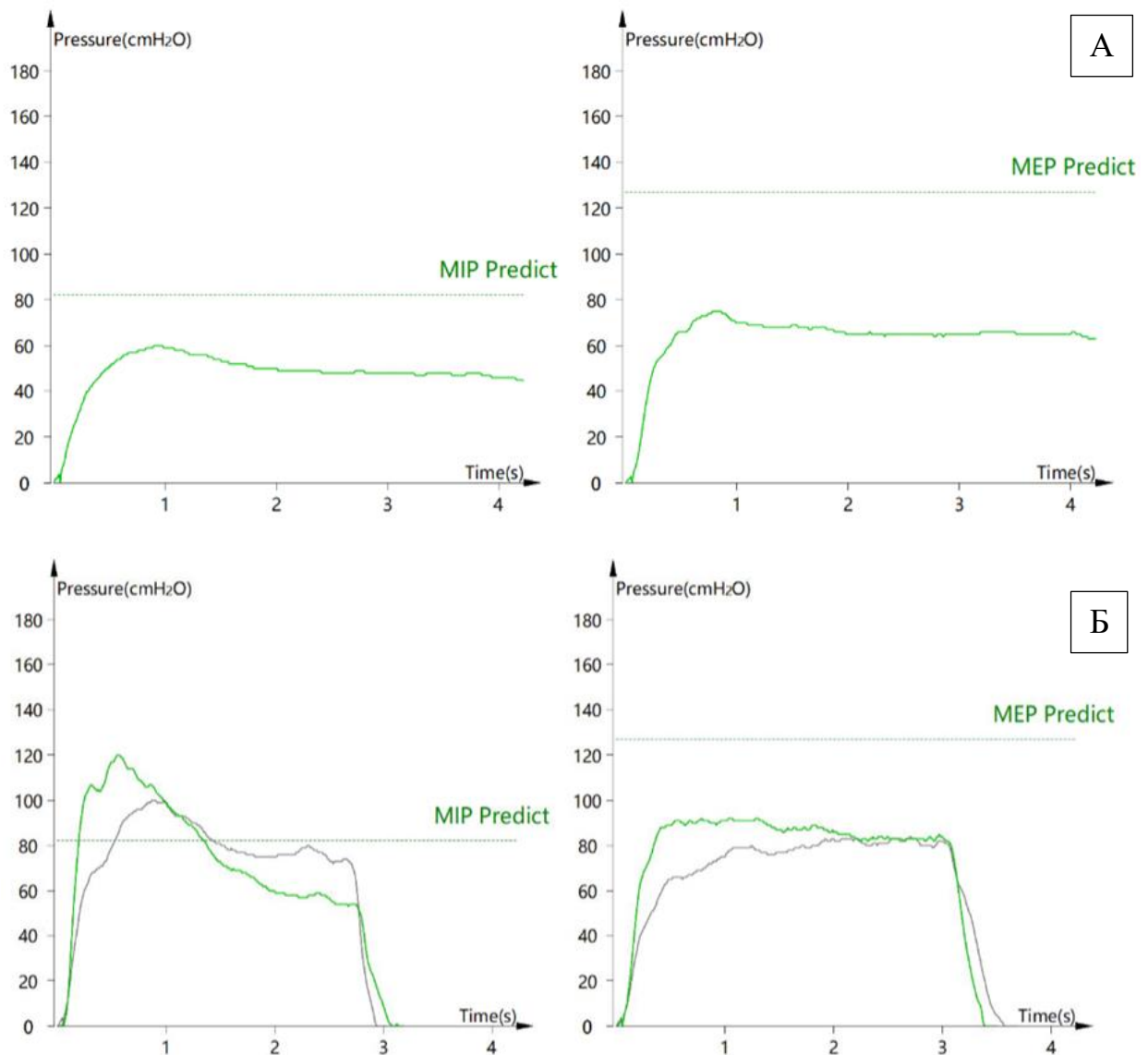


Рисунок 11 – Динамика силы диафрагмы по изменению респираторного давления на вдохе и на выдохе у пациента с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой: до курса УНКП (А), после курса УНКП (Б) (авторский рисунок)

В данном клиническом случае показано, что применение УНКП способствует не только улучшению скоростных показателей, но и улучшает подвижность диафрагмы, что подтверждается динамикой инструментальных показателей (снижение гиперинфляции, уменьшение «воздушных ловушек» по данным

бодиплетизмографии) и клиническим улучшением (уменьшение одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Особенности пациентов с тяжёлыми и среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями различного генеза

Пациенты, включенные в данное исследование, характеризовались наличием тяжёлых и среднетяжёлых вентиляционных нарушений различного генеза, что обуславливало выраженное снижение толерантности к физической нагрузке и показателей качества жизни. При этом патофизиологические механизмы формирования вентиляционных нарушений отличались в зависимости от основного заболевания.

В подгруппе ХОБЛ/БА большинство пациентов были курильщиками. По данным исследований курение остаётся ведущим фактором риска ХОБЛ и влияет на тяжесть бронхиальной обструкции, которая, во многом определяет выраженность одышки [15]. Кроме этого, важную роль в ее формировании у таких пациентов играют гиперинфляция и «воздушные ловушки» [16]. Это нашло отражение в исходно сниженных скоростных показателях функции внешнего дыхания (ОФВ1) и повышенных значениях бронхиального сопротивления (sRaw), ФОЕ, ООЛ, их доли в структуре ОЕЛ. Указанные изменения, вероятно, способствовали развитию дисфункции дыхательной мускулатуры и быстрому истощению ее функционального резерва при физической нагрузке. Данные литературы показывают, что статическая и динамическая гиперинфляция приводят к уменьшению инспираторной емкости легких, нарушению механики дыхания и, соответственно, усилению одышки при физической нагрузке [154].

В подгруппе пациентов с постковидным ИПЛ преобладали женщины, что согласуется с данными мета-анализов по постковидному синдрому, которые относят женский пол к факторам риска длительно персистирующих симптомов после COVID-19 [155]. С точки зрения морфологического субстрата постковидного поражения лёгких, в данном исследовании представлены разные КТ-паттерны: сочетание «матового стекла» с ретикулярными изменениями, преобладание

ретикулярных изменений с минимальными признаками фиброза, а также вариант с преобладанием фиброза и тракционными бронхоэктазами. Такое разнообразие ожидаемо и описано в других исследованиях [156]. В отношении вентиляционных нарушений в этой подгруппе пациентов преобладали рестриктивные изменения, сопровождавшиеся снижением ОЕЛ, ЖЕЛ и диффузионной способности, что в литературе рассматривается как наиболее частый и наиболее стойкий компонент постковидных нарушений [157]. Данные нарушения отражают снижение эластических свойств легочной ткани и ограничение вентиляционных резервов, что приводит к раннему возникновению одышки при физической нагрузке даже при относительно сохранных скоростных показателях. Существенную роль в формировании клинической симптоматики у данной категории пациентов, вероятно, играют нарушения альвеолярно-капиллярного газообмена и микроциркуляции, сохраняющиеся после перенесенной коронавирусной инфекции. Важно отметить, что средний срок после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии в настоящем исследовании составил 15 месяцев, т.е. речь идёт не о раннем периоде, а об остаточных нарушениях. В других исследованиях у значительной доли пациентов также длительно сохраняется снижение DLCO, причём это коррелирует с одышкой и ограничением переносимости нагрузки [158].

Таким образом, пациенты различных нозологических подгрупп отличались ведущими механизмами ограничения толерантности к физической нагрузке. Указанные различия формировали предпосылки для различного ответа на терапию УНКП.

4.2. Динамика толерантности к физической нагрузке

Важнейшим результатом данного исследования явилось статистически значимое улучшение толерантности к физической нагрузке по данным 6МШТ (увеличение проходимой дистанции и снижение выраженности одышки по шкале Борга) в основной группе при отсутствии такового в группе сравнения. Этот

результат полностью согласуется с данными, полученными в кардиологической практике. Крупные исследования, такие как MUST-EECP [98] и EXCEL [103, 104], убедительно продемонстрировали, что УНКП значительно увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов с рефрактерной стенокардией и ХСН ишемической этиологии соответственно. Традиционно этот эффект объяснялся улучшением коронарной перфузии и снижением постнагрузки на сердце. Однако настоящая работа, как и исследование M. Zhao et al. [11], в которой УНКП повышала физическую выносливость как у пациентов с ХОБЛ, так и у здоровых добровольцев, указывает на наличие более универсального системного механизма, выходящего за рамки улучшения коронарного кровотока, который будет рассмотрен далее. Полученные нами данные об увеличении толерантности к физической нагрузке находят прямое подтверждение и в работах, посвященных применению УНКП у пациентов с long-COVID. Так, в исследовании M. Sathyamoorthy et al. [12] у пациентов после курса УНКП дистанция в 6МШТ увеличилась на $200,00 \pm 180,14$ м ($p=0,002$). В недавней работе, опубликованной в журнале COVID [13], у пациентов с long-COVID в группе УНКП также наблюдалось значительное улучшение по шкале усталости PROMIS и индексу активности Duke по сравнению с контрольной группой. Отдельные клинические наблюдения пациентов с постковидной астенией [130], также демонстрируют способность УНКП восстанавливать переносимость физических нагрузок до исходного уровня.

Помимо результатов, представленных в главе 3, был проведен отдельный анализ показателей эргоспирометрии у 30 пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями на фоне курса УНКП. По данным исследования [159] увеличилось время выполнения нагрузки ($p<0,001$) при уменьшении времени восстановления после нее ($p<0,001$). После курса УНКП также наблюдалось повышение пикового потребления кислорода ($p<0,001$), что дополняет полученные ранее результаты об увеличении толерантности к физической нагрузке по данным 6МШТ.

В отличие от других исследований, в настоящее исследование не включались пациенты с ИБС и ХСН, что позволяет сделать вывод о влиянии именно на респираторную систему.

Полученные результаты позволяют сравнить УНКП с другими современными немедикаментозными методами реабилитации пациентов с респираторной патологией, рассмотренными в обзоре литературы. В отличие от функциональной электростимуляции, которая обеспечивает локальное воздействие на периферическую мускулатуру, УНКП оказывает системное воздействие, одновременно улучшая функцию эндотелия, центральную гемодинамику и, как следствие, перфузию всех скелетных мышц, включая дыхательные. По сравнению с тренировками в условиях гипоксии, требующими высокого функционального резерва пациента, УНКП уникальна возможностью использования у тяжелых и детренированных больных, для которых активные физические нагрузки изначально невозможны. В отличие от неинвазивной вентиляции легких во время нагрузок, УНКП не требует координации усилий пациента с работой аппарата, не создает дополнительного давления в дыхательных путях и не несет рисков, связанных с инвазивностью вмешательства. Фактически, УНКП можно рассматривать как пассивную тренировку, подготавливающую пациента к последующим активным реабилитационным мероприятиям.

Следует отметить, что классическая лёгочная реабилитация, включающая аэробные и/или силовые тренировки, у пациентов с ХОБЛ в систематическом обзоре была ассоциирована со средним приростом дистанции 6МШТ на 44 м [76]. В настоящем исследовании у пациентов с ХОБЛ/БА средний прирост составил 32 м, то есть находился в диапазоне, ожидаемом от полноценных программ реабилитации, несмотря на то что УНКП является пассивной тренировкой. В работе A. Holland et al. [160] величина 25 м приводится как нижняя граница клинически значимого прироста. Следовательно, выявленное увеличение на +32 м у пациентов с ХОБЛ/БА в настоящей работе можно рассматривать не только как статистически, но и клинически значимое улучшение.

В отношении лёгочной реабилитации при интерстициальных поражениях лёгких в опубликованных исследованиях средний прирост дистанции в 6МШТ составляет порядка 40–45 м [161, 162]. В настоящем исследовании у пациентов с постковидным ИПЛ увеличение дистанции за 1 месяц наблюдения составило 22 м. Менее выраженный прирост, по-видимому, связан с различиями в характеристиках вмешательства: стандартные программы лёгочной реабилитации, как правило, имеют большую продолжительность (не менее 6–8 недель), тогда как в данном исследовании оценка проводилась уже через 1 месяц. Вместе с тем следует учитывать, что для интерстициальных заболеваний лёгких с выраженным фиброзом нижняя граница клинически значимого изменения 6МШТ составляет около 22 м [163], что позволяет рассматривать полученный прирост как клинически значимый и согласующийся с данными литературы.

Отдельного обсуждения заслуживает динамика выраженности одышки как одного из ключевых клинических симптомов, ограничивающих физическую активность пульмонологических пациентов. В исследованиях по лёгочной реабилитации при ХОБЛ [76] и интерстициальных заболеваниях лёгких [160] показано, что снижение одышки является одним из наиболее значимых эффектов реабилитационных программ, при этом уменьшение одышки коррелирует с улучшением переносимости физической нагрузки. В настоящем исследовании у пациентов как с ХОБЛ/БА, так и с постковидным ИПЛ применение УНКП сопровождалось снижением выраженности одышки по шкале Борга в среднем на 1 балл. С учётом того, что клинически значимое изменение оценивается примерно в 1 балл, полученные данные свидетельствуют не только о статистической, но и о клинической значимости эффекта.

Одним из возможных механизмов уменьшения одышки и повышения толерантности к физической нагрузке после курса УНКП может быть опосредованное влияние на патологическую активацию эргорефлекса. Такая гипотеза представляется патофизиологически обоснованной, поскольку уменьшение ишемии работающих мышц и улучшение периферической перфузии потенциально способны снижать накопление метаболитов, избыточно

активирующих эргорефлекс. Косвенно значимость данного пути подтверждается работами, в которых снижение активности эргорефлекса сопровождалось улучшением переносимости физической нагрузки [61]. Однако в настоящем исследовании эргорефлекс не оценивался, поэтому данный механизм следует рассматривать как вероятный и требующий дальнейшего изучения.

4.3. Динамика показателей комплексного исследования функции внешнего дыхания

Принципиальным отличием настоящего исследования является не только констатация факта улучшения толерантности к нагрузке, но и его патогенетическое обоснование через объективно зафиксированное улучшение функции внешнего дыхания (увеличение ОФВ₁, снижение гиперинфляции, уменьшение «воздушных ловушек» и показателя бронхиального сопротивления). В упомянутых ранее исследованиях динамика легочных объемов и скоростных показателей не оценивалась, что не позволяло сделать вывод о прямом воздействии метода на дыхательную систему.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты указывают на связь между улучшением переносимости физических нагрузок и вентиляционных параметров, что позволяет предположить, что именно респираторные нарушения в значительной степени определяют низкую толерантность к физическим нагрузкам у обследованных пациентов.

Применение курса УНКП в дополнение к ОМТ значимо улучшило скоростные и объемные параметры дыхания у пациентов с вентиляционными нарушениями различного генеза. Особое клиническое значение имеет снижение показателей ООЛ и ФОЕ, что свидетельствует об уменьшении лёгочной гиперинфляции и выраженности «воздушных ловушек». Значение полученного результата становится понятным при сопоставлении с 6МШТ и шкалой одышки Борга. Чем ниже были остаточные объемы, тем большую дистанцию проходил пациент и тем меньше была одышка при нагрузке, что подтверждает

патогенетическую роль данных нарушений в ограничении функциональных возможностей пациентов. При этом с увеличением дистанции в 6МШТ также был связан прирост ОФВ1.

По данным систематических обзоров и метаанализов, классическая лёгочная реабилитация при ХОБЛ, несмотря на улучшение переносимости физической нагрузки и качества жизни, обычно не сопровождается значимым увеличением ОФВ1 [49, 76]. В то же время в литературе подчёркивается, что при ХОБЛ ключевую роль в формировании одышки и снижении толерантности к нагрузке играет не столько степень бронхиальной обструкции, сколько выраженность гиперинфляции и «воздушных ловушек» [31]. В связи с этим, выявленная в настоящем исследовании положительная динамика ОФВ1 в сочетании с уменьшением гиперинфляции и «воздушных ловушек» представляется клинически значимой и патофизиологически обоснованной, отличая эффект УНКП от эффекта стандартной легочной реабилитации.

При интерстициальных заболеваниях лёгких, включая постковидное ИПЛ, возможности влияния реабилитационных программ на показатели функции легких также ограничены. Отмечено, что после лёгочной реабилитации прирост ФЖЕЛ, как правило, не превышает 3–6%, а изменения диффузионной способности лёгких либо минимальны, либо отсутствуют [160]. В настоящем исследовании у пациентов с постковидным ИПЛ отмечалось улучшение объёмных показателей на фоне курса УНКП без динамики показателей DLCO и VA.

4.4. Динамика показателей качества жизни

Улучшение вентиляционных параметров на фоне терапии УНКП сопровождалось положительной динамикой показателей качества жизни, которые оценивались с использованием опросника SF-36. При этом рост показателей качества жизни коррелировал с уменьшением выраженности одышки и дистанцией в 6МШТ.

В другом исследовании у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции также было отмечено уменьшение выраженности клинических симптомов (утомляемость, одышка), улучшение функциональной работоспособности и показателей, отражающих качество жизни и повседневную активность после курса УНКП [130]. Аналогичные эффекты на фоне применения УНКП описаны у пациентов с ИБС и ХСН [103, 104], причем эффект коррелирует с числом процедур.

В данной работе снижение выраженности одышки можно рассматривать как основной компонент улучшения показателей качества жизни, поскольку шкалы опросника SF-36 наиболее чувствительны к ограничениям повседневной активности и симптомам.

Сопоставление с другими методами легочной реабилитации показывает, что результаты настоящего исследования соответствуют ожидаемому профилю клинического улучшения. Согласно имеющимся публикациям по ХОБЛ, несмотря на минимальные изменения показателей спирометрии, реабилитация стабильно улучшает качество жизни [76].

Выраженность эффекта при интерстициальных заболеваниях легких во многом определяется степенью фиброзирующего процесса [160]. Поэтому в настоящем исследовании более значимое улучшение качества жизни выявлено именно у пациентов с ХОБЛ/БА, у которых часть функциональных ограничений обратима. Тогда как при ИПЛ большую роль играют стойкие структурные изменения лёгочной ткани, поэтому резерв для улучшения существенно меньше.

Поскольку для шкал опросника SF-36 клинически значимым обычно считают изменение примерно на 3–5 баллов [164], средний прирост показателей качества жизни в настоящем исследовании можно рассматривать как клинически значимый, а полученный эффект имел большое практическое значение, поскольку пациенты после курса УНКП оценивали свое физическое состояние и общее самочувствие существенно лучше, чем до начала терапии. Полученный результат позволяет рассматривать метод как обоснованное дополнение к комплексному лечению больных с тяжёлыми и среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями.

4.5. Особенности ответа на терапию усиленной наружной контрпульсацией

С учетом современных представлений, ХОБЛ/БА и постковидное ИПЛ имеют различную патогенетическую основу, поэтому вполне очевидно, что ответ на один и тот же метод воздействия реализовывался у этих пациентов по-разному.

В подгруппе пациентов с постковидным ИПЛ была зафиксирована значимая положительная динамика статических легочных объемов (ОЕЛ, ЖЕЛ) [165]. В подгруппе пациентов с ХОБЛ/БА, кроме увеличения ОЕЛ и ЖЕЛ, наблюдался статистически значимый прирост ОФВ1 и снижение сопротивления дыхательных путей (sRaw) [166]. Крайне значимым также является снижение на фоне УНКП показателей гиперинфляции и «воздушных ловушек», что подтверждается снижением ФОЕ, ООЛ и их доли в структуре ОЕЛ.

У пациентов с постковидным ИПЛ ведущим механизмом, вероятно, является уменьшение интерстициального отёка и улучшение эластичности паренхимы, что объясняет преимущественный прирост статических объемов без значимой динамики сопротивления дыхательных путей. Напротив, у пациентов с ХОБЛ/БА ключевым компонентом является снижение бронхиальной обструкции, уменьшение гиперинфляции и «воздушных ловушек».

Следует отметить, что прирост толерантности к физической нагрузке наблюдался у пациентов обеих нозологических подгрупп в основной группе.

Общей основой для выявленных разнонаправленных эффектов УНКП является улучшение системной микроциркуляции и эндотелиальной функции. Синхронизированная дистальная компрессия нижних конечностей вызывает значительное увеличение напряжения сдвига на эндотелии сосудов, что служит мощным стимулом для выработки вазодилатирующих факторов, прежде всего оксида азота, и подавления секреции вазоконстрикторного эндотелина-1 [90]. В первую очередь, это гемодинамическое воздействие реализуется на уровне сердечно-сосудистой системы, где приводит к увеличению диастолического коронарного кровотока, снижению периферического сосудистого сопротивления

(постнагрузки) и развитию коллатералей, что подтверждено рядом исследований [167].

Экстраполируя эти данные, можно предположить, что аналогичные эффекты УНКП опосредованно распространяются и на дыхательную систему. У пациентов с заболеваниями легких хроническая гипоксемия и системное воспаление инициируют эндотелиальную дисфункцию и вазоконстрикцию в легочном сосудистом русле, способствуя развитию легочной гипертензии. УНКП, оказывая системное вазодилатирующее действие, может способствовать модуляции тонуса легочных артериол. Это, в свою очередь, потенциально ведет к снижению давления в легочной артерии, уменьшению постнагрузки на правый желудочек и улучшению перфузии слабовентилируемых пространств – альвеолярных и бронхиолярных. Уменьшение интерстициального отека и улучшение эластичности легочной ткани обуславливают увеличение ОЕЛ и ЖЕЛ. При этом улучшение микроциркуляции бронхов и снижение отека стенки дыхательных путей могут способствовать уменьшению её толщины и, как следствие, снижению бронхиального сопротивления (sRaw), что объясняет зафиксированный в нашем исследовании прирост ОФВ1.

Вторым ключевым механизмом, объясняющим полученные результаты, является положительное влияние УНКП на скелетную мускулатуру – общий патологический механизм для ХСН, ХОБЛ и последствий COVID-19 [168, 169]. Этот «периферический» эффект находит подтверждение и в неврологических исследованиях, где УНКП способствовала восстановлению двигательных функций после инсульта [116]. Работа Melin M. et al. (2018) [132] продемонстрировала, что применение УНКП было ассоциировано с повышением функциональной способности и сопряжено с изменением экспрессии генов в скелетных мышцах. Анализ выявил активацию генетических путей, регулируемых факторами роста (FGF-2, IGF-1), хотя общая транскрипционная реакция была умеренной и не повторяла эффекта физических упражнений. В связи с этим, можно предположить, что на фоне УНКП повышается кровоснабжение мышечной ткани и ее метаболизм, за счет чего диафрагма и другие дыхательные мышцы становятся более

подвижными, что может объяснять прирост таких параметров, как ОЕЛ и ЖЕЛ (эффект периферической тренировки) [170], а также способствует более полному выдоху и снижению ООЛ.

Одним из важных показателей терапевтических границ данного метода является диффузионная способность легких, которая, во многом, определяется состоянием альвеолярно-капиллярной мембраны. Отсутствие значимой динамики DLCO свидетельствует о том, что курс УНКП не приводит к обратному развитию фиброза или восстановлению альвеол при эмфиземе. В то же время полученные результаты показывают, что УНКП преимущественно влияет на функциональные компоненты вентиляционных нарушений – механику дыхания и функцию дыхательной мускулатуры.

Закономерным в этой связи представляется более выраженный эффект у пациентов со среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями. В результате длительного течения основного заболевания у пациентов с тяжёлыми вентиляционными нарушениями преобладают необратимые структурные изменения. Соответственно, в условиях доминирования морфологического субстрата заболевания (фиброз, эмфизема и другие стойкие повреждения) улучшение перфузии дает ограниченный клинический эффект. В то же время, у пациентов со среднетяжелыми вентиляционными нарушениями сохраняется достаточный резерв для функционального улучшения. Это подчеркивает важность раннего включения УНКП в алгоритмы ведения данной категории пациентов.

В отношении обструктивных и смешанных вентиляционных нарушений эффект УНКП был более выражен, чем при рестриктивном типе. Этот факт также свидетельствует в пользу предполагаемого основного механизма действия УНКП – снижение гиперинфляции и «воздушных ловушек», которые характерны именно для обструктивного и смешанного типов вентиляционных нарушений.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что добавление УНКП к ОМТ приводит к статистически значимому и клинически выраженному улучшению состояния пациентов с респираторной патологией. Эффект проявляется

в уменьшении бронхиальной обструкции и гиперинфляции, увеличении ОЕЛ, повышении толерантности к физической нагрузке, снижении одышки и улучшении качества жизни. При этом выявлены особенности ответа на терапию в зависимости от основного респираторного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые была показана эффективность метода УНКП у пациентов с вентиляционными нарушениями различного генеза: вследствие постковидного ИПЛ и на фоне ХОБЛ, БА с фиксированной обструкцией и их сочетания. Полученные результаты демонстрируют положительный эффект УНКП на толерантность к физической нагрузке, ключевые параметры респираторной функции и качество жизни у пациентов с вентиляционными нарушениями, в связи с чем можно рассматривать данный метод как перспективное направление немедикаментозного лечения в пульмонологии.

Проведенный анализ выявил статистически значимую положительную динамику в группе, получавшей в дополнение к ОМТ курс УНКП, при отсутствии таковой в группе сравнения, находящейся только на ОМТ, при этом терапия была сопоставимой и постоянной в обеих группах. Это позволяет утверждать, что изменения, наблюдаемые в основной группе, связаны именно с применением УНКП, а не с естественным течением заболевания или эффектом стандартной терапии.

Важным результатом для обеих нозологических подгрупп в основной группе стало значимое улучшение толерантности к физической нагрузке и снижение субъективного ощущения одышки. Это подчеркивает не только статистическую, но и клиническую значимость полученных результатов.

Кроме того, были выявлены особенности ответа на терапию УНКП в зависимости от нозологии. Так, в подгруппе пациентов с постковидным ИПЛ после курса УНКП отмечалось увеличение ОЕЛ и ЖЕЛ, что может свидетельствовать об уменьшении рестриктивного компонента и некотором расширении функционального резерва легких, что вероятно, связано с уменьшением интерстициального отёка, улучшением растяжимости лёгочной ткани и, как результат, более благоприятными условиями для ее функционирования.

У пациентов с ХОБЛ/БА основная динамика была иной и выражалась, прежде всего, в значимом приросте ОФВ1, что свидетельствует об уменьшении

бронхиальной обструкции, значимом снижении удельного сопротивления дыхательных путей (sRaw) и показателей ООЛ и ФОЕ. Совокупность этих изменений имеет особое практическое значение, поскольку гиперинфляция и «воздушные ловушки» являются одним из ведущих патогенетических механизмов одышки и ограничения физической нагрузки у этой категории пациентов [31].

Таким образом, эффект УНКП, вероятно, реализуется через комплексное воздействие на различные звенья патогенетического механизма формирования вентиляционных нарушений, а именно гемодинамический, сосудистый и тканевой компонент, что в результате приводит к улучшению перфузии легочной ткани и дыхательной мускулатуры, уменьшению бронхиальной обструкции и гиперинфляции, а также более экономной работе дыхательной системы в целом (Рисунок 12). Это, в свою очередь, и приводит к значимому клиническому улучшению – уменьшению одышки, повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни пациентов.



Рисунок 12 – Точки приложения УНКП у пациентов с заболеваниями легких (авторский рисунок)

Метод хорошо переносится пациентами. Досрочное прекращение участия в исследовании двумя пациентами было обусловлено не медицинскими, а личными причинами. Выявленные побочные эффекты – незначительное трение в зоне

голеностопного сустава и учащенное мочеиспускание во время и сразу после процедуры. За весь период наблюдения в обеих группах не было зарегистрировано ни одного летального случая. Также в обеих группах не отмечалось случаев госпитализаций, обусловленных обострением основного заболевания. У всех пациентов в период исследования ОМТ оставалась неизменной, коррекции доз или схемы лечения не требовалось. Следует учесть, что на частоту регистрации данных событий мог повлиять относительно короткий период наблюдения.

При интерпретации результатов следует учитывать ряд ограничений:

1. Объем выборки. Исследование является пилотным и имеет относительно небольшое количество участников, что ограничивает статистическую мощность и возможность проведения анализа по подгруппам;

2. Длительность наблюдения. Отсутствие долгосрочного наблюдения не позволяет оценить стойкость достигнутых положительных эффектов;

3. Методы оценки. Использование 6МШТ вместо кардиореспираторного нагрузочного теста, который является «золотым стандартом», может быть менее чувствительным для оценки динамики толерантности к физической нагрузке. Непрямая оценка функции дыхательных мышц (по динамике легочных объемов) требует подтверждения прямыми методами (например, измерение давления вдоха/выдоха).

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует, что УНКП является эффективным и безопасным немедикаментозным методом лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями различного генеза. Полученные данные обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований с большей выборкой и более длительным периодом наблюдения, а также в комбинации с другими методами реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Исходные клинико-демографические и клинико-функциональные характеристики пациентов с тяжёлыми и среднетяжёлыми вентиляционными нарушениями различного генеза, включённых в основную группу и группу сравнения, были сопоставимы и не имели статистически значимых различий по большинству исследуемых показателей.

2. У пациентов основной группы, получавших терапию УНКП в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, через 1 месяц отмечено статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение одышки. В подгруппе ХОБЛ/БА относительный прирост дистанции в 6-минутном шаговом тесте составил +7,87% ($p<0,001$), в подгруппе постковидного ИПЛ +4,97% ($p<0,001$); выраженность одышки по шкале Борга снизилась на -14,29% ($p<0,001$) и -22,22% ($p=0,006$) соответственно. В группе сравнения значимой динамики исследуемых показателей выявлено не было.

3. На фоне терапии УНКП в основной группе через 1 месяц, в отличие от группы сравнения, выявлена статистически значимая положительная динамика показателей функции внешнего дыхания. В подгруппе ХОБЛ/БА отмечались прирост ОФВ1 (+9,76%), ФЖЕЛ (+3,45%), ЖЕЛ (+3,16%) и ОЕЛ (+2,80%) на фоне снижения бронхиального сопротивления $sRaw$ (-10,11%), а также показателей гиперинфляции и «воздушных ловушек» (ФОЕ -15,15%; ООЛ -11,11%; ООЛ/ОЕЛ -13,95%), все $p<0,001$. В подгруппе постковидного ИПЛ доминировало увеличение статических легочных объемов (ОЕЛ +10,71%, $p=0,019$; ЖЕЛ +14,58%, $p<0,001$; ФЖЕЛ +8,93%, $p<0,001$). При этом показатели диффузионной способности легких значимо не изменились в обеих подгруппах.

4. У пациентов основной группы через 1 месяц имело место значимое улучшение показателей качества жизни. В подгруппе ХОБЛ/БА прирост показателей общего здоровья составил +8,11%, физического функционирования +8,00% по SF-36; все $p<0,001$. В подгруппе постковидного ИПЛ значимо увеличился показатель физического функционирования (+6,35%, $p<0,001$), тогда

как показатель общего здоровья существенно не изменился. В группе сравнения статистически значимого улучшения качества жизни не отмечено.

5. Выявлены особенности ответа на терапию УНКП: у пациентов с ХОБЛ и БА ключевым эффектом является уменьшение бронхиальной обструкции, гиперинфляции и «воздушных ловушек», тогда как у пациентов с постковидным ИПЛ доминирует положительная динамика в виде увеличения ОЕЛ и ЖЕЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод усиленной наружной контрпульсации следует включать в комплексные программы немедикаментозного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, постковидным интерстициальным поражением легких. Для повышения эффективности лечения рекомендуется раннее назначение усиленной наружной контрпульсации до развития необратимых структурных изменений (фиброзных изменений и эмфиземы).

2. Курс усиленной наружной контрпульсации целесообразно назначать пациентам, которые не могут выполнять стандартные физические тренировки из-за тяжести состояния или низкого функционального резерва. Метод может быть использован как «пассивная тренировка» для подготовки пациентов к активным реабилитационным мероприятиям.

3. Рекомендуется схема применения усиленной наружной контрпульсации: 20 процедур длительностью 1 час, проводимых 5 раз в неделю, с давлением компрессии в диапазоне 220–280 мм рт. ст., которое индивидуально подбирается исходя из переносимости и характеристик пульсовой волны.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

БА — бронхиальная астма

ИПЛ — интерстициальное поражение лёгких

КТ — компьютерная томография

6МШТ — 6-минутный шаговый тест

DLCO — диффузионная способность лёгких

DLCO/VA — диффузионная способность лёгких, скорректированная на альвеолярный объём

ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких

sRaw — сопротивление дыхательных путей

VA — альвеолярный объём

ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких

ИМТ — индекс массы тела

ООЛ — остаточный объём лёгких

ООЛ/ОЕЛ — отношение остаточного объёма к общей ёмкости лёгких

ОЕЛ — общая ёмкость лёгких

ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1 секунду

ОФВ1/ФЖЕЛ — отношение объёма форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной ёмкости лёгких

ОЗ — показатель общего здоровья по опроснику SF-36

p — уровень статистической значимости

ρ — коэффициент корреляции Спирмена

СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии

SF-36 — опросник оценки качества жизни

ФОЕ — функциональная остаточная ёмкость лёгких

ФОЕ/ОЕЛ — отношение функциональной остаточной ёмкости легких к общей ёмкости лёгких

ФФ — показатель физического функционирования по опроснику SF-36

ЭКГ — электрокардиограмма

УНКП — усиленная наружная контрпульсация

ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЕССС93 — Европейское объединение угля и стали 1993 года

СО — монооксид углерода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Somayaji, R. Just breathe: a review of sex and gender in chronic lung disease / R. Somayaji, J. D. Chalmers // *European Respiratory Review*. – 2022. – Vol. 31. – №. 163. – P. 210111.
2. Urban air pollution and chronic respiratory diseases in adults: insights from a cross-sectional study / M. M. Alyami, F. H. Balharith, S. K. Ravi [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2025. – Vol. 13. – P. 1507882.
3. Safety of the 6-minute walk test in adults with severe asthma / J. M. Oliveira, P. D. Urroz Guerrero, H. Lewthwaite [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2025. – P. 108316.
4. Diaphragm dysfunction and rehabilitation strategy in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Cao, P. Li, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 872277.
5. Pathophysiology of pulmonary fibrosis in the context of COVID-19 and implications for treatment: a narrative review / S. Tran, A. Ksajikian, J. Overbey [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – №. 16. – P. 2489.
6. Factors associated with impaired quality of life three months after being diagnosed with COVID-19 / V. Rass, B. A. Ianosi, L. Zamarian [et al.] // *Quality of life research*. – 2022. – Vol. 31. – №. 5. – P. 1401-1414.
7. A pulmonary rehabilitation program reduces hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease patients: A cost-effectiveness study / M. E. Toubes-Navarro, F. Gude-Sampedro, J. M. Álvarez-Dobaño [et al.] // *Annals of Thoracic Medicine*. – 2023. – Vol. 18. – №. 4. – P. 190-198.
8. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during Enhanced External Counterpulsation in patients with coronary heart disease / L. Xu, X. Chen, M. Cui [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – №. 3. – P. e0230144.
9. Does enhanced external counterpulsation (EECP) significantly affect myocardial perfusion? A systematic review & meta-analysis / X. Qin, Y. Deng, D. Wu [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – №. 4. – P. e0151822.

10. Lin, S. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019) / S. Lin, W. Xiao-Ming, W. Gui-Fu // *Aging Medicine*. – 2020. – Vol. 3. – №. 1. – P. 19-27.
11. Enhanced external counterpulsation efficacy on exercise endurance in COPD patients and healthy subjects: a pilot randomized clinical trial / M. Zhao, Y. Huang, L. Li [et al.] // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. – 2020. – P. 25-31.
12. Enhanced external counterpulsation for management of symptoms associated with long COVID / M. Sathyamoorthy, M. Verduzco-Gutierrez, S. Varanasi [et al.] // *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. – 2022. – Vol. 13. – P. 100105.
13. Enhanced external counterpulsation improves cognitive function of persons with long COVID / M. Sathyamoorthy, R. J. Sevak, J. Cabrera [et al.] // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 2024. – Vol. 103. – №. 8. – P. 734-739.
14. Heron, M. Deaths: Leading Causes for 2017 / M. Heron // *Natl Vital Stat Rep*. – 2019. – Vol. 68. - №. 6. – P. 1-77.
15. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease : official website. The GOLD Report 2024 [Electronic resource] – URL: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
16. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы / С. Н. Авдеев, И. В. Лещенко, З. Р. Айсанов [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2024. – Т. 96. – №. 3. – С. 292-297.
17. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603_3.
18. Global Initiative For Asthma : official website. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023). [Electronic resource] – URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
19. Быстрицкая, Е. В. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой / Е. В. Быстрицкая, Т. Н. Биличенко // *Пульмонология*. – 2022. – Т. 32. – №. 5. – С. 651-660.

20. Респираторная медицина : руководство : в 5 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ПульмоМедиа, 2024. – Т. 2. – 734 с.
21. Оценка социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких за 5-летний период - региональный аспект / Е. А. Орлова, А. Р. Умерова, И. П. Дорфман [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – №. 2. – С. 130-138.
22. Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба / И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, О. И. Карпов [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2020. – №. 3. – С.15-26.
23. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review / R. Shah Gupta, A. Koteci, A. Morgan [et al.] // BMJ Open Respiratory Research. – 2023. – Vol. 10. – №. 1. – P. e001291.
24. Куприянов, С. В. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию / С. В. Куприянов, Ю. В. Семенова, Л. М. Семенова // Acta medica Eurasica. – 2021. – №. 3. – С. 48-59.
25. CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China / X. Li, W. Zeng, X. Li [et al.] // Journal of translational medicine. – 2020. – Vol. 18. – №. 1. – P. 154.
26. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge / J. Wei, H. Yang, P. Lei [et al.] // Journal of X-ray Science and Technology. – 2020. – Vol. 28. – №. 3. – P. 383-389.
27. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China / Q. Hu, H. Guan, Z. Sun [et al.] // European journal of radiology. – 2020. – Vol. 128. – P. 109017.
28. Долгосрочное исследование динамики респираторной функции, физической выносливости и качества жизни у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме / Г. Б. Абдуллаева, С. Н. Авдеев, М. В. Кожевникова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. – №. 9. – С. 109-117.
29. Pandey, K. C. Role of proteases in chronic obstructive pulmonary disease / K. C. Pandey, S. De, P. K. Mishra // Frontiers in pharmacology. – 2017. – Vol. 8. – P. 512.

30. Черняк, Б. А. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля / Б. А. Черняк, Ф. И. Петровский // Практическая пульмонология. – 2008. – №. 1.
31. Авдеев, С. Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С. Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2006. – №. 2.
32. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018 / A. Olschewski, E. M. Berghausen, C. A. Eichstaedt [et al.] // International journal of cardiology. – 2018. – Vol. 272. – P. 4-10.
33. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study / F. Garcia-Rio, M. Miravittles, J. B. Soriano [et al.] // Respiratory research. – 2010. – Vol. 11. – №. 1. – P. 63.
34. Muscle dysfunction in patients with lung diseases. A growing epidemic / E. Barreiro, J. I. Sznajder, G. A. Nader [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – Vol. 191. – №. 6. – P. 616-619.
35. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3.
36. Шостак, Н. А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, А. А. Кондрашов // Клиницист. – 2017. – Т. 11. – №. 3-4. – С. 10-16.
37. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery / Y. M. Zhao, Y. M. Shang, W. B. Song [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 25. – P. 100463
38. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 / E. Pairo-Castineira, S. Clohisey, L. Klaric [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 591. – №. 7848. – P. 92-98.
39. Shared genetic etiology between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19 severity / J. Fadista, L. M. Kraven, J. Karjalainen [et al.] // EBioMedicine. – 2021. – Vol. 65. – P. 103277
40. Чучалин, А. Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19 / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №. 11. – С. 1333-1339.

41. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. C. Sessa // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33. – №. 7. – P. 829-837.
42. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / J. D. Maclay, D. A. McAllister, N. L. Mills [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2009. – Vol. 180. – №. 6. – P. 513-520.
43. P167 Endothelial dysfunction and arterial stiffness in people with asthma: a systematic review of the evidence and meta-analysis / M. Marquette, D. Sethi, P. Calder [et al.] // *Thorax*. – 2023. – Vol. 78. – №. Suppl 4. – P. A209-A210.
44. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods / M. P. Theodorakopoulou, M. E. Alexandrou, D. R. Bakaloudi [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2021. – Vol. 7. – №. 2. – P. 00983-2020
45. Endothelial function in patients with COPD: an updated systematic review of studies using flow-mediated dilatation / A. W. Vaes, P. De Boever, F. M. E. Franssen [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2023. – Vol. 17. – №. 1. – P. 53-69.
46. Addressing oxidative stress and endothelial dysfunction in chronic respiratory diseases: the role of exercise and multidisciplinary rehabilitation / P. Ambrosino, M. Nolano, C. Candia [et al.] // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13. – №. 12. – P. 1543.
47. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / E. Z. Kabbach, A. D. Heubel, C. da Luz Goulart [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 461.
48. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – №. 2. – P. 120-128.
49. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation / M. A. Spruit, S. J. Singh, C. Garvey [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2013. – Vol. 188. – №. 8. – P. e13-e64.
50. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives / H. R. Gosker, E. F.

- Wouters, G. J. van der Vusse // *The American journal of clinical nutrition*. – 2000. – Vol. 71. – №. 5. – P. 1033-1047.
51. Ottenheijm, C. A. C. Diaphragm adaptations in patients with COPD / C. A. C. Ottenheijm, L. M. A. Heunks, R. P. N. Dekhuijzen // *Respiratory research*. – 2008. – Vol. 9. – №. 1. – P. 12.
52. Mitochondrial dysfunction: roles in skeletal muscle atrophy / X. Chen, Y. Ji, R. Liu [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2023. – Vol. 21. – №. 1. – P. 503.
53. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. G. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 21. – P. 347-360
54. Microcirculatory changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension / С. Е. Глова, Л. А. Хаишева, И. В. Разумовский [и др.] // *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. – 2022. – Vol. 3. – №. 1. – P. 34-41.
55. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: miRNAs, myokines and exercise / M. Maniscalco, S. Fuschillo, P. Ambrosino [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2026. – P. 00887-2025.
56. Jaitovich, A. Impaired regenerative capacity contributes to skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / A. Jaitovich // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2022. – Vol. 323. – №. 4. – P. C974-C989.
57. Lower-Limb Muscle Impairments in Patients with COPD: An Overview of the Past Decade / B. Brauwers, M. A. Spruit, F. M. E. Franssen [et al.] // *Cells*. – 2026. – Vol. 15. – №. 3. – P. 220.
58. Jaitovich, A. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What we know and can do for our patients / A. Jaitovich, E. Barreiro // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – Vol. 198. – №. 2. – P. 175-186.
59. Bruce, R. M. Ventilatory responses to muscle metaboreflex activation in chronic obstructive pulmonary disease / R. M. Bruce, A. Turner, M. J. White // *The Journal of physiology*. – 2016. – Vol. 594. – №. 20. – P. 6025-6035.

60. Altered locomotor muscle metaboreflex control of ventilation in patients with COPD / L. C. Aranda, I. C. Ribeiro, T. O. Freitas [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2024. – Vol. 136. – №. 2. – P. 385-398.
61. Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации / Т. А. Лелявина, М. Ю. Ситникова, В. Л. Галенко [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27. – №. 6. – С. 86-92.
62. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? / C. Fermoselle, R. Rabinovich, P. Ausín [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 40. – №. 4. – P. 851-862.
63. Sarcopenia index as a predictor of clinical outcomes among older adult patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study / X. Zhao, R. Su, R. Hu [et al.] // *BMC geriatrics*. – 2023. – Vol. 23. – №. 1. – P. 89.
64. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study / J. Vestbo, E. Prescott, T. Almdal [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2006. – Vol. 173. – №. 1. – P. 79-83.
65. Bedside assessment of quadriceps muscle by ultrasound after admission for acute exacerbations of chronic respiratory disease / N. J. Greening, T. C. Harvey-Dunstan, E. J. Chaplin [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – Vol. 192. – №. 7. – P. 810-816.
66. Yohannes, A. M. Depression and anxiety in patients with COPD / A. M. Yohannes, G. S. Alexopoulos // *European respiratory review*. – 2014. – Vol. 23. – №. 133. – P. 345-349.
67. Поражение мышечной системы при COVID-19 / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, И. О. Кудайбергенова [и др.] // *Архивъ внутренней медицины*. – 2021. – Т. 11. – №. 2. – С. 146-153.
68. Морфологические аспекты дисфункции диафрагмы при COVID-19-ассоциированной пневмонии / А. Ю. Яковлев, А. А. Певнев, В. О. Никольский [и др.] // *Архив патологии*. – 2023. – Т. 85. – №. 3. – С. 19-22.

69. Сергеева, В.А. Саркопения, ассоциированная с COVID-19 / В. А. Сергеева, Т. Е. Липатова // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – №. 11. – С. 105-112.
70. Передельская, М. Ю. Генно-инженерные биологические препараты при тяжелой бронхиальной астме – новая эра в лечении заболевания / М. Ю. Передельская, Н. М. Ненашева, Ю. А. Передельский // Астма и аллергия. – 2023. – №. 1. – С. 3-9.
71. Синопальников, А. И. Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких / А. И. Синопальников, А. Г. Романовских, Ю. Г. Белоцерковская // Медицинский совет. – 2018. – №. 15. – С. 28-37.
72. Шостак, Н. А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, А. А. Кондрашов // Клиницист. – 2017. – Т. 11. – №. 3-4. – С. 10-16.
73. Мещерякова, Н. Н. Влияние тренировки дыхательной мускулатуры на течение хронической обструктивной болезни легких / Н. Н. Мещерякова // Практическая пульмонология. – 2024. – №. 1. – С. 11-14.
74. Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline / C. L. Rochester, J. A. Alison, B. Carlin [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2023. – Vol. 208. – №. 4. – P. e7-e26.
75. Exercise therapy for functional capacity in chronic diseases: an overview of meta-analyses of randomised controlled trials / T. Pasanen, S. Tolvanen, A. Heinonen [et al.] // British Journal of Sports Medicine. – 2017. – Vol. 51. – №. 20. – P. 1459-1465.
76. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease / B. McCarthy, D. Casey, D. Devane [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 1996. – Vol. 2015. – №. 4. – P. CD003793.
77. Regular exercise improves asthma control in adults: A randomized controlled trial / J. J. K. Jaakkola, S. A. M. Aalto, S. Hernberg [et al.] // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9. – №. 1. – P. 12088.

78. Pulmonary rehabilitation for post-COVID-19 / J. Aljazeera, R. Almusally, Y. Wert [et al.] // Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. – 2023. – Vol. 43. – №. 6. – P. 438-443.
79. Современные данные о возможностях улучшения переносимости физической нагрузки и значении физической активности у больных с хронической обструктивной болезнью легких / З. Р. Айсанов, Ю. Г. Белоцерковская, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 207-215.
80. Vivodtzev, I. Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. Vivodtzev, Y. Lacasse, F. Maltais // Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. – 2008. – Vol. 28. – №. 2. – P. 79-91.
81. Burtscher, M. Effects of Intermittent Hypoxic Training on Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Burtscher // Intermittent Hypoxia and Human Diseases. – London : Springer London, 2012. – P. 127-134.
82. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease / C. Menadue, A. J. Piper, A. J. Van 't Hul [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – №. 5. – P. CD007714
83. Effect of counterpulsation upon the myocardial oxygen consumption and heart work / H. S. Soroff, W. C. Birtwell, H. J. Levine [et al.] // Surgical forum. – 1962. – Vol. 13. – P.174–176.
84. Gonzalez, L. S. Intraaortic balloon pump counterpulsation, part I: history, technical aspects, physiologic effects, contraindications, medical applications/outcomes / L. S. Gonzalez, M. A. Chaney // Anesthesia & analgesia. – 2020. – Vol. 131. – №. 3. – P. 776-791.
85. Studies on external counterpulsation as a potential measure for acute left heart failure / C. Dennis, J. R. Moreno, D. P. Hall [et al.] // Transactions - American Society for Artificial Internal Organs. – 1963. – Vol. 9. – № 1. – P. 186–191.
86. Метод усиленной наружной контрпульсации в клинической практике / Н. А. Николаева, А. С. Лишута, О. О. Воронкова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – Т. 14. – №. 5 (79). – С. 339-351.

87. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике / З. А. Мамиева, А. С. Лишута, Ю. Н. Беленков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №. 2. – С. 238-247.
88. Бокерия, Л. А. Наружная контрпульсация в лечении больных ишемической болезнью сердца: от механизмов действия до клинических результатов / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, У. А. Полякова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – №. 2. – С. 47-54.
89. Влияние наружной контрпульсации на вазорегулирующую и атромбогенную функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией напряжения / В. В. Рябов, М. А. Антипова, Н. В. Юдина [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2013. – Т. 28. – №. 1. – С. 11-17.
90. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels / M. Akhtar, G. F. Wu, Z. M. Du [et al.] // The American journal of cardiology. – 2006. – Vol. 98. – №. 1. – P. 28-30.
91. Altered shear stress on endothelial cells leads to remodeling of extracellular matrix and induction of angiogenesis / T. A. Russo, A. M. Banuth, H. B. Nader [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15. – №. 11. – P. e0241040.
92. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 6S. – С. 8-158.
93. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 11. – С. 201-250.
94. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes: developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas [et al.] // European heart journal. – 2024. – Vol. 45. – №. 36. – P. 3415-3537.

95. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, А. В. Панов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №. 9. – С. 166-229.
96. КонсультантПлюс : сайт. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 28 апреля 2021 г. №410н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_384782/ (дата обращения 25.07.2025).
97. КонсультантПлюс : сайт. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1554н (ред. от 20.04.2022) «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145585/ (дата обращения 25.04.2024).
98. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes / R. R. Arora, T. M. Chou, D. Jain [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1999. – Vol. 33. – № 7. – P. 1833–1840.
99. Enhanced external counterpulsation effectiveness on clinical parameters in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients / V. Singh, G. Kumari, B. Chhajer [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2018. – Vol. 11. – №. 7. – P. 151-157.
100. Effect of enhanced external counter pulsation treatment on aortic blood pressure, arterial stiffness and ejection fraction in patients with coronary artery disease / R. Subramanian, S. Nayar, C. Meyyappan [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. – 2016. – Vol. 10. – №. 10. – P. OC30.
101. Effects of enhanced external counterpulsation on heart rate recovery in patients with coronary artery disease/ A. Sardari, S. K. Hosseini, A. Bozorgi [et al.] // The Journal of Tehran University Heart Center. – 2018. – Vol. 13. – №. 1. – P. 13.

102. Wu, E. Enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris: a pilot study with six months follow-up regarding physical capacity and health-related quality of life / E. Wu, J. Mårtensson, A. Broström // *European journal of cardiovascular nursing*. – 2013. – Vol. 12. – №. 5. – P. 437-445.
103. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL / А. С. Лишута, О. А. Слепова, Н. С. Николаева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – №. 6. – С. 116-123.
104. Исследование EXCEL: длительное наблюдение эффективности медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Ю. Н. Беленков, А. С. Лишута, О. А. Слепова, Н. А. Николаева [и др.] // *Кардиология*. – 2024. – Т. 64. – №. 1. – С. 14-24.
105. The efficacy and safety of enhanced external counterpulsation in patients with peripheral arterial disease / B. V. Thakkar, A. T. Hirsch, D. Satran [et al.] // *Vascular Medicine*. – 2010. – Vol. 15. – №. 1. – P. 15-20.
106. Бадтиева, В. А. Применение метода усиленной наружной контрпульсации в лечении и реабилитации пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / В. А. Бадтиева, Д. Н. Ворошилова, Н. В. Сичинава // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2019. – Т. 96. – №. 4. – С. 5-11.
107. External counterpulsation attenuates hypertensive vascular injury through enhancing the function of endothelial progenitor cells / J. Liang, J. Shi, W. Wei [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 590585.
108. Беленков, Ю. Н. Применение метода усиленной наружной контрпульсации в медицинской практике / Ю. Н. Беленков // В сб. «Усиленная наружная контрпульсация». – 2005. – Т. 2. – С. 3-4.
109. Enhanced external counterpulsation (EECP) improves biomarkers of glycemic control in patients with non-insulin-dependent type II diabetes mellitus for up to 3 months

following treatment / P. D. Sardina, J. S. Martin, J. C. Avery [et al.] // *Acta diabetologica*. – 2016. – Vol. 53. – №. 5. – P. 745-752.

110. Enhanced external counterpulsation (EECP) improves biomarkers of glycemic control in patients with non-insulin-dependent type II diabetes mellitus for up to 3 months following treatment / P. D. Sardina, J. S. Martin, W. K. Dzieza [et al.] // *Acta diabetologica*. – 2016. – Vol. 53. – №. 5. – P. 753-760.

111. Влияние усиленной наружной контрпульсации на состояние сосудистого русла, показатели гликемического контроля и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / О. А. Слепова, А. С. Лишута, Е. Ю. Васильцова [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2022. – Т. 18. – №. 3. – С. 274-281.

112. Li, H. L. Effects of external counterpulsation combined with laser photocoagulation for treatment of non-proliferative diabetic retinopathy / H. L. Li, J. W. Zhou, W. Zuo // *International Eye Science*. – 2016. – P. 2082-2084.

113. Effects of enhanced extracorporeal counterpulsation on early renal injury in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy / C. T. Liu, X. J. Wang, X. Li [et al.] // *Chin J Clin Res*. – 2017. – Vol. 30. – №. 3. – P. 342-344.

114. Duan, H. Y. Clinical efficacy analysis of enhanced external counterpulsation in the treatment of diabetic nephropathy / H. Y. Duan // *Jf Youjiang Med Univ Nationalities*. – 2015. – Vol. 3. – P. 384-386.

115. Усиленная наружная контрпульсация — метод неинвазивного вспомогательного кровообращения в комплексном восстановительном лечении пациентов после ишемического инсульта (обзор) / М. А. Энеева, Е. В. Костенко, А. Н. Разумов [и др.] // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2015. – Т. 92. – №. 3. – С. 45-52.

116. External counterpulsation enhances neuroplasticity to promote stroke recovery / J. Y. Liu, L. Xiong, C. M. Stinear [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2019. – Vol. 90. – №. 3. – P. 361-363.

117. Treatment with enhanced external counterpulsation improves cognitive functions in chronic heart failure patients / G. Kozdağ, P. Işeri, G. Gökçe [et al.] // *Archives of the*

Turkish Society of Cardiology/Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. – 2013. – Vol. 41. – №. 5. – P. 418-428

118. Zhou, Q. Observation of 33 cases of Parkinson's disease treated with external counterpulsation / Q. Zhou // J Luzhou Med Coll. – 2004. – Vol. 27. – №. 1. – P. 56-57.

119. Gottlieb, S. S. Enhanced external counterpulsation: what can we learn from the treatment of neurasthenia? / S. S. Gottlieb, I. L. Piña // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48. – №. 6. – P. 1206-1207.

120. Clinical study in patients with ocular ischemic diseases treated with enhanced external counterpulsation combined with drugs / Y. Yang, H. Zhang, Y. Yan [et al.] // Molecular Medicine Reports. – 2013. – Vol. 7. – №. 6. – P. 1845-1849.

121. Effect of enhanced extracorporeal counterpulsation in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / W. Zhu, R. Liao, Y. Chen [et al.] // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2015. – Vol. 253. – №. 1. – P. 127-133.

122. Die pneumatische externe Gegenpulsation (PECP): Neue Behandlungsmöglichkeit bei therapierefraktären Innenohrstörungen? / C. Offergeld, D. Werner, M. Schneider [et al.] // Laryngo-Rhino-Otologie. – 2000. – Vol. 79. – №. 09. – P. 503-509.

123. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction / S. E. Froschermaier, D. Werner, S. Leike [et al.] // Urologia internationalis. – 1999. – Vol. 61. – №. 3. – P. 168-171.

124. Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina patients with erectile dysfunction / W. E. Lawson, J. C. Hui, E. D. Kennard [et al.] // International journal of clinical practice. – 2007. – Vol. 61. – №. 5. – P. 757-762.

125. Применение вспомогательных технологий в лечении пациентов с системной склеродермией: серия клинических случаев / Е. А. Смелянцева, О. А. Слепова, Н. А. Николаева [и др.] // Современная ревматология. – 2025. – Т. 19. – №. 4. – С. 66-71.

126. Enhanced External Counterpulsation and Short-Term Recovery From High-Intensity Interval Training / P. L. Valenzuela, G. Sánchez-Martínez, E. Torrontegi [et al.] // Int J Sports Physiol Perform. – 2018. – Vol. 13. – №. 8. – P. 1100-1106.

127. Effect of external counterpulsation on running performance and perceived recovery / S. Russell, A. G. Evans, D. G. Jenkins [et al.] // International Journal of Sports Physiology and Performance. – 2020. – Vol. 15. – №. 7. – P. 920-926.
128. Effects of External Counterpulsation on Performance and Recovery After Exertion / S. Tally, M. Kado-Walton, N. Hillery [et al.] // American Journal of Sports Science. – 2022. – Vol. 10. – №. 4. – P. 84-91.
129. Clinical effects of the enhanced external counterpulsation therapy in patients with ischemic chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / I. Shashenkov, S. Babak, S. Gabrusenko [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23. – P. 141-141.
130. Enhanced external counterpulsation as a novel treatment for post-acute COVID-19 sequelae / J. K. Dayrit, M. Verduzco-Gutierrez, A. Teal // Cureus. – 2021. – Vol. 13. – №. 4. – P. e14358.
131. Muscle dysfunction in patients with lung diseases. A growing epidemic / E. Barreiro, J. I. Sznajder, G. A. Nader [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – Vol. 191. – №. 6. – P. 616-619.
132. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure / M. Melin, A. Montelius, L. Ryden [et al.] // Clinical Physiology and Functional Imaging. – 2018. – Vol. 38. – №. 1. – P. 118-127.
133. The effects of enhanced external counter-pulsation on post-acute sequelae of COVID-19: A narrative review / J. Huang, Y. Fan, Y. Wang [et al.] // Open Medicine. – 2025. – Vol. 20. – №. 1. – P. 20241067.
134. Shah, S. A. Role of enhanced external counterpulsation in long COVID / S. A. Shah, Q. Phan, J. A. Radel // Open Medicine. – 2025. – Vol. 20. – №. 1. – P. 20251216.
135. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // European respiratory journal. – 2005. – Vol. 26. – №. 5. – P. 948-968.
136. Спирометрия : методические рекомендации / М. Ю.Каменева, А. В. Черняк, З. Р. Айсанов, Ю. М. Перельман [и др.]. – Москва, 2023. – 64 с.

137. Савушкина, О. И. Теоретические, методические и клинические аспекты исследования диффузионной способности легких / О. И. Савушкина, Г. В. Неклюдова, А. В. Черняк // Бюл. физ. и пат. дых. – 2016. – №. 59.
138. Российская Федерация. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. ГОСТ Р ИСО 26782-2016 : [утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 июля 2016 г. № 862-ст]. – Москва : Стандартинформ, 2016. – 18 с. – Текст : непосредственный.
139. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 200. – №. 8. – P. e70-e88.
140. Standardisation of the measurement of lung volumes / J. Wanger, J. L. Clausen, A. Coates [et al.] // European respiratory journal. – 2005. – Vol. 26. – №. 3. – P. 511-522.
141. Бодиплетизмография: методическое руководство. Российское респираторное общество. Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики / А. В. Черняк, М. И. Чушкин, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2025. – Т. 35. – №. 3. – С. 299-330.
142. Савушкина, О. И. Теоретические, методические и клинические аспекты исследования диффузионной способности легких / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Бюл. физ. и пат. дых. – 2016. – №. 60.
143. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung / N. Macintyre, R. O. Crapo, G. Viegi [et al.] // European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 26. – №. 4. – P. 720-735.
144. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 1-я) / Авторские коллегии Европейского респираторного общества, Американского торакального общества // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 149-158.

145. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-я) / Авторские коллегии Европейского респираторного общества, Американского торакального общества // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – №. 3. – С. 269-291.
146. Бубнова, М. Г. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации / М. Г. Бубнова, А. Л. Персиянова-Дуброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 102-111.
147. Чикина, С. Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями / С. Ю. Чикина // Практическая пульмонология. – 2015. – №. 4. – С. 34-38.
148. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. – Москва : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с. – ISBN 978-5-373-01011-5.
149. Сенкевич, Н.Ю. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (Астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) / Н. Ю. Сенкевич, А. С. Белевский, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1997. – №. 3. – С. 18-22.
150. Психологические тесты онлайн : сайт. Опросник качества жизни SF-36. [Электронный ресурс]. – URL: <https://psytests.org/diag/sf36-run.html?ysclid=me8ncavpm8983759879>.
151. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) : офиц. сайт. Болезни почек и мочевыводящих путей. Методические рекомендации для терапевтов. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Шутов_МР%20ХБП%20для%20терапевтов.pdf
152. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Артериальная гипертензия: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62_3.

153. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2022. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2.
154. O'Donnell, D.E. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice / D. E. O'Donnell, K. A. Webb, J. A. Neder // COPD Research and Practice. – 2015. – Vol. 1. – №. 1. – P. 4.
155. Risk factors associated with post- COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.] // JAMA internal medicine. – 2023. – Vol. 183. – №. 6. – P. 566-580.
156. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection / Y. Chen, C. Ding, L. Yu [et al.] // BMC medicine. – 2021. – Vol. 19. – №. 1. – P. 191.
157. Lee, J. H. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. H. Lee, J. J. Yim, J. Park // Respiratory research. – 2022. – Vol. 23. – №. 1. – P. 233.
158. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19 / X. Han, Y. Fan, O. Alwalid [et al.] // Radiology. – 2021. – Vol. 301. – №. 3. – P. E438-E440.
159. Усиленная наружная контрпульсация как средство немедикаментозного лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями / Н. А. Николаева, Ю. Н. Беленков, А. С. Лишута [и др.] // Терапия. – 2023. – Т. 9. – № 6. – С. 8-14.
160. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. E. Holland, C. J. Hill, T. Rasekaba [et al.] // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2010. – Vol. 91. – №. 2. – P. 221-225.
161. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease / L. Dowman, C. J. Hill, A. May [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2021. – №. 2.
162. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease, including coronavirus diseases: a systematic review and meta-analysis / S. Reina-Gutiérrez, A.

Torres-Costoso, V. Martínez-Vizcaíno [et al.] // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2021. – Vol. 102. – №. 10. – P. 1989-1997.e3.

163. Brown, A. W. The value and application of the 6-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis / A. W. Brown, S. D. Nathan // Annals of the American Thoracic Society. – 2018. – Vol. 15. – №. 1. – P. 3-10.

164. Clinically important changes in health-related quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: an expert consensus panel report / K. W. Wyrwich, S. D. Fihn, W. M. Tierney [et al.] // Journal of general internal medicine. – 2003. – Vol. 18. – №. 3. – P. 196-202.

165. Эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой: пилотное исследование / Н. А. Николаева, О. О. Воронкова, М. В. Кожевникова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2025. – Т. 28. – № 12. – С. 89-96.

166. Эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов с интерстициальным поражением легких и вентиляционными нарушениями после COVID-19 / Н. А. Николаева, О. О. Воронкова, М. В. Кожевникова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18. – № 6. – С. 64-71.

167. Safety and effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) in refractory angina patients: A systematic reviews and meta-analysis / S. M. Rayegani, S. Heidari, M. Maleki [et al.] // Journal of cardiovascular and thoracic research. – 2021. – Vol. 13. – №. 4. – P. 265.

168. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives / H. R. Gosker, E. F. Wouters, G. J. Van der Vusse [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2000. – Vol. 71. – №. 5. – P. 1033-1047.

169. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19 / M. N. Soares, M. Eggelbusch, E. Naddaf [et al.] // Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. – 2022. – Vol. 13. – №. 1. – P. 11-22.

170. Enhanced external counterpulsation: A unique treatment for the «No-Option» refractory angina patient / J. Caceres, P. Atal, R. Arora // Journal of clinical pharmacy and therapeutics. – 2021. – Vol. 46. – №. 2. – P. 295-303.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала субъективной оценки одышки по Боргу

Таблица А.1 – Шкала субъективной оценки одышки по Боргу

Баллы	Интенсивность нагрузки
0	Одышка отсутствует
0,5	Очень-очень легкая
1	Очень легкая
2	Легкая
3	Умеренная
4	Несколько тяжелая
5	Тяжелая
6	Тяжелая
7	Очень тяжелая
8	Очень тяжелая
9	Очень-очень тяжелая
10	Максимальная