



Чучалин Александр Григорьевич
академик РАМН, директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России", главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В этом году журнал "Пульмонология" празднует свой юбилей: 20 лет назад был издан его первый номер. Журнал сыграл большую объединяющую роль в организации Российского респираторного общества, в становлении НИИ пульмонологии как научного центра и в развитии этой области медицинской науки в стране. Статьи, вошедшие в новый выпуск, отражают наиболее важные направления, которые формировались в течение этого периода.

Темой передовой статьи, над которой работал большой коллектив авторов, стала пандемия гриппа А (H1N1). Посредством аутопсий в Москве и других городах России был собран уникальный материал. В работе представлены данные по поражению внутренних органов у людей, перенесших тяжелую форму этого заболевания. Его осложнениями являются острый респираторный дистресс-синдром, некардиогенный отек легких, системные воспалительные реакции, в наиболее тяжелых случаях — геморрагический шок с полиорганной недостаточностью. Новые данные патологоанатомических исследований позволят клиницистам с большей точностью проводить диагностику. Терапевтическая стратегия должна быть направлена на то, чтобы минимизировать повреждающее действие вируса гриппа на различные структуры организма.

Традиционными для журнала "Пульмонология" стали публикации клинических рекомендаций, подготовленных ведущими зарубежными научными объединениями. На этот раз вниманию читателя представлен материал рабочей группы Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного (ERS) обществ "Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров". К сожалению, в России врачи нечасто прибегают к диагностике функции внешнего дыхания. Прежде всего, это касается первичного звена здравоохранения, но и в стационарах нарушение вентиляционной функции органов дыхания, диффузионной способности легких и развитие легочной гипертензии исследуются нечасто. Группа экспертов ATS и ERS обосновывает необходимость более полной оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения и предлагает многокомпонентный показатель, включающий в себя объем форсированного выдоха за 1-ю с, выраженность одышки по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета и индекс массы тела. Данные клинические рекомендации предназначены для того, чтобы привлечь внимание врачей к оценке эффективности фармакологической терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

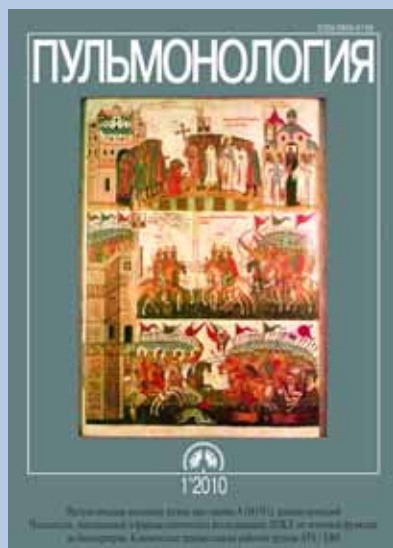
Современная практика свидетельствует о том, что чаще всего легочная патология сочетается с сердечно-сосудистыми нарушениями. Так, ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца часто являются сопутствующими заболеваниями, и их течение сопровождается поражением коронарных сосудов. Как правило, такие пациенты часто страдают безболевыми формами ишемии, переносят тяжелый инфаркт миокарда, что выявляется в связи с легочной и сердечной недостаточностью. Эту проблему исследовали *И.А.Горелик и соавт.* в статье "Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца".

Женское здоровье всегда являлось объектом самого пристального внимания, и целый ряд легочных заболеваний у женщин протекает отличным от мужчин образом. Это касается первичной легочной гипертензии, рака легкого, последствий табакокурения и, наконец, такой серьезной патологии, как ХОБЛ. Особенности эпидемиологии и течения ХОБЛ в женской популяции — тема подробного обзора *О.А.Цветковой и М.Х.Мустафиной*. В последнее время заболеваемость ХОБЛ стала значительно прогрессировать — прежде всего, в связи с распространением табакокурения. ХОБЛ у женщин отличается более тяжелым течением, раньше формируются и проявляются системные эффекты, и очень быстро развивается дыхательная недостаточность.

В разделе "Заметки из практики" рассматривается клинический случай аллергического бронхолегочного аспергиллеза в сочетании с аспергиллемой, описанный *А.В.Кулешовым и В.С.Митрофановым*. Это сложное заболевание — и с точки зрения диагностики, и с позиции адекватного подбора антигрибковой терапии, поэтому данная работа будет несомненно интересна клиницистам.

Главный редактор

А.Г. Чучалин



Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

**Битва новгородцев
с суздальцами
(Чудо от иконы Знамение). XV в.**

В основе сюжета – историческое событие. В 1170 г. войска суздальского князя Мстислава Андреевича, сына Андрея Боголюбского, осадили Новгород. Отряд защитников был немногочисленным, и надежда отстоять город была невелика. Перед штурмом архиепископ новгородский Иоанн три дня молился в храме Святой Софии и наконец услышал голос, который повелел ему взять икону Богоматери Знамение из церкви Преображения Господня на Ильине улице и поставить ее на стене против неприятеля. Совершив молитву перед образом, архиепископ сам перенес его. Начался штурм. Когда стрелы лучников попали в святой лик, из глаз Богоматери потекли слезы. И тут на нападавших нашло затмение: они начали поражать друг друга. Отряд новгородцев, выступив из города, наголову разбил противника.

На иконе все события подробно изображены в трех регистрах. В сцене боя разбитым, сбившимся в кучу суздальцам противостоит сплоченное войско новгородцев, возглавляемое святыми воинами Георгием, Дмитрием, Борисом и Глебом. А в небе парит ангел, занесший карающий меч над святотатцами, поснянувшими на святой образ Богоматери.

После победы чудесную икону Богоматери с большими торжествами проводили в церковь Преображения на Ильине улице, и она стала самой почитаемой святыней Великого Новгорода. В ее честь 27 ноября был установлен праздник, который стал называться Днем избавления и днем наказания. А на месте, где поднята была на стену икона, впоследствии основали Десятинный монастырь.

Сейчас икона Знамение Богоматери находится в Софийском соборе. Древняя живопись не сохранилась, но след от стрелы над левым глазом Богоматери в виде "незаживающей раны" остался. Икона "Битва новгородцев с суздальцами" была написана в XV в., когда Новгороду приходилось отстаивать свою независимость, и воспринималась как своеобразное предостережение Московскому княжеству.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалева Л.М., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чарторижская Н.Н.
Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий . . .5

Клинические рекомендации

Казолла М., Мак-Ни В., Мартинес Ф.Дж., Рабе К.Ф., Франчиози Л.Дж., Барнс П.Дж., Брусаско В., Бурдж П.С., Калверлей П.М.А., Селли Б.Р., Джонс П.В., Малер Д.А., Мейк Б., Миравиттис М., Пейдж С.П., Палань П., Парр Д., Пистолези М., Реннард С.И., Руттен-ван Мелькен М.П., Стокли Р., Салливан С.Д., Ведзича Дж.А., Воутерс Е.Ф.
от имени рабочей группы Американского торакального общества / Европейского респираторного общества по показателям, оцениваемым при ХОБЛ
Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров13

Оригинальные исследования

Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шульман В.А., Логвиненко Н.И., Максимов В.Н., Воевода М.И., Чернова А.А.
Полиморфизм генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2 у больных бронхиальной астмой и их родственников66

Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Чучалин А.Г.
Динамика показателей окислительного стресса у больных, переносящих обострение бронхиальной астмы, на фоне ингаляционной терапии липосомальными препаратами74

Куликов Е.С., Огородова Л.М., Белевский А.С., Петровский Ф.И., Чучалин А.Г.
Эффективность стратегий достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ80

Шепеленко А.Ф.
Внебольничная пневмония, сочетанная с кардиальной патологией: особенности клиники, диагностики и лечения87

Сорока Н.Д., Коршунова Е.В., Гомозова С.П., Власова Т.Г., Котельникова В.Н.
Опыт применения фенспирида в раннем реабилитационном периоде после перенесенной пневмонии у детей93

Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.
Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца100

Кузнецова Т.А., Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Беседнова Н.Н.
Применение тинростима для коррекции нарушений иммунитета и гемостаза в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких106

Обзоры

- Цветкова О.А., Мустафина М.Х.**
Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин111

Заметки из практики

- Кулешов А.В., Митрофанов В.С.**
Аллергический бронхолегочный аспергиллез в сочетании с аспергиллемой . .119

- Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2009 году**122

Новости ERS

Contents

Editorial

- Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Zaratyants O.V., Kelly E.I., Rogov K.A., Mikhaleva L.M., Trusov A.E., Samsonova M.V., Chortorizhskaya N.N.**
Pathological anatomy of the lungs in influenza A (H1N1) (autopsy data)5

Clinical guidelines

- Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J., Rabe K.F., Franciosi L.G., Barnes P.J., Brusasco V., Burge P.S., Calverley P.M.A., Celli B.R., Jones P.W., Mahler D.A., Make B., Miravittles M., Page C.P., Palange P., Parr D., Pistolesi M., Rennard S.I., Rutten-van Mölken M.P., Stockley R., Sullivan S.D., Wedzicha J.A. and Wouters E.F.**
on behalf of the American Thoracic Society / European Respiratory Society
Task Force on outcomes of COPD
Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers13

Original studies

- Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Shulman V.A., Logvinenko N.I., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Chernova A.A.**
Chemokine receptor CCR5 and CCR2 gene polymorphism in patients with bronchial asthma and their relatives66

Редакционная коллегия журнала

Чучалин А.Г. — главный редактор
Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Айсанов З.Р., Васильева О.С., Величковский Б.Т., Волков И.К., Геппе Н.А., Гушин И.С., Дворецкий Л.И., Илькович М.М., Козлов Р.С., Кокосов А.Н., Котляров П.М., Медников Б.Л., Овчаренко С.И., Перельман М.И., Пискунов Г.З., Приймак А.А., Стручков П.В., Федосеев Г.Б., Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И.

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Масуев К.А. (Махачкала),
Перельман Ю.М. (Благовещенск),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Dierkesmann R. (Германия),
Massard G. (Франция),
Voisin C. (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, к. 4
ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"
телефон / факс: 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://www.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory".

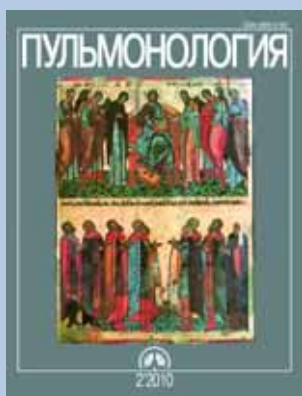
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук.
<http://vak.ed.gov.ru>

Ответственный редактор Пархоменко Т.В.
Научный редактор Авдеев С.Н.
Редактор Дергачева О.В.
Перевод Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 15.03.2010. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 63
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО "Столичная типография"
© Пульмонология, 2010

Lisitsa A.V., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Chuchalin A.G. Changes of oxidative stress parameters in patients with exacerbation of asthma under the therapy with inhaled liposomal drugs	74
Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Belevsky A.S., Petrovsky F.I., Chuchalin A.G. Efficacy of various strategies to achieve and maintain asthma control in real clinical practice: results of multicenter study STRELA-AST	80
Shepelenko A.F. Community-acquired pneumonia in patients with cardiovascular pathology: peculiarities of clinical course, diagnosis and treatment	87
Soroka N.D., Korshunova E.V., Gomozyova S.P., Vlasova T.G., Kotelnikova V.N. The experience of use of fenspirid in the early rehabilitation period of community-acquired pneumonia in children	93
Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Functional and structural disorders in patients with co-existing chronic obstructive lung disease and ischaemic heart disease	100
Kuznetsova T.A., Kinyaikin M.F., Sukhanova G.I., Besednova N.N. Use of tinorostat for treatment of immune and hemostasis disorders as a part of combined therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease	106
Reviews	
Tsvetkova O.A., Mustafina M.Kh. Chronic obstructive pulmonary disease in women	111
Practical notes	
Kuleshov A.V., Mitrofanov V.S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: diagnostic and therapeutic aspects	119
Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2009	122
ERS news	



Читайте в следующем номере:

Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния
Чучалин А.Г.

Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения.
Клинические рекомендации Европейского респираторного общества

Внезапная смерть при респираторной патологии.
Черняев А.Л., Чучалин А.Г.



*А.Г.Чучалин¹, А.Л.Черняев¹, О.В.Зайратьянц², Е.И.Келли³, К.А.Рогов⁴,
Л.М.Михалева⁵, А.Е.Трусов¹, М.В.Самсонова¹, Н.Н.Чарторижская⁶*

Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий

- 1 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;
2 – кафедра патологической анатомии Московского государственного медико-стоматологического университета: 107014, Москва, ул. Строммынка, 7;
3 – клиническая инфекционная больница № 1: 125367, Москва, Волоколамское ш., 63;
4 – Городская клиническая больница № 4: 113093, Москва, ул. Павловская, 25;
5 – УРАМН "НИИ морфологии человека РАМН": 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3;
6 – кафедра патологической анатомии Читинской государственной медицинской академии: 672000, Чита, ул. Балябина, 1

*A.G.Chuchalin, A.L.Chernyaev, O.V.Zairatyants, E.I.Kelly, K.A.Rogov, L.M.Mikhaleva,
A.E.Trusov, M.V.Samsonova, N.N.Chartorizhskaya*

Pathological anatomy of the lungs in influenza A (H1N1) (autopsy data)

Key words: influenza A (H1N1), pathological anatomy, lung.

Ключевые слова: грипп А (H1N1), патологическая анатомия, легкие.

В настоящее время возникла очередная пандемия гриппа, вызванная вирусом А (H1N1) (свиного гриппа). Этот вирус является типичной внезапно возникшей инфекцией, что объясняется переходом известного возбудителя на "нового хозяина" [1, 2].

Начиная с середины апреля 2009 г., лаборатории Мексики, США, Канады стали подтверждать диагноз новой вирусной инфекции. Генная структура возбудителя соответствует вирусу гриппа, встречающегося у свиней Северной Америки. Дальнейшие исследования выявили его сложную структуру. В его состав входят гены из 4 различных источников: гены свиного гриппа, поражающего свиней Северной Америки; гены свиного гриппа, поражающего свиней Европы и Азии; гены птичьего гриппа; гены сезонного гриппа людей. Это дало основание назвать его четырехжды реассортантным вирусом [1]. В странах Америки, Европы, Новой Зеландии и др. зарегистрированы спорадические и групповые вспышки этой грозной болезни.

Вирус гриппа имеет сферическую форму, размеры 80–120 нм, его сердцевина представлена одноцепочечной отрицательной цепью РНК, состоящей из 8 фрагментов, кодирующих 11 вирусных белков. Эндемически значимыми являются 2 подтипа вируса гриппа А (H3N2 и H1N1) и вирус гриппа типа В [3].

Вирус А (H1N1) ("испанский грипп"), появившийся в 1918 г., проделал выраженный дрейф, исходный (Hsw 1N1) и конечный (H1N1) его варианты считаются шифтовыми. Этот вирус при пандемии

1918–1920 гг. унес ~ 20 млн жизней. В 1957 г. вирус гриппа А (H1N1) исчез, перестав циркулировать среди населения планеты. В 1977 г. он возвратился и распространился по земному шару.

Современные вирусы гриппа А (H1N1) обладают низкой иммуногенной активностью, свежeweделенные изоляты взаимодействуют с эритроцитами млекопитающих. Ключевая роль в патогенности вирусов гриппа принадлежит гемагглютиниру, нейраминидазе, белку М2, NS-1, PB1-F2. Вирус гриппа попадает в организм человека через дыхательные пути с частицами влаги и пыли. Благодаря короткому инфекционному циклу (6–8 ч) при попадании в дыхательные пути 1 вирусной частицы уже через 8 ч число инфекционного потомства достигает 103, а к концу суток — 1 027. Репродукция вируса происходит в клетках эпителия слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей. Отторжение пораженных клеток приводит к тому, что продукты их распада попадают в кровь, вызывая интоксикацию. Вирус разносится по всему организму, активируя протеолиз и повреждая клетки эндотелия сосудов, что способствует повышению их проницаемости и повторному повреждению тканей. Попадание вируса в кровь вызывает изменения иммунной системы, что способствует появлению осложнений, вызванных бактериями и другими вирусами.

За период с 13 мая по 1 июля 2009 г. в Мексике были зарегистрированы 5 029 больных гриппом А (H1N1), из которых умерли 97 человек (1,9 %) [4].

В мире к 30 августа 2009 г. были выявлены 277 607 заболевших гриппом, из них умерли 3 205 человек, что составило 1,2 % [2, 4]. По данным *G.Dominguez-Cherit et al.*, из 289 госпитализированных больных гриппом, вызванным вирусом А (H1N1), 58 пациентов находились в крайне тяжелом состоянии [5]. Болезнь развивалась за 4–8 сут. до госпитализации, в стационаре пациенты находились в среднем 1 койко-день. Среди описанных симптомов заболевания фебрильная температура и одышка описаны у 98 % больных, мышечные и головные боли — у 60 %, генерализация процесса (виремия) отмечена в 71 % наблюдений. 24 пациента (41,4 %) умерли от дыхательной недостаточности, 19 — в течение 14 дней от начала заболевания, еще 14 — в течение последующих 14 дней, 1 — на 60-е сут. Средний возраст пациентов с тяжелым течением заболевания составил 44 года. 48 пациентов находились на искусственной вентиляции легких. При аутопсийном исследовании умерших пациентов вторичная бактериальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus*, была обнаружена только у 4 пациентов (16,7 %).

Патологическая анатомия гриппа при различных пандемиях достаточно подробно описана в большом числе статей и руководств [6–10]. Поскольку вирусы "испанки" и свиного гриппа схожи между собой, представляется интересным сравнительное описание патологической анатомии пандемии 1918–1920 гг. и пандемии 2009 г. По мнению *И.Ф.Пожарийского* [6], описавшего 188 аутопсийных наблюдений в период от 7 до 15 сут. от начала заболевания, патологоанатомические изменения при "испанском" гриппе однообразны и включают в себя резко выраженное полнокровие сосудов, кровоизлияния в легких по типу геморрагических инфарктов, долевую и дольковую пневмонию, очаговый острый бронхит и альвеолит, массивный отек легких. При описании патологической анатомии свиного гриппа у умерших в Бразилии наибольшие изменения также описаны в легких в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), некротического бронхиолита и выраженных кровоизлияний [11].

Цель настоящего исследования — изучить патологическую анатомию легких и ряда других органов у умерших от свиного гриппа в России в течение октября–декабря 2009 г.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 умерших в Москве (23), Московской обл. (1) и Чите (1), у которых прижизненно было проведено вирусологическое исследование и обнаружены антитела к вирусу А (H1N1) в титрах от 1 : 40 до 1 : 80 методом полимеразной цепной реакции в назофарингиальных образцах. Среди умерших были 14 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил $38,0 \pm 2,1$ года, длительность заболевания — $11,7 \pm 1,0$ сут. (от 5 до 20 сут.), длительность пребывания в стационаре — $6,7 \pm 0,9$ койко-дня. Были проанализированы протоколы и патологоанатомические диагнозы всех аутопсий,

фиксируя наличие сочетанной, сопутствующей патологии (состояний). Во всех наблюдениях были оценены микроскопические изменения в легких, в головном мозге, надпочечниках, почках, лимфатических узлах, селезенке, плацентах (у 2 умерших беременных женщин со сроком беременности 24–25 нед. и 27–28 нед.). По протоколам аутопсий определяли изменения внутренних органов. Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином. Оценку микроскопических изменений в легких проводили по схеме, предложенной *T.Mauad et al.* [11]. При этом определяли наличие гиалиновых мембран в альвеолах, внутриальвеолярного фибрина, грануляционной ткани, эритроцитов и сидерофагов, интерстициального отека и воспаления, цитотоксического эффекта в клетках альвеолярного эпителия, инфаркта легких, микротромбов в ветвях легочных артерий и вен, нейтрофилов и макрофагов в альвеолах и их стенках, метаплазии эпителия бронхов, бронхиол и альвеол, десквамации бронхиального и альвеолярного эпителия.

Результаты

Клинически у всех больных имели место повышение температуры тела до 38–40 °С с ознобом, общая слабость, кашель, явления ринита, боли и воспалительные изменения в горле, головные боли, мышечные и суставные боли, слезотечение, в единичных наблюдениях — рвота и диарея. Сочетанные и сопутствующие заболевания (состояния) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, почти у $1/2$ умерших были хронический алкоголизм или алкогольная хроническая интоксикация, более чем у $1/3$ — ожирение II–III степени. В 1 наблюдении выявлена редкая генетически обусловленная патология — аритмогенная дисплазия правого желудочка с разрывами стенки желудочка и гемотампонадой полости перикарда в период заболевания свиным гриппом. Следует отметить, что у 2 умерших грипп протекал на фоне приобретенного иммунодефицита при наличии злокачественных новообразований.

Макроскопически у всех умерших наблюдали отек гортани и геморрагический трахеобронхит, а также отек головного мозга. В 2 наблюдениях обнаружены

Таблица 1
Сопутствующие и сочетанные заболевания (состояния)

Хронический алкоголизм / хроническая алкогольная интоксикация, %	47,8
Ожирение II–III степени, %	39,1
Беременность, %	8,7
Иммунодефицит, %	8,7
Гипертоническая болезнь, %	8,7
Сахарный диабет, %	8,7
Хронический гломерулонефрит, %	4,3
Аритмогенная дисплазия правого желудочка с разрывом, %	4,3



Рис. 1. Макропрепарат головного мозга: диапедезные кровоизлияния в белом веществе (9-е сут. от начала заболевания)

диапедезные кровоизлияния в белом веществе головного мозга (рис. 1), в 1 — субарахноидальные очаговые кровоизлияния в обеих теменных долях. Кровоизлияния в висцеральной и париетальной плевре обнаружены в 62,5 % случаев, в надпочечниках — в 37,5 %, в эндокарде левого желудочка сердца — в 25 %, в брюшине — в 12,5 %, в эпикарде — в 12,5 %. Эрозия желудка и 12-перстной кишки обнаружена в 75 % наблюдений, инфаркт селезенки — в 25 %. В 75 % случаев макроскопические изменения в органах были оценены как инфекционно-токсический шок. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при визуальной оценке легких был установлен лишь в 1 наблюдении. В 1 случае имел место геморрагический панкреонекроз и еще в 1 — полипозно-язвенный эндокардит митрального клапана. У женщины 31 года кроме антител к свиному гриппу были обнаружены антитела к вирусам H3N2, парагриппу I, II и III типа, т. е. имела место смешанная вирусная инфекция. Легкие во всех наблюдениях были тяжелыми, лакового вида, на поверхности — вишнево-синюшного цвета. На разрезах в зависимости от давности заболевания на фоне гиперемии определялся подплевральный геморрагический инфаркт при наличии в сосудах белесоватых и темно-красных тромбов (рис. 2а), либо прослеживалась диффузная белесоватая сетчатость (рис. 2б). У умершего на 20-е сут. от начала заболевания легкие на разрезе были красновато-белесоватые (рис. 2в). Во всех наблюдениях была картина выраженного отека легких. Кроме того, у $\frac{1}{3}$ умерших имела место гиперплазия селезенки, иногда с точечным белым крапом под капсулой (рис. 3а). Во всех наблюдениях обнаруживали шоковые почки с подчеркнутым полнокровием пирамид.

При микроскопическом исследовании в головном мозге выявлено резкое полнокровие сосудов мягких мозговых оболочек и ткани мозга, у 2 погибших — с диапедезными кровоизлияниями, а также выраженный периваскулярный и перичеллюлярный отек, ткань мозга была как бы "изъедена молью". В 3 случаях обнаружили кровоизлияния в коре над-

почечников, в 1 — кровоизлияние в лимфатическом узле на 5-е сут. от начала заболевания. В этот же период в синусах лимфатических узлов бифуркации трахеи выявлены значительные скопления макрофагов. На 16-е сут. от начала заболевания в 1 случае в синусах лимфоузлов наблюдали скопления макрофагов и сидерофагов (рис. 3б), при этом имела место редукция фолликулов, обеднение пульпы. В селезенке также обнаруживали обеднение красной пульпы, редукцию фолликулов и в 2 наблюдениях — инфаркт при наличии обтурирующих организованных фибриновых тромбов в мелких кровеносных

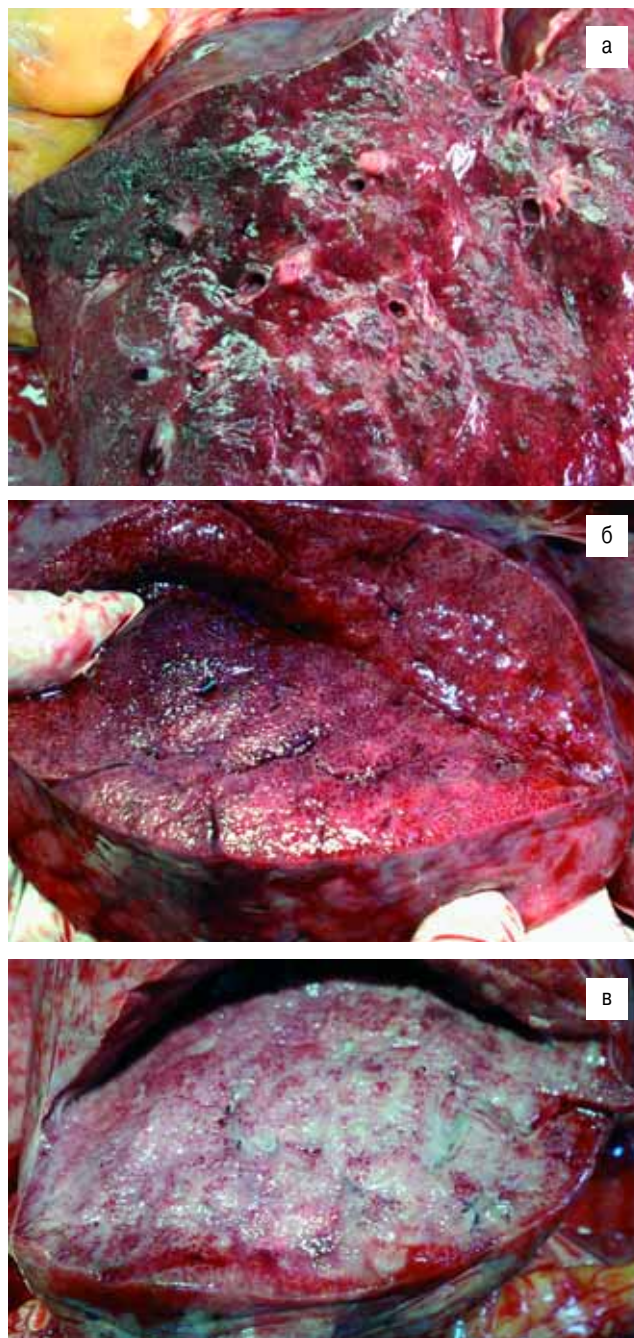


Рис. 2. Макропрепарат легких: а — 9-е сут. от начала заболевания: полнокровие ткани, геморрагический инфаркт, белые и красные тромбы в сосудах; б — 16-е сут.: полнокровие ткани легких с нежной белесоватой сетчатостью; в — 20-е сут.: уплотнение ткани легких с началом формирования фиброза

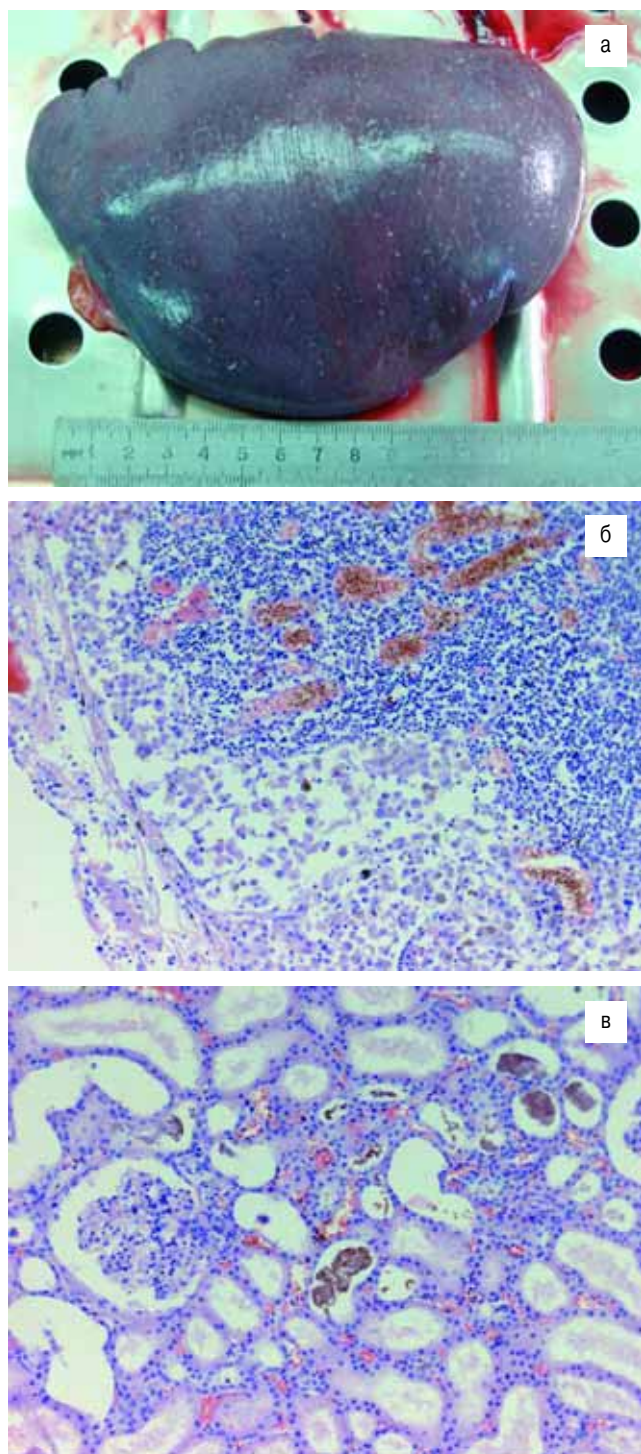


Рис. 3. 16-е сут. от начала заболевания: а — макропрепарат селезенки: гиперплазия селезенки с точечным белесоватым крапом под капсулой; б — макрофаги и сидерофаги в расширенном краевом синусе лимфоузла, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; в — почки: некроз эпителия канальцев, миоглобиновые цилиндры в канальцах, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

сосудах. В почках выявлено резко выраженное полнокровие сосудов и клубочков, в 3 случаях — некроз эпителия канальцев, в 1 случае в просветах извитых канальцев — скопление миоглобиновых цилиндров (рис. 3в), что сочеталось с кровоизлияниями в скелетной мускулатуре и, по всей видимости, с рабдомиолизом. В плаценте были обнаружены обширные кровоизлияния и некрозы ворсин хориона с нейтро-

фильной инфильтрацией, что может быть связано с непосредственным действием вируса и / или с выраженной гипоксемией.

Микроскопические изменения в ткани легких приведены в табл. 2.

В области надгортанника, трахеи и крупных бронхов были выявлены выраженная десквамация эпителия, очаговые некрозы эпителия со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 4а), в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое — большое число расширенных полнокровных сосудов по типу ангиоматоза, в 3 наблюдениях — кровоизлияния в собственной пластинке слизистой оболочки, локализирующиеся параллельно оголенной и частично некротизированной базальной мембране. Характерным было наличие гиалиновых мембран по контурам альвеол (рис. 4б), иногда бронхиол, наличие фибрина в просветах альвеол (рис. 4в), интерстициального воспаления и внутриальвеолярного отека, микротромбов в ветвях легочных артерий и вен (рис. 5), уродливых метаплазированных клеток альвеолярного эпителия, иногда с точечными эозинофильными включениями — возможно, вирусными (рис. 6а). Все эти изменения обнаруживали у умерших до 16 сут. от начала заболевания. Такие патологические изменения в ткани легких характеризуют экссудативную (раннюю) фазу ДАП. У погибших на 16–20-е сут. от начала заболевания наряду с наличием небольшого числа гиалиновых мембран и менее выраженного внутриальвеолярного отека определялось большое количество фибрина в альвеолах в сочетании с некоторым количеством сидерофагов, врастанием в просвет альвеол и бронхиол грануляционной ткани (рис. 6б), а также

Таблица 2
Частота микроскопических изменений в ткани легких

Гиалиновые мембраны, %	76,9
Фибрин в альвеолах, %	23,1
Эритроциты в альвеолах, %	84,6
Сидерофаги в альвеолах, %	30,8
Интраальвеолярный отек, %	84,6
Интерстициальное воспаление, %	30,8
Цитотоксический эффект, %	53,8
Грануляционная ткань, %	7,7
Инфаркт легкого, %	23,1
Микротромбы артерий, %	38,5
Микротромбы вен, %	30,8
Тромбоз легочной артерии, %	15,4
Нейтрофилы в бронхах / бронхиолах, %	15,4
Нейтрофилы в альвеолах, %	23,1
Метаплазия эпителия бронхов, %	23,1
Десквамация эпителия бронхов, %	30,8
Метаплазия эпителия альвеол, %	15,4
Десквамация эпителия альвеол, %	15,4
Макрофаги в альвеолах, %	23,1

очаги плоскоклеточной метаплазии альвеолярного (рис. 6в), бронхиального и бронхиолярного эпителия.

Обсуждение

Макро- и микроскопические изменения в легких и других внутренних органах схожи с изменениями

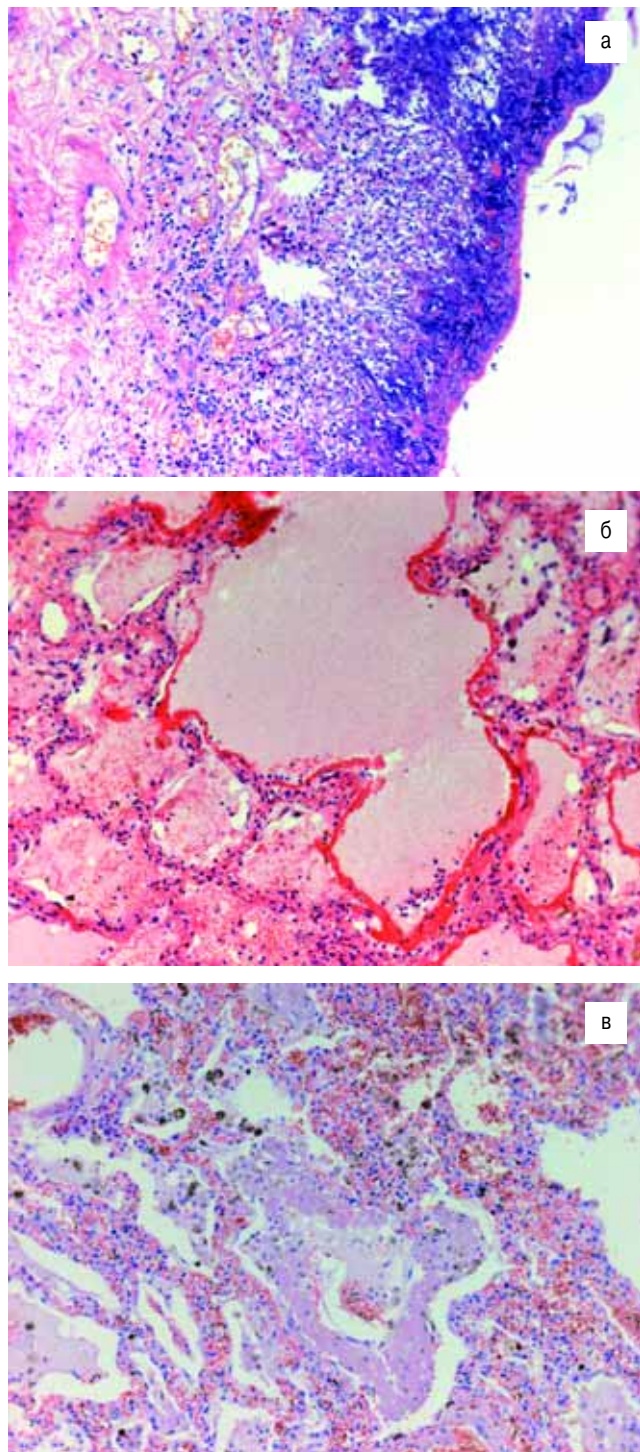


Рис. 4: а — некроз эпителия и собственной пластинки надгортанника (16-е сут.), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — ДАП: гиалиновые мембраны, внутриальвеолярный отек (5-е сут.), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; в — ДАП: фибрин в просвете альвеол, резко выраженное полнокровие капилляров межалвеолярных перегородок (13-е сут.), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

при пандемиях гриппа 1918, 1957, 1968 гг. Прежде всего, это касается геморрагическо-некротического трахеобронхита, ДАП, кровоизлияний в альвеолах, десквамации эпителия бронхов, бронхиол и альвеол и поражения других органов (в частности, кровоизлияний в головном мозге, некроза эпителия извитых канальцев с наличием цилиндров в почках) [12–16].

В проанализированном материале прослеживаются обе фазы развития ДАП. У погибших в первые 5–9 сут. и вплоть до 16 сут. имела место экссудативная фаза. У умерших на 16–20-е сут. преобладала продуктивная фаза ДАП с организацией фибрина, появлением грануляционной ткани в альвеолах и бронхиолах в сочетании с плоскоклеточной метаплазией альвеолярного эпителия.

По результатам анализа представленных наблюдений следует предполагать вирусемию с повреждением не только органов дыхания, но и других органов и систем, что привело к развитию инфекционно-токсического шока, важным проявлением которого явилось ДАП. Возможно также, что ДАП в сочетании с цитотоксическим действием на эпителий, трахеи, бронхи, альвеолы, а также эндотелий сосудов является ведущим звеном в патогенезе этого вирусного поражения с последующими развитием шока в результате децентрализации кровотока, скоплением крови в микроциркуляторном русле, развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), о чем может свидетельствовать наличие у всех умерших "шоковых" почек.

По нашему мнению, у погибших при гриппе А (H1N1) имеет место вирусемия с поражением всех органов и систем, которая реализуется в виде ДВС-синдрома (сочетания гипер- и гипокоагуляции), приводящего в итоге к выраженной полиорганной недостаточности, ведущим звеном которой является острая дыхательная недостаточность.

Для данного вирусного поражения не характерно присоединение сколь-нибудь значимого бактериального компонента даже в поздние сроки развития заболевания (позже 1 нед.). С чем это может быть связано?

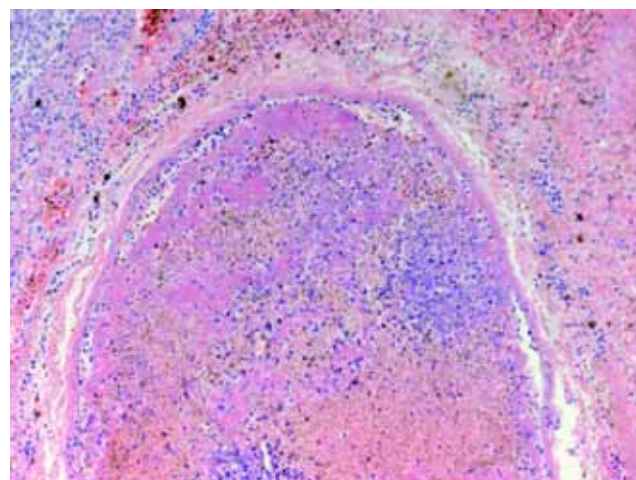


Рис. 5. ДВС-синдром: организующийся тромб в ветви легочной вены (16-е сут.), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

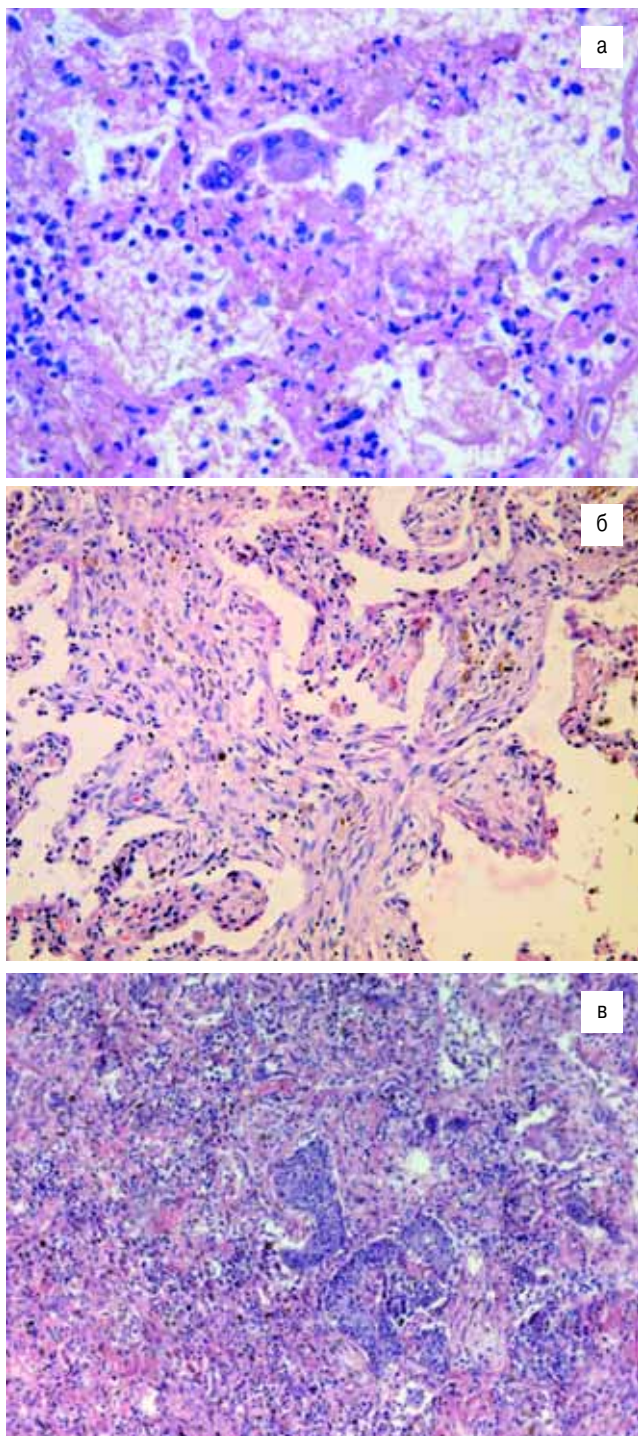


Рис. 6. Легкие: а — цитотоксический эффект в клетках альвеолярного эпителия с наличием точечных эозинофильных включений, отек, интерстициальное воспаление (9-е сут.), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — организующаяся пневмония (19-е сут.), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; в — пролиферативная фаза ДАП: организующаяся пневмония, плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия (20-е сут.), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Возможно, больные получали антибактериальную терапию. Вероятно также, что это свойство данного вируса, вызывающего инфекционно-токсический шок на ранних этапах заболевания. По данным литературы, при вирусных пандемиях описано сочетание вирусной инфекции и бактериальной, частота бактериальной коинфекции составляет 29–38 %.

Заключение

Поражение легких при свином гриппе реализуется тяжелым диффузным альвеолярным повреждением при искаженном иммунном ответе организма в сочетании с развитием инфекционно-токсического шока или при наличии вирусемии без присоединения в течение первых 20 сут. от начала заболевания вторичной бактериальной флоры, что позволяет говорить о чисто вирусной пневмонии.

Возможно, такое течение заболевания в немалой степени связано с тяжелой сочетанной и сопутствующей патологией (состоянием), также искажающей иммунный ответ организма.

Литература

1. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. (ред.). Грипп А / H1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клиничко-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики): Пособие для врачей. СПб.; Харьков; Ужгород; 2009.
2. Dawood F.S., Jain S., Finelli L. et al. Emergence of a novel swine-origin influenza a (h1n1) virus in humans. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 2605–2615.
3. Литвинова О.М., Смородинцева Е.А., Деева Э.Г. и др. Этиология современного гриппа. Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. 2001; 1: 5–9.
4. Global Alert and Response (GAR) — pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization Web site <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en> Accessed September 9, 2009.
5. Dominech-Cherit G., Lapinsky S.E., Macias A.E. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. J. A. M. A. 2009; 302 (17): 1880–1887.
6. Пожарийский И.Ф. Об анатомических изменениях при "испанском гриппе". В кн.: Эпидемический сборник. Работы науч. комиссии по изучению инфекционных болезней при Ростовск. эвакуационном пункте. Ростов н/Д; 1921. 255–270.
7. Парусов В.Н. Патологическая анатомия, патогенез и экспериментальная терапия тяжелых форм гриппа. Л.: Медицина, Ленингр. отд.; 1981.
8. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: СОТИС; 1993. 27–51.
9. Myers K.P., Olsen C.W., Gray G.C. Cases of swine influenza in humans: A review of the literature. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: 1084–1088.
10. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 680–689.
11. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G. de S. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza a (h1n1) infection. ARJCCM Articles in Press. Published on October 29, 2009 as doi:10.1164/rccm.200909-1420OC.
12. Hers J.F., Masurel N., Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal asian influenza. Lancet 1958; 2: 1141–1143.
13. Louria D.B., Blumenfeld H.L., Ellis J.T. et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958. II. Pulmonary complications of influenza. J. Clin. Invest. 1959; 38: 213–265.

14. Lindsay M.I., Jr., Herrmann E.C., Jr., Morrow G.W., Jr., Brown A.L., Jr. Hong kong influenza: Clinical, microbiologic, and pathologic features in 127 cases. J. A. M. A. 1970; 214: 1825–1832.
15. Ng W.F., To K.F., Lam W.W. et al. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza a subtype h5n1 – a review. Hum. Pathol. 2006; 37: 381–390.
16. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections. Annu. Rev. Pathol. 2008; 3: 499–522.

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64
 Черняев Андрей Львович – д. м. н., проф., зав. отделом патологии ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru.

Зайратьянц Олег Вадимович – д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической анатомии МГМСУ, главный патологоанатом Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (499) 268-23-30
 Келли Елена Ивановна – зав. отделением патологической анатомии Клинической инфекционной больницы № 1; тел.: (495) 490-14-16
 Рогов Константин Аркадьевич – д. м. н., проф., зав. отделением патологической анатомии Городской клинической больницы № 4; тел.: (495) 952-67-93
 Михалева Людмила Михайловна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической морфологии УРАМН "НИИ морфологии человека РАМН"; тел.: (495) 432-18-46
 Трусов Алексей Евгеньевич – студент РГМУ; тел.: (903) 683-38-70
 Самонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-53-84
 Чарторижская Наталья Николаевна – к. м. н., зав. кафедрой патологической анатомии Читинской государственной медицинской академии, главный патологоанатом Департамента здравоохранения Забайкальского края; тел. +7-3022-35-37-96

Поступила 25.12.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.921.5-07:616.24-091



XVII Российский национальный конгресс Человек и лекарство

12–16 апреля 2010 г., Москва



Организаторы конгресса

Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Министерство образования и науки РФ, Российская академия наук, Российская академия медицинских наук, Российская медицинская академия последилового образования, Фонд «Здоровье»

Основные научно-практические направления

• Новые технологии в современном образовании врача • Основные заболевания человека • Высотехнологические методы диагностики и лечения • Социально значимые заболевания человека • Этапы оказания медицинской помощи • Новые инфекционные заболевания • Современные принципы диагностики и терапии
 • Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней • Социально-психологические проблемы здоровья человека • Заболевания детского возраста • Новые технологии в лечении и профилактике • Лекарства и пожилые люди • Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика • Актуальные вопросы

Научная программа включает в себя: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых и студентов

Школы для практикующих врачей по специальностям

• Кардиология (атеросклероз) • Пульмонология • Гастроэнтерология • Клиническая фармакология
 • Дерматология • Стоматология • Педиатрия (оказание догоспитальной помощи) • Педиатрия (кардиология) • Педиатрия (гепатология)

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск)

Контакты

Тел. / факсы: (499) 267-50-04, 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама); e-mail: publish@medlife.ru (тезисы), reg@medlife.ru (регистрационные карты), trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52. Секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС ¹⁻³
- Эффективнее, чем системные ГКС ⁴⁻⁶
- Уникальный профиль безопасности ⁷
- Единственный иГКС для детей от 6 мес. ⁸⁻¹⁰
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин ⁸⁻¹⁰
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций ¹¹



М.Казолла, В.Мак-Ни, Ф.Дж.Мартинес, К.Ф.Раббе, Л.Дж.Франчиози, П.Дж.Барнс, В.Брусаско, П.С.Бурдж, П.М.А.Калверлей, Б.Р.Селли, П.В.Джонс, Д.А.Малер, Б.Мейк, М.Миравиттис, С.П.Пейдж, П.Паланьи, Д.Парр, М.Пистолеси, С.И.Реннард, М.П.Руттен-ван Мелькен, Р.Стокли, С.Д.Салливан, Дж.А.Ведзича, Е.Ф.Воутерс от имени рабочей группы Американского торакального общества / Европейского респираторного общества по показателям, оцениваемым при ХОБЛ

Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров

Источник: Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al., American Thoracic Society, European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur. Respir. J. 2008; 31 (2): 416–469.

M.Cazzola, W.MacNee, F.J.Martinez, K.F.Rabe, L.G.Franciози, P.J.Barnes, V.Brusasco, P.S.Burge, P.M.A.Calverley, B.R.Celli, P.W.Jones, D.A.Mahler, B.Make, M.Miravittles, C.P.Page, P.Palange, D.Parr, M.Pistolesi, S.I.Rennard, M.P.Rutten-van Mülken, R.Stockley, S.D.Sullivan, J.A.Wedzicha and E.F.Wouters on behalf of the American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD

Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers

В клинических исследованиях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в качестве конечного показателя обычно используется объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) — основной параметр легочной функции — в первую очередь потому, что установлена значимость этого параметра как объективного критерия бронхиальной обструкции, отражающего как клиническое улучшение, так и прогрессирование заболевания [1]. Международные объединения, такие как Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS), совместно работали над внедрением ОФВ₁ в качестве критерия диагностики и тяжести ХОБЛ. Благодаря их активным усилиям сегодня ХОБЛ известна как "болезнь, характеризующаяся бронхиальной обструкцией, которая обратима не полностью" [2].

Тем не менее многие исследователи по-прежнему испытывают затруднения при оценке эффективности фармакологической терапии ХОБЛ [3]. Они сталкиваются с многокомпонентным заболеванием, имеющим различные проявления, к которым относятся гиперсекреция слизи, сужение просвета дыхательных путей и утрата альвеол, а на системном уровне — снижение тощей массы тела и сердечно-сосудистые нарушения. Больные ХОБЛ также различаются по клиническим проявлениям, тяжести заболевания и скорости его прогрессирования [4]. Степень бронхиальной обструкции, оцененная по ОФВ₁, слабо коррелирует с выраженностью симптомов и качеством жизни, связанным со здоровьем (КЖСЗ), что добавляет проблем при попытках улучшить определение ХОБЛ и классификацию ее тяжести.

Поскольку взаимосвязь спирометрических показателей и клинических проявлений слаба, физиоло-

гические параметры не могут адекватно отражать социальное значение ХОБЛ или эффективность терапевтического вмешательства у конкретного больного [4]. Большинство исследователей считают гораздо более важным изменение показателей, ориентированных на пациента, — симптомов, обострений, переносимости физических нагрузок и КЖСЗ. Группа экспертов по ХОБЛ недавно подчеркнула необходимость более полной оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения. В связи с этим был предложен многокомпонентный показатель, включающий в себя ОФВ₁, выраженность одышки по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (MRC) и индекс массы тела (ИМТ) [5]. Очевидно, что требуется более глубокое понимание новых и существовавших ранее критериев ХОБЛ, чтобы исследователи и организаторы здравоохранения могли более компетентно оценивать новые лекарственные методы лечения ХОБЛ; кроме того, необходима замена традиционных показателей, таких как ОФВ₁ и ИМТ, которые не имеют четкой взаимосвязи с самочувствием пациента.

Методы

ATS и ERS совместно создали рабочую группу "Конечные показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях при ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров" для того, чтобы проинформировать исследовательские группы, изучающие влияние фармакотерапии на ХОБЛ, об использовании и возможных недостатках современных показателей и маркеров.

На основании обзора литературы был составлен данный документ.

Формирование рабочей группы

В рабочую группу были приглашены всемирно известные эксперты по изучению ХОБЛ и специфических показателей, связанных с этим заболеванием. Первоначальный список составлялся авторами данного проекта и затем дополнялся другими участниками, предложенными научным комитетом ERS.

Показатели

Основные главы данного документа — "Легочная функция", "Критерии эффективности, ориентированные на пациента", "Обострения", "Физическая нагрузка", "Летальность", "Социальное и экономическое бремя", "Имидж-диагностика", "Внелегочные маркеры", "Минимальная клинически значимая разница", "Биомаркеры". Каждый конечный показатель оценивался группой авторов по нескольким параметрам, представленным в табл. 1. Под конечным показателем подразумевали последствия заболевания, ощущаемые пациентом, — кашель, одышку, потерю веса тела, переносимость физических нагрузок, обострения, ухудшение КЖСЗ, потребность в медицинской помощи или летальность. Под маркером же понимали параметры, связанные с конечными показателями: например, переносимость физических нагрузок, оцененная в лабораторных условиях, является маркером низкой физической толерантности в повседневной жизни [4].

Таблица 1

Факторы, искажающие / модифицирующие критерии для оценки конечных показателей и маркеров при ХОБЛ

Кратковременность мониторинга показателя
Стандартизована ли применяемая методика?
Установлена ли частота распределения показателя:
в популяции в целом,
у больных ХОБЛ?
Воспроизводим ли показатель?
Установлена ли его зависимость от лечения?
Может ли показатель измеряться при обострении ХОБЛ?
Зависит ли показатель от сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, психические заболевания?
Может ли показатель использоваться в многоцентровых исследованиях?
Что необходимо для измерения данного показателя:
вопросник,
оборудование,
время,
специальная подготовка?
Сколько стоит измерение данного показателя:
дешево,
умеренно дорого,
дорого?
Существуют ли какие-либо проблемы безопасности при оценке данного показателя?
Существуют ли какие-либо этические проблемы при оценке данного показателя?

Обзор литературы

Авторы провели обзор литературы в соответствии со специально разработанной стратегией, при этом не использовали стандартизованных критериев включения и исключения. Таким образом, несмотря на то, что рабочая группа применяла комплексный подход к обзору показателей, представленных в данном документе, следует учитывать, что в него включены не все показатели и не все доказательства из-за большой доказательной базы для каждого из них.

Легочная функция

Введение

ХОБЛ характеризуется физиологическими изменениями, включающими в себя бронхиальную обструкцию, нарушения газообмена и гиперинфляцию легких. Эти изменения можно оценить объективно при помощи таких показателей, как ОФВ₁, напряжение кислорода (PaO₂) и диоксида углерода (PaCO₂) в артериальной крови и легочные объемы, измеренные в покое или при нагрузке. Эти показатели служат объективными физиологическими маркерами, помогающими в диагностике заболевания, при оценке его тяжести и анализе механизмов, лежащих в его основе. При ХОБЛ ОФВ₁ используется как для диагностики, так и для определения стадии заболевания, газы артериальной крови позволяют выявить дыхательную недостаточность, а динамическая гиперинфляция объясняет одышку при физической нагрузке [6].

К сожалению, не всегда легко определить, отражают ли выявленные изменения истинные нарушения в респираторной системе или всего лишь связаны с вариабельностью измерений. При этом желательно использовать соответствующие критерии, например чувствительность к изменениям или реактивность. Эти критерии учитывают вариабельность измерений, полученных в разное время.

Параметры форсированного экспираторного маневра

ОФВ₁ — это объем воздуха, который пациент выдыхает форсированно в 1-ю секунду, а форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) представляет собой общий объем воздуха, выдыхаемый после полного вдоха. Методика выполнения форсированных экспираторных маневров и определения производных показателей стандартизована ATS и ERS — сначала каждым обществом в отдельности, а затем совместно [7]. Уравнения для расчета должных величин этих показателей в популяции в целом, основанные на распределении спирометрических параметров в нормальной популяции, опубликованы ATS [8] и Европейским сообществом угля и стали (ECCS) [9] для разных этнических и возрастных групп [10]. Поэтому важно тщательно выбирать должные величин,

которые лучше всего соответствуют конкретной популяции в клинической практике или многоцентровых клинических исследованиях. ОФВ₁ используется при ХОБЛ для определения тяжести [11] и прогнозирования заболевания [12].

ОФВ₁ и ФЖЕЛ хорошо воспроизводимы у подавляющего большинства больных с разницей между наибольшим и 2-м по величине значениями в пределах 150 мл, или 6 % (если исследование проводится квалифицированным персоналом). Опубликованы коэффициенты вариабельности ОФВ₁ и ФЖЕЛ при измерении через разные интервалы времени (дни, недели или годы) [10]. Изменения ОФВ₁ на 5–10 % от исходной величины считаются клинически значимыми. Во время совещаний консультативного комитета Агентства по пищевым продуктам и лекарствам США, посвященных новым препаратам для лечения ХОБЛ, изменения ОФВ₁ < 3 % от исходного расценивались как не имеющие клинического значения [13]. В соответствии с рекомендациями ATS / ERS по интерпретации результатов исследования легочной функции [10] в краткосрочных исследованиях (несколько недель) ОФВ₁ должен меняться на ≥ 20 %, а в долгосрочных (не менее года) — на ≥ 15 % для уверенности в том, что эти изменения клинически значимы (резюме этих рекомендаций можно найти в разделе "Минимальная клинически значимая разница").

Недавно в качестве альтернативы ФЖЕЛ был предложен форсированный экспираторный объем за 6 с (ОФВ₆). Показано, что он на ~25 % менее вариабелен, чем ФЖЕЛ [14]. Характеристики этого показателя продолжают изучаться [15, 16]. Диагностическая точность ОФВ₆ для выявления обструкции или рестрикции хорошая [17, 18], хотя зависит от обследуемой популяции и выбранной нижней границы нормы [19]. Предполагается, что для диагностики обструкции более целесообразно использовать другие пороговые значения (ОФВ₁ / ОФВ₆ < 73 %_{долж.}, ОФВ₆ < 82 %_{долж.}) [20], а не принятые сегодня (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %_{долж.} и ФЖЕЛ < 80 %_{долж.}).

С точки зрения влияния на здоровье, в популяции в целом низкий постбронходилатационный ОФВ₁ позволяет хорошо спрогнозировать общую летальность и летальность от сердечно-сосудистых заболеваний [21–25]. У больных ХОБЛ постбронходилатационный ОФВ₁ слабо коррелирует с состоянием — одышкой, переносимостью физических нагрузок и КЖСЗ — как исходно, так и после фармакологического лечения [26–31]. Однако преимущество ОФВ₁ заключается в том, что это самый воспроизводимый параметр легочной функции, который меняется как при обструктивных, так и при рестриктивных нарушениях [7]. Таким образом, предлагается использовать этот показатель для подбора терапии на основании классификации тяжести ХОБЛ [15].

Европейское агентство по лекарствам [1] поясняет, что для включения пациентов в клинические исследования наряду с добронходилатационным ОФВ₁ / ФЖЕЛ ≤ 70 %_{долж.} и постбронходилатационным ОФВ₁ 30–70 %_{долж.} следует применять жесткие

критерии обратимости бронхиальной обструкции (например, ≤ 12 –15 % для постбронходилатационного ОФВ₁). Согласно рекомендациям ATS / ERS, увеличение ОФВ₁ и / или ФЖЕЛ при 1-кратном исследовании на > 12 % и 200 мл от исходного уровня свидетельствует о достоверной бронходилатации [10]. Однако несмотря на то, что изменения ОФВ₁ и ФЖЕЛ отражают обратимость бронхиальной обструкции, отсутствие значимой реакции на 1-кратную ингаляцию бронхолитика не должно быть причиной отказа от долговременной бронходилатационной терапии, т. к. чувствительность этих показателей, рассчитанных по маневру форсированного выдоха [32], недостаточна и реакция на бронходилататор меняется с течением времени [33]. Значения ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ также используют для прогнозирования исхода хирургической редукции объема легких [34].

ОФВ₁ можно измерять при обострении ХОБЛ, но этот показатель не позволяет выявить начало обострения [35]. Однако даже небольшие изменения постбронходилатационного ОФВ₁ на фоне активного лечения связаны со значимой клинической динамикой [36–38].

ОФВ₁ используется как основной показатель в огромном количестве многоцентровых исследований, хотя увеличение жизненной емкости легких ЖЕЛ также расценивается как подтверждение бронходилатации [10], поскольку соответствующие физиологические изменения в ответ на бронходилататоры развиваются у многих больных с ХОБЛ при увеличении ФЖЕЛ, но отсутствии колебаний ОФВ₁ [9, 39]. При тяжелой ХОБЛ, когда пациенты не в состоянии сделать достаточно длительный выдох в течение > 6 с, иногда трудно получить достоверное значение ФЖЕЛ, поэтому можно использовать ОФВ₆. Скорость снижения ОФВ₁ уменьшается после отказа от курения [12].

Что касается доступности метода, то спирометрия может выполняться на разном оборудовании при условии соблюдения стандартных требований [7]. Обычно для 1 исследования на спирометре требуется ~10–12 мин [40]. При этом воспроизводимость результатов во многом зависит от исследователя [7]. В связи с этим медицинский персонал должен пройти специальное обучение [36]. Стоймость спирометрии крайне вариабельна, но в крупных клинических исследованиях можно использовать относительно недорогие портативные приборы при условии достаточной точности измерений [7].

Во время спирометрии у пациента могут развиваться некоторый дискомфорт, легкое головокружение или даже синкопальные состояния. При повторных многократных маневрах ФЖЕЛ с длительным выдохом может сформироваться бронхиальная обструкция. Избежать этих явлений у тяжелых больных помогает использование ОФВ₆. Во время исследований легочной функции существует теоретическая возможность передачи инфекции, хотя прямых подтверждений не получено [41]. Разработаны меры по снижению риска инфекции, которые необходимо применять [41].

Легочные объемы

Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) — это объем газа, оставшегося в легких в конце спокойного выдоха. У здоровых лиц в состоянии покоя ФОЕ соответствует объему релаксации (V_r) респираторной системы. При ХОБЛ ФОЕ может повышаться в связи с увеличением V_r (статическая гиперинфляция) или из-за того, что легочный объем в конце спокойного выдоха превышает V_r (динамическая гиперинфляция). Инспираторная емкость (ИЕ) — это максимальный объем газа, который человек может вдохнуть после спокойного выдоха, или разница между общей емкостью легких (ОЕЛ) и ФОЕ. Остаточный объем (ОО) — это объем газа, остающегося в легких в конце максимального выдоха. При ХОБЛ ОО может повышаться из-за закрытия дыхательных путей или выраженного ограничения воздушного потока.

Методы измерения абсолютных легочных объемов и их производных стандартизованы в совместном документе ATS / ERS [7, 42]. ECCS опубликовало уравнения для расчета должных величин в популяции в целом на основании распределения ФОЕ и ОО в нормальной популяции [9], которые суммированы в совместном документе ATS / ERS по интерпретации результатов легочных функциональных тестов [10]. Различия этих показателей в разных этнических популяциях изучены недостаточно. Большинство исследователей используют должные величины, рекомендуемые ECCS [9] или рабочей группой ATS / ERS [43]. Уравнения для расчета должных величин ИЕ не существует, поэтому этот показатель рассчитывается при вычитании должной ФОЕ из должной ОЕЛ. В настоящее время отсутствуют данные по частотному распределению этих спирометрических показателей у больных ХОБЛ.

Имеются данные о воспроизводимости ФОЕ с коэффициентом вариабельности 3,5–6,7 % для бодиплетизмографии и 4,9–10,4 % для метода разведения гелия без существенных различий между здоровыми людьми и больными с обструктивными нарушениями [44]. Коэффициент вариабельности ОО колеблется от 9,5 до 12,4 % для бодиплетизмографии и от 2,4 до 14 % для метода разведения гелия. Аналогичные данные по воспроизводимости ФОЕ и ОО в абсолютных величинах отсутствуют. Внутрилабораторная разница измерений так же важна, как и их колебания у одного и того же пациента. Для ИЕ краткосрочная вариабельность (95%-ный доверительный интервал (ДИ)) у лиц с хронической обструкцией дыхательных путей в покое составляла 150–220 мл, или 10–4,5 %_{долж.} [32, 45].

У больных ХОБЛ возрастание ФОЕ [46] или снижение ИЕ [29, 45, 47–54] лучше, чем увеличение ОФВ₁, коррелирует с переносимостью физической нагрузки, одышкой и КЖСЗ как исходно [45, 47, 51, 52], так и после медикаментозного [29, 46, 49, 50, 53] и хирургического [48, 54] лечения. ИЕ независимо от ОЕЛ позволяет спрогнозировать летальность при ХОБЛ различной степени тяжести [55]. Изменения ОО во многом определяют эффективность хирурги-

ческой редукции объема легких [56], но значение этого явления не определялось в крупных исследованиях.

При ХОБЛ легочные объемы могут меняться после бронходилатационной терапии даже при отсутствии изменений ОФВ₁ [32, 57]. Небольшое возрастание ИЕ на фоне лечения бронходилататорами, означающее снижение конечно-экспираторного объема легких, связано с уменьшением механической нагрузки и повышением силы инспираторных мышц. Это в свою очередь уменьшает работу дыхания и дефицит кислорода. Более того, увеличение ИЕ в покое (примерно на 0,3 л, или на 10 %) может стать индикатором большего расправления легких при нагрузке, в результате чего увеличивается вентиляционная емкость [29, 49, 58]. Уменьшение функциональных объемов при физической нагрузке улучшает нейро-механическое взаимодействие в респираторной системе (т. е. соотношение между нервной стимуляцией и механическим ответом на нее), снижая тем самым дыхательный дискомфорт. Физиологическое улучшение проявляется расширением физических возможностей пациента [59]. В нескольких исследованиях показано, что длительно действующие бронходилататоры уменьшают гиперинфляцию при ХОБЛ, что подтверждается показателями ОО, ФОЕ и ИЕ, при этом механизм в некотором роде сходен с хирургической редукцией легочных объемов [49, 60, 61].

При купировании легкого обострения ХОБЛ ФОЕ и ОО снижаются, ИЕ повышается, а ОЕЛ не меняется [38]. Таким образом, ИЕ можно использовать для мониторинга гиперинфляции при обострении ХОБЛ. В исследованиях показано, что ОЕЛ остается прежней даже при тяжелых обострениях [38, 62].

Все эти показатели могут измеряться в многоцентровых исследованиях, возможно, в отдельных центрах. При "острых" вмешательствах, когда считается, что ОЕЛ остается прежней [63–65], изменения ИЕ хорошо отражают динамику ФОЕ. При длительном лечении, когда ОЕЛ не может не меняться, динамика ИЕ не отражает изменений ФОЕ [60].

Для измерения ФОЕ и ОО необходим бодиплетизмограф или спирометр с анализатором инертных газов. Можно применять любой из этих методов при условии соблюдения стандартных требований [42]. Однако эти методы не взаимозаменяемы: при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной обструкции метод разведения газов занижает, а бодиплетизмография завышает значение ОЕЛ. ИЕ можно измерить при обычной спирометрии, если используется закрытый контур. Повторные измерения методом разведения газов слишком длительны, в отличие от бодиплетизмографии, которая занимает ненамного больше времени, чем спирометрия. ИЕ является частью маневра при спирометрии и требует всего нескольких одинаковых дыхательных циклов перед измерением. Воспроизводимость результатов легочных функциональных тестов в значительной степени зависит от квалификации исследователя [41]. Измерение абсолютных легочных объемов технически

сложнее обычной спирометрии и требует специальной подготовки. Оборудование для измерения легочных объемов гораздо дороже простых спирометров. Бодиплетизмографы стоят больше, чем приборы для разведения газов, но эта разница может компенсироваться меньшими затратами времени на исследование.

Газообмен

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) оценивает перенос монооксида углерода (CO) из воздушного пространства в кровь легочных капилляров и выражается как общее потребление CO легкими в единицу времени и на единицу давления [66, 67].

Метод 1-кратного вдоха был стандартизован ATS и ERS — сначала каждым обществом в отдельности [66, 67], затем совместно [68]. Уравнения для расчета должных величин DL_{CO} в популяции в целом выведены для разных этнических и возрастных групп [69–71]. DL_{CO} используется для количественной оценки распространенности эмфиземы при ХОБЛ [72]. DL_{CO} измеряют до и после реабилитации [73] и для определения показаний к хирургической редукции объема легочной ткани [74, 75].

DL_{CO} — воспроизводимый показатель, несмотря на то, что межлабораторный коэффициент его вариабельности больше, чем для спирометрии. Стандартизованы критерии приемлемого измерения DL_{CO} [68]. У здоровых лиц и у больных с различными спирометрическими нарушениями коэффициент вариабельности при повторных измерениях находится в пределах 3–4 %. Вариабельность между измерениями DL_{CO} с разным интервалом времени составляет $\leq 9\%$ [76–79].

Влияние DL_{CO} на показатели здоровья в общей популяции не оценивалось, но данный параметр использовался для определения операционного риска у больных ХОБЛ, особенно при раке легкого и других торакальных хирургических вмешательствах [80], в исследованиях, изучавших эффекты хирургической редукции объема легочной ткани [74, 75], реабилитации [73] и лечения при дефиците α_1 -антитрипсина [81, 82]. Однако этот показатель можно применять только при стабильном состоянии пациента, а не при обострении ХОБЛ.

DL_{CO} используют как основной конечный показатель в многоцентровых исследованиях, особенно при хирургической редукции объема легочной ткани [75, 76]. DL_{CO} можно измерять на разном оборудовании при условии соблюдения стандартных требований [66, 67]. Измерение занимает 15–30 мин, и его воспроизводимость существенно зависит от квалификации исследователя и соблюдения критериев приемлемости теста [66, 67]. Таким образом, медицинский персонал, проводящий исследование DL_{CO} , должен быть специально обучен [66, 67]. Стоимость оборудования для измерения DL_{CO} различна, но достаточно высока. Этот метод не доступен в медицинских учреждениях первичного звена, хотя и может использоваться в ограниченном количестве

клинических исследований при соблюдении точности измерений [66, 67]. При повторных длительных выдохах у пациента могут развиваться головокружение, дискомфорт и даже синкопальные состояния. Также существует вероятность передачи инфекции, хотя прямых подтверждений этому не получено. Оборудование и методика измерения DL_{CO} также должны отвечать общим требованиям, предъявляемым к легочным функциональным тестам [41].

PaO_2 — показатель напряжения кислорода в артериальной крови, который измеряется непосредственно в образце крови. Некоторые исследователи используют капиллярную кровь из мочки уха, хотя при этом у отдельных пациентов существует риск занижения оксигенации [83, 84]. Сатурация артериальной крови (SpO_2) может измеряться непосредственно в крови [85–87] или опосредованно — пульсоксиметром [88, 89].

Методика определения этих двух показателей не стандартизована ни ATS, ни ERS. Однако в литературе встречается немало описаний методов и оборудования для исследования газов артериальной крови [85, 90, 91]. Установлено частотное распределение значений газового состава крови в общей популяции, и определены должные величины PaO_2 для разных этнических и возрастных групп [92, 93]. При ХОБЛ PaO_2 позволяет диагностировать дыхательную недостаточность ($PaO_2 < 7,98$ кПа, или < 60 мм рт. ст.) и подбирать лечение соответственно степени тяжести и прогрессированию заболевания [11]. Что касается воспроизводимости, то современные газоанализаторы регулируются автоматически и требуют минимального обслуживания. Чтобы предупредить искажения в измерениях, очень важна калибровка электродов [85–87]. Для большинства существующих пульсоксиметров коэффициент вариабельности составляет 3–4 % [90, 91].

PaO_2 позволяет прогнозировать выживаемость у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ [94, 95] и используется во многих исследованиях, оценивающих эффективность лечения тяжелой ХОБЛ. В отличие от него, SpO_2 часто применяется в исследованиях сна [96, 97]. Поскольку пульсоксиметрия является неинвазивным методом, измерение SpO_2 легко осуществить в первичном звене здравоохранения [98–102]. Как указывалось выше, PaO_2 является важным показателем, оцениваемым при обострениях тяжелой ХОБЛ, когда контакт с больным затруднен [103]. Мониторировать состояние таких больных можно и с помощью SpO_2 [104, 105]. Оба показателя могут измеряться у любых пациентов с сопутствующими заболеваниями и без них.

SpO_2 и PaO_2 могут применяться в многоцентровых клинических исследованиях у больных тяжелой ХОБЛ при условии, что в каждом центре используется одинаковое оборудование и соблюдаются стандартные требования [85, 91]. Измерение каждого показателя занимает немного времени, и специальная подготовка связана только со взятием крови из артерии [86, 87]. Стоимость оборудования для измерения SpO_2 и PaO_2 различна, но достаточно высока.

Пульсоксиметры для оценки SpO_2 относительно недороги и могут применяться практически в любых медицинских учреждениях. Пункция артерии для газового анализа крови может вызвать боль в месте прокола, дискомфорт, головокружение, синкопальные состояния или повреждение нерва. Существует также риск кровотечений, однако у больных, получающих антикоагулянтную терапию, эта процедура обычно не вызывает осложнений [106].

Технические условия и безопасность

В целом исследование легочной функции затруднено только у отдельных больных, когда приходится учитывать влияние сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет или психическая патология. Не рекомендуется проводить исследования в течение 1-го мес. после инфаркта миокарда [42]. Исследованию могут мешать такие состояния, как боль в грудной клетке или брюшной полости, патология лицевой области, эмоциональная неуравновешенность или психические нарушения. При проведении бодиплетизмографии может развиваться клаустрофобия. Существует вероятность передачи инфекции во время исследования, хотя прямых доказательств этого не получено [41].

Заключение

ОФВ₁ остается главным конечным показателем легочной функции, который признан достаточным критерием эффективности в фармакологических исследованиях ХОБЛ, особенно в сочетании с показателями, отражающими симптомы заболевания [1]. Однако в связи с тем, что при обычной спирометрии нельзя оценить гиперинфляцию легких и ее изменение на фоне бронходилататоров, в исследования можно включить ИЕ, особенно если предполагается влияние на физиологию дыхания. У больных с гиперинфляцией показатели ОО или ФОЕ позволяют судить об эффективности лечения, которую нельзя оценить по ОФВ₁. Также следует подчеркнуть, что изменение ИЕ после фармакологического лечения без плевтизмографического определения статических легочных объемов не эквивалентно изменению этих объемов [53]. Газовый состав артериальной крови является информативным показателем в интервенционных исследованиях, в которых может нарушаться регуляция дыхания или ухудшаться вентилиционно-перфузионное отношение в легких.

Показатели, ориентированные на пациента

Введение

ХОБЛ ухудшает многие характеристики здоровья [107]. При прогрессировании заболевания возникают физиологические или биологические нарушения, приводящие к появлению симптомов и физического ограничения, на которые больной обращает внима-

ние. Пациент сталкивается с невозможностью заниматься привычной деятельностью, и это влияет на его восприятие собственного здоровья и общее благополучие [108].

Таким образом, для оценки эффективности лечения большое значение имеют различные клинические и физиологические показатели, такие как одышка, функциональный статус, КЖСЗ, общее состояние здоровья [109]. Так, одышка является основной причиной обращения больных за медицинской помощью. Оценка одышки — основного симптома ХОБЛ — позволяет определить практическое влияние лечения на повседневную жизнь пациента. Больные с ХОБЛ нередко ограничивают физическую активность, чтобы избежать неприятного ощущения одышки. Оценка функционального статуса помогает выявить те виды деятельности, которые больной может выполнять, — установить это с помощью измерения ОФВ₁ или одышки невозможно.

Состояние здоровья и КЖСЗ

Оценка состояния здоровья — это стандартизованный метод выявления влияния болезни на повседневную жизнь пациента, его активность и благополучие. Примерно в таком же значении нередко используется термин "качество жизни", но это неправильно. Факторы, определяющие качество жизни человека, весьма разнообразны. Даже у очень тяжелых больных состояние здоровья обычно составляет довольно малую часть качества жизни, а большая доля приходится на работу, финансы, семью и социальные факторы в совокупности [110]. КЖСЗ — специфическое понятие.

Целью создания систем для оценки состояния здоровья и КЖСЗ было сравнение разных пациентов и разных исследований. Это значит, что состояние всех пациентов во всех исследованиях необходимо оценивать одинаково, применяя одни и те же методы и единицы измерения. Искажение величин недопустимо, т. е. исследование у сходных больных должно быть единообразным. В конечном итоге показатели состояния здоровья и КЖСЗ предназначены для использования в группах больных, но также могут применяться у отдельных пациентов, однако необходимо понимать, что эти методы дают стандартизованную оценку состояния здоровья, но не качества жизни.

Ценные сведения об особенностях некоторых вопросников представлены на сайте по качеству жизни ATS [111].

Методы оценки состояния здоровья и КЖСЗ

Состояние здоровья

Вопросники по состоянию здоровья предназначены для его оценки вне связи с заболеванием. Многие из них используются при ХОБЛ, в частности краткий вопросник по здоровью (*Short-Form Health Survey* — SF-36), состоящий из 36 пунктов, Профиль влияния болезни (*Sickness Impact Profile* — SIP) и Ноттингемский профиль здоровья (*Nottingham Health Profile* — NHP).

SF-36 был разработан для общей оценки состояния здоровья [112]. В нем 8 разделов: физическая функция, ментальное здоровье, энергия / живость, ощущение здоровья, ограничение физической роли, ограничение ментальной роли, социальная функция, боль. По этому вопроснику рассчитывают 2 суммарных балла — физический и ментальный; он заполняется пациентом самостоятельно.

SIP также служит для общей оценки здоровья [113] и состоит из 12 категорий: сон и отдых, питание, работа, ведение домашнего хозяйства, развлечения и хобби, ходьба, подвижность, уход за собой и передвижение, социальное взаимодействие, быстрота реакции, эмоциональность, общение. Результат включает в себя 2 компонента — физический и психосоциальный. Вопросник заполняется пациентом.

NHR позволяет оценить общее здоровье [114]. В нем 6 разделов: боль, физическая подвижность, эмоциональные реакции, энергия, социальная изоляция, сон. Он также заполняется самим пациентом.

Длинные вопросники для оценки состояния здоровья и КЖСЗ при конкретных заболеваниях

Эти комплексные вопросники разработаны и валидизированы специально для больных ХОБЛ. Они охватывают разнообразные аспекты данного заболевания и поэтому требуют значительного времени для заполнения. К ним относятся: индивидуализированный Вопросник хронических респираторных заболеваний (*Chronic Respiratory Questionnaire* — CRQ), Респираторный вопросник Госпиталя св. Георгия (*St. George Respiratory Questionnaire* — SGRQ) и Вопросник качества жизни при респираторных заболеваниях (*Quality of Life for Respiratory Illness Questionnaire* — QoL-RIQ).

CRQ разработан в 1987 г. для оценки КЖСЗ у больных ХОБЛ [115]. Он включает в себя 4 раздела по 20 вопросов: одышка, эмоциональная функция, усталость, навыки. Существует стандартизованная версия для самостоятельного заполнения больным (CRQ—SAS), которое занимает 7 мин; она валидизирована относительно первоначального варианта, заполняемого интервьюером, и может использоваться для телефонного опроса [116–118].

SGRQ создан в 1992 г. для оценки состояния здоровья больных с респираторной патологией [119]. Он также валидизирован для использования у пациентов с бронхоэктазами [120]. В нем 3 раздела — симптомы, активность и влияния, для которых рассчитывается общий балл. Вопросник должен заполняться больным под наблюдением исследователя.

QoL-RIQ создан в 1997 г. для использования при легкой и среднетяжелой бронхиальной астме (БА) и ХОБЛ [121]. В нем 7 разделов: проблемы с дыханием; физические проблемы; эмоции; ситуации, вызывающие или усиливающие проблемы с дыханием; общая активность; повседневная и домашняя активность; социальная активность; взаимоотношения и сексуальная активность. Рассчитывается общий балл. Вопросник заполняется самим пациентом, существует укороченная версия [122].

Короткие вопросники для оценки состояния здоровья и КЖСЗ при конкретных заболеваниях

Такие вопросники были разработаны для объективной, но более простой, чем в длинных вопросниках, оценки общего состояния здоровья при ХОБЛ. Они менее обширны. К ним относятся: CRQ—SAS, Вопросник по дыхательным путям (*Airways Questionnaire* — AQ20) и Вопросник по проблемам с дыханием (*Breathing Problems Questionnaire* — BPQ). AQ20 разработан в 1998 г. для больных БА [123] и ХОБЛ [124, 125]. BPQ создан для больных с ХОБЛ в 1994 г. [126], а его укороченная версия — в 1998 г. [127]. Оба вопросника заполняются пациентами, результатом является общий балл.

Специальные вопросники для оценки состояния здоровья и КЖСЗ для больных с дыхательной недостаточностью

Существует только один вопросник, оценивающий состояние больных с тяжелой гипоксией или вентилаторной недостаточностью. Вопросник по дыхательной недостаточности фонда *Maugeri* был создан в 1999 г. для применения у больных с дыхательной недостаточностью [128]. Он состоит из 3 разделов: ежедневная активность, когнитивная функция, инвалидизация. Вопросник также заполняется больными, рассчитывается общий балл.

Вопросники по контролю над ХОБЛ

Оценить контроль ХОБЛ с точки зрения врача [129] позволяет Вопросник клинического контроля (*Clinical Control Questionnaire*). Он разработан в 2003 г. и включает в себя 3 раздела: симптомы, функциональный статус и ментальный статус. Вопросник заполняется больными, рассчитывается общий балл.

Вопросники по функциональному статусу

Эти вопросники имеют такой же объем, как и длинные для конкретных заболеваний, но более подробно, чем последние, оценивают функциональный статус, который не ограничивается только подвижностью. Наиболее распространены 2 из них: Вопросник по легочному функциональному статусу и одышке (*Pulmonary Functional Status and Dyspnoea Questionnaire* — PFSDQ-M) и Шкала легочного функционального статуса (*Pulmonary Functional Status Score* — PFSS).

PFSDQ-M и PFSS разработаны в 1998 г. для больных ХОБЛ [130, 131]. В PFSDQ-M входят 2 раздела (уровень активности и одышка), а в PFSS — 3 (ежедневная активность / социальное состояние, психологическое состояние и сексуальное состояние). Оба вопросника заполняются больными, рассчитывается общий балл.

Шкалы повседневной активности

Ноттингемская шкала расширенной повседневной активности (*Nottingham Extended Activity of Daily Living* — EADL) и Лондонская шкала повседневной активности при заболеваниях органов грудной клетки (*London Chest Activity of Daily Living* — LCADL) являются основными вопросниками этой группы

и предназначены для пациентов, активность которых ограничена домом, — т. е. с более тяжелым состоянием, чем в большинстве случаев ХОБЛ.

EADL создана в 1987 г. для общей оценки ограничений основных видов повседневной активности у больных, перенесших инсульт [132], но используется и у больных ХОБЛ [133]. Она содержит 4 раздела: подвижность, работа по дому, кухня, досуг. Рассчитывается общий балл. Вопросник заполняется врачом.

Шкала LCADL (2000 г.) служит для оценки повседневной активности больных с тяжелой ХОБЛ [134]. Вопросник заполняется больными, рассчитывается общий балл.

Методы оценки предпочтений

Существует несколько шкал, цель которых — оценить здоровье больного или его предпочтения относительно состояния здоровья. Для оценки предпочтений пациента можно пользоваться комплексными прямыми методами, такими как метод "временных уступок" (*Time Trade-off*) или метод "стандартного риска" (*Standard Gamble*), либо более простыми методами, такими как "термометр ощущений" и обычная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [135–138].

Непрямые методы оценки предпочтений основаны на использовании должных величин, рассчитанных для других показателей. Этим они отличаются от других шкал, которые обсуждались в данной главе. Одна из них, укороченная версия 6-разрядной шкалы, является производным вопросника SF-36. Часто применяются Шкала качества благополучия (*Quality of Well-being scale* — QWB) и Европейский вопросник качества жизни (*European Quality of Life Questionnaire* — EQ-5D). Это популяционные вопросники.

QWB разработана для практического применения [139]. Эта шкала позволяет определить симптомы, подвижность, физическую и социальную активность. Ее можно использовать для экономической оценки в исследованиях стоимости—эффективности или продолжительности "качественной" жизни (*quality-adjusted life-years* — QALY). Вопросник заполняется интервьюером.

EQ-5D разработан также для практического применения [140]. Он оценивает подвижность, самообслуживание, обычную активность, боль / дискомфорт и тревожность / депрессию. Его можно применять для экономической оценки в исследованиях стоимости—эффективности или продолжительности "качественной" жизни. EQ-5D содержит "термометр ощущений" и заполняется пациентом.

Общие комментарии по вопросникам для ХОБЛ

Сегодня существует множество разнообразных вопросников, однако можно обобщить опыт их использования.

Вопросники, специфичные для конкретного заболевания, более чувствительны к изменениям состояния пациента и, таким образом, лучше, чем оригинальные вопросники, подходят для оценки

эффективности лечения при ХОБЛ. Из 3 оригинальных вопросников, проведенных здесь, наиболее широко применяется SF-36. Также распространены CRQ и SCRQ, которым посвящено множество литературы. Оба вопросника используются в реабилитации и фармакологических исследованиях, но несколько отличаются: CRQ больше подходит для реабилитационных программ, а SCRQ особенно информативен в длительных фармакологических исследованиях. Ведется доработка каждого из них. Исследований, предметом которых является QoL-RIQ, гораздо меньше.

Хорошо изучены вопросники по оценке функционального статуса, которые во многом аналогичны общим, специфичным для конкретного заболевания, но разработаны для более узких целей. Все остальные перечисленные вопросники служат для того, чтобы оценить восприятие заболевания самим пациентом в течение длительного времени с учетом специфики патологии. Доказана их достоверность при применении в соответствующих популяциях с соответствующей целью, но окончательно не установлено, имеют ли эти вопросники тот же уровень надежности, достоверности и реактивности, что и вопросники для долговременной оценки состояния здоровья, если их применять у одного и того же больного. Также неясно, дают ли они какую-либо дополнительную информацию.

Определение предпочтений больного представляет огромный интерес, с точки зрения экономики здравоохранения, поскольку шкала оценки охватывает спектр от смерти до полного здоровья, а это значит, что после смерти больного его данные могут быть включены в экономический анализ здравоохранения. QWB и EQ-5D достаточно широко используются при ХОБЛ, но, как и все оригинальные вопросники, имеют относительно низкую чувствительность. Достаточно хорошей реактивностью обладает "термометр ощущений" [135–138].

Детали вопросников

В этом разделе рассматриваются некоторые свойства вопросников. Авторы данного документа не пытались перечислить все источники, подтверждающие действенность каждого вопросника, но приведенные ссылки содержат важные сведения о валидации рассматриваемых вопросников. Все они были валидизированы в той или иной степени. Чаше других применяют вопросники CRQ и SGRQ, и в базе данных *PubMed* о них собрано множество сведений.

Одышка

Количественная оценка одышки проводится с помощью психофизики (взаимосвязь "стимул—реакция"). В клинических исследованиях можно использовать 2 основных подхода: оценка одышки при повседневной активности и непосредственно при выполнении нагрузки. В фармакологических исследованиях она измеряется с 2 целями: чтобы разделить больных на группы по выраженности одышки

(дискриминантные методы) и проанализировать динамику (оценочные методы). Выявить эффективность лечения позволяют 2 важных критерия: реактивность и конструктивная валидность [141]. Под реактивностью понимают способность обнаружить изменения; если в результате лечения одышка уменьшилась, врач и пациент хотят быть уверенными в том, что они могут определить эту разницу, даже если она невелика. Для конструктивной валидности изменения в балльной оценке одышки должны коррелировать с ожидаемыми изменениями других показателей: параметрами легочной функции и переносимостью физических нагрузок в соответствии с теоретически полученным прогнозом. Однако степень корреляции, как правило, оказывается умеренной. Это означает, что балльная оценка одышки и показатели легочной функции отражают разные процессы.

Клиническая оценка

За последние 50 лет было разработано множество шкал для количественной оценки одышки [141]. Многие из них являются 1-мерными и оценивают только тяжесть одышки при определенной физической нагрузке (например, при ходьбе по ровной местности или подъеме по ступенькам). Позже появились многомерные шкалы и вопросники, в которых учитываются дополнительные факторы, влияющие на одышку. В следующих разделах рассматриваются чаще всего применяемые шкала MRC [142], шкала исходного (ИИО) и транзитного (ТИО) индексов одышки [143] и посвященные одышке разделы вопросника CRQ [115].

Шкала MRC

Шкала MRC состоит из 5 пунктов, описывающих различные виды физической активности, такие как ходьба или подъем по лестнице, которые вызывают одышку [142]. Она была опубликована в 1959 г. Пациенту требуется < 1 мин для выбора пункта, который наиболее точно соответствует тяжести его состояния. Шкала MRC считается дискриминантной и оценивает больного ХОБЛ с точки зрения его инвалидизации [144]. В одном исследовании частотного распределения показателей MRC у пациентов с ХОБЛ [145] выявлена тенденция к занижению балльной оценки (т. е. преуменьшению тяжести) одышки, в то время как другие методы оценки одышки имели более нормальное распределение. Шкала MRC хорошо воспроизводима в течение как короткого (от 2 дней до 2 нед.), так и длительного времени. Факторный анализ показал, что шкалы являются самостоятельным методом оценки одышки при ХОБЛ, не зависящим от легочной функции [145–147]. Однако шкала MRC не эффективна для оценки динамики одышки, большие интервалы между уровнями физической активности делают ее нечувствительной к изменениям одышки на фоне фармакотерапии [141]. По этой причине не рекомендуется использовать ее в многоцентровых исследованиях. Она также не подходит для обострений ХОБЛ. Не исключено, что

кардиологические заболевания могут менять тяжесть одышки, но в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием больных ХОБЛ наличие клинически значимой кардиологической патологии было критерием исключения.

ИИО и ТИО

ИИО и ТИО разработаны в 1984 г. для того, чтобы врач или другой медицинский персонал могли расспросить пациента о тяжести его одышки для получения полной картины по 3 составляющим: функциональному ухудшению, величине нагрузки и величине усилия [143]. ИИО является дискриминантной шкалой, позволяющей количественно оценить исходную тяжесть одышки, а ТИО представляет собой шкалу оценочную, измеряющую динамику одышки по сравнению с исходным уровнем.

Шкалы ИИО и ТИО стандартизованы. В начале исследования интервьюер задает пациенту вопросы о том, как одышка влияет на его повседневную активность. В соответствии с ответами выбирают соответствующее количество баллов по 3 разделам: 1) функциональное ухудшение — 0–4 балла; 2) величина нагрузки — 0–4 балла; 3) величина усилия — 0–4 балла. Сумма баллов составляет 0–12: чем меньше число в этом интервале, тем тяжелее одышка. Когда динамика одышки оценивается по ТИО, интервьюер задает пациенту вопросы о том, как изменения одышки по сравнению с первоначальным состоянием отражаются на его повседневной активности. При этом учитываются следующие разделы: 1) функциональное ухудшение — от –3 до +3 баллов; 2) величина нагрузки — от –3 до +3 баллов; 3) величина усилия — от –3 до +3 баллов. Сумма этих баллов может составить от –9 до +9; отрицательные значения соответствуют ухудшению, положительные значения — улучшению.

В 2004 г., чтобы усовершенствовать стандартизацию критериев оценки одышки, была разработана компьютеризированная версия ИИО и ТИО, предназначенная для самостоятельного использования пациентами (*Self-Administered and Computerized — SAC*) [148]. В этой версии в ИИО в разделе "Величина нагрузки" критерий "подъем по ступенькам на 3 пролета лестницы" заменен на "подъем по ступенькам на 1 пролет лестницы". В ТИО сделаны 2 замены: для напоминания пациенту о его исходном уровне одышки на экране компьютера можно отобразить соответствующий балл ИИО, и для каждого компонента ТИО создана 2-направленная ВАШ. Пациент с помощью клавиатуры или мыши перемещает вертикальную шкалу вверх при улучшении одышки, по сравнению с исходным состоянием, либо вниз — при ухудшении.

Статистическое частотное распределение для ИИО и ТИО у больных ХОБЛ нормальное [145, 149, 150]. Обе части этой шкалы хорошо воспроизводимы в течение как короткого времени (от 2 дней до 2 нед.), так и длительных периодов.

С точки зрения влияния на здоровье при ХОБЛ, факторный анализ показал, что шкалы являются

самостоятельным методом оценки одышки, не зависящим от легочной функции [145–147]. Долговременные исследования показали ожидаемое уменьшение баллов по ТИО (т. е. нарастание одышки) у больных ХОБЛ в течение 1–2 лет [151, 152]. Многочисленные РКИ продемонстрировали улучшение по ТИО на фоне фармакотерапии по сравнению с плацебо у больных ХОБЛ [150–160]. В обсервационном исследовании [36] подтверждена достоверность и реактивность ИИО / ТИО при острых изменениях одышки во время обострений ХОБЛ. В 1 РКИ одышка у больных с обострением ХОБЛ существенно улучшилась ($p = 0,04$) спустя 10 дней лечения преднизолоном и стандартной терапии (+4,0 балла по ТИО) по сравнению с плацебо и стандартной терапией (+2,1 балла) [161].

На практике ИИО / ТИО применяются для оценки одышки на фоне фармакотерапии по сравнению с плацебо во множестве исследований, проводимых в различных центрах [152–160]. Для работы с компьютерной версией SAC потребуются установить специальное программное обеспечение. Чтобы получить результат как по оригинальной версии шкалы, так и по SAC, понадобится ~3–4 мин. Если используется оригинальная версия, следует иметь представление о респираторных заболеваниях, просмотреть обучающий фильм либо понаблюдать за работой опытного интервьюера. Если применяется версия SAC, пациент сначала должен заполнить обучающий раздел, касающийся оценки усталости, и только потом выбирать баллы по каждому из 3 компонентов ИИО или ТИО. Оригинальные версии ИИО / ТИО свободно доступны для учреждений и лиц, использующих эти шкалы в исследовательских протоколах. Шкалы можно получить в исследовательском институте *Mapi* (Лион, Франция). Если они используются в РКИ фармацевтическими компаниями, взимается умеренная плата за каждое исследование и перевод на каждый язык. Версия SAC имеется на сайте *Psychological Applications** (Уотербери, США). Стоимость версии зависит от предполагаемого использования вопросника.

Раздел одышки в вопроснике CRQ

CRQ разработан в 1987 г. для оценки КЖСЗ у больных с респираторной патологией [115]. Одышка — один из 4 разделов CRQ. В оригинальном (индивидуализированном) варианте пациент выбирал вид деятельности, наиболее часто вызывающий одышку, а затем в 2 рандомизированных исследованиях, в которых всех пациентов спрашивали об одних и тех же видах активности, авторы валидизировали стандартизованную версию. При сравнении версий было выявлено некоторое увеличение реактивности для индивидуализированного варианта. Помимо этого, самостоятельная работа пациента с вопросником отличалась повышенной реактивностью, по сравнению с вариантом, заполняемым интервьюером [116, 117].

В индивидуализированном варианте пациента просят написать или выбрать из перечня 5 наиболее важных видов физической активности, вызывавших одышку в течение предшествующих 2 нед. Затем он оценивает тяжесть одышки при каждом виде активности по 7-балльной шкале (от "крайне тяжелой одышки" до "отсутствия одышки"), аналогичной шкале Лайкерта. Другими словами, для каждого вида активности, которые либо индивидуализированы, либо стандартизованы, предлагается от 1 до 7 баллов, после чего для всех заполненных пунктов рассчитывается средний балл, который представляет собой итоговую оценку одышки по вопроснику CRQ. У больных ХОБЛ распределение оценки одышки в баллах по вопроснику CRQ нормальное [145], результат воспроизводим в течение короткого (от 2 дней до 2 нед.) и длительного периодов.

Хотя CRQ используется для оценки КЖСЗ в РКИ по фармакотерапии ХОБЛ, в большинстве этих исследований раздел, посвященный одышке, не приводится полностью [160, 162–164]. В 1 исследовании, изучавшем влияние фармакологического лечения на одышку с помощью CRQ [165], не получено существенных различий между 3 видами терапии: сальметеролом и плацебо, сальметеролом и ипратропиумом бромидом и группой плацебо. В обсервационном исследовании [36] раздел одышки в CRQ оказался достаточно надежным и чувствительным к острым изменениям одышки при обострениях ХОБЛ. В другом РКИ [161] при оценке одышки было показано значительное улучшение ($p = 0,02$) через 10 дней лечения преднизолоном и стандартной терапии (+1,68 балла), по сравнению с плацебо и стандартной терапией (+0,97 балла).

Аналогично вышеописанным способам измерения одышки допускается вероятность того, что при использовании CRQ на тяжесть одышки могут влиять кардиологические заболевания, однако больные с ХОБЛ и значимой кардиологической патологией исключались из этих РКИ.

Раздел одышки CRQ можно применять в многоцентровых исследованиях [160, 162–165]. Для использования версии CRQ–SAS нет необходимости в специальном обучении. Время заполнения интервьюером составляет ~10 мин, самим больным — около 7 мин [115, 116]. Для применения оригинального варианта CRQ требуются интервьюер, список из 26 видов физической активности, которые могут вызывать одышку, и шкала Лайкерта. Интервьюер должен иметь базовые знания по респираторным заболеваниям и применению шкалы Лайкерта. Согласно правилам Университета *McMaster* (Гамильтон, Канада), стоимость любой версии CRQ зависит от ее планируемого использования.

Оценка одышки во время нагрузки

Другой подход к оценке одышки заключается в том, что пациент оценивает тяжесть одышки непосред-

* *Psychological Applications* — исследовательская организация, производящая компьютерные программы для клиник и фармацевтических компаний, позволяющие графически представлять субъективные симптомы с их последующим количественным анализом. — Прим. перев.

ственно в момент выполнения конкретной нагрузки, например, при вращении педалей велоэргометра или ходьбе. При этом используют различные протоколы нагрузки, в т. ч. тесты с возрастающей или с постоянной нагрузкой. Существует 2 распространенных метода оценки одышки во время нагрузки у больных ХОБЛ: шкала соотношения от 1 до 10 (CR10) и ВАШ.

Шкала CR10 состоит из неравномерно расположенных словесных описаний тяжести одышки, соответствующих конкретным цифрам в определенной пропорции [166].

ВАШ представляет собой вертикальную или горизонтальную линию, обычно 100 мм длиной, с описаниями одышки, расположенными на ее концах.

При оценке одышки во время нагрузки шкала CR10 имеет некоторые преимущества перед ВАШ. Во-первых, CR10 не имеет четкого окончания, что дает возможность оценить одышку в >10 баллов, в то время как ВАШ ограничена 100 мм. Во-вторых, характеристики одышки на шкале CR10 позволяют непосредственно сравнивать разных больных или группы. В-третьих, больному проще пользоваться во время нагрузки шкалой CR10. Использование на шкале CR10 цифр и описаний одновременно (например, 3 балла, или умеренная одышка) облегчает определение целевого уровня одышки при физических тренировках по сравнению с длиной, выраженной в мм, на ВАШ. Шкалу CR10 иногда сочетают с непрерывными методами оценки одышки [167]. При этом пациент передвигает компьютерную мышь вдоль вертикальной линии, что позволяет ему отметить любой момент во время нагрузки, когда изменилось дыхание, в отличие от оценки одышки "по команде" через каждую минуту нагрузки [167–169].

В целом оценка одышки во время нагрузки дает информацию, существенно отличающуюся от той, которую исследователь получает при клинической оценке одышки [141].

Шкала CR10

В 1982 г. Borg [166] разработал категориальную шкалу от 0 до 10. Она состоит из неравномерно расположенных словесных описаний тяжести одышки, которым соответствовали определенные цифры пропорционально интенсивности ощущений больного. Шкала CR10 является стандартным методом, с помощью которого больные оценивают одышку, опираясь на словесные описания, которым соответствуют цифры. До начала нагрузочного теста пациент должен получить письменную инструкцию об использовании шкалы [170]. Во время теста с возрастающей или постоянной нагрузкой пациент обычно в конце каждой минуты или в конце каждого уровня нагрузки получает сигнал, по которому оценивает одышку. Альтернативный подход позволяет проводить непрерывную оценку одышки, передвигая компьютерную мышь вдоль вертикальной линии, расположенной на экране компьютера параллельно шкале CR10 [167–169].

С точки зрения частотного распределения, диапазон оценки одышки по CR10 больными ХОБЛ

чрезвычайно широк [169, 171]. Эта шкала воспроизводима в течение короткого (от 2 дней до 2 нед.) и длительного периода. Факторный анализ показал, что оценка одышки во время физической нагрузки является методом, отличным от исследования легочной функции и физической толерантности [145]. CR10 также может применяться при различных вариантах фармакотерапии ХОБЛ [29, 49, 50, 169, 172, 173]. Однако такая оценка не рекомендуется при обострении ХОБЛ.

В многоцентровых РКИ, изучавших различные виды фармакотерапии, больные успешно определяли выраженность одышки в баллах по шкале CR10 во время физической нагрузки [29, 49, 50, 169, 172, 173]. Как и для других способов измерения одышки, не исключено, что на ее тяжесть влияют сопутствующие кардиологические заболевания.

Балльная оценка одышки при ХОБЛ обычно проводится на фоне физической нагрузки, например, на велоэргометре или тредмиле. Для изучения одышки непрерывными методами требуются компьютер с мышью, монитор со шкалой CR10 и специальное программное обеспечение. Время, необходимое для оценки одышки таким способом, зависит от длительности физической нагрузки. Перед рандомизацией для назначения тех или иных препаратов сначала нужно провести пробное тестирование пациента с той же шкалой CR10 и тем же оборудованием. Компьютерная программа для непрерывной оценки одышки имеется на сайте *Psychological Applications*, стоимость зависит от предполагаемых целей ее использования.

Заключение

Многочисленные клинические и физиологические показатели, такие как одышка, функциональный статус и состояние здоровья, имеют большое значение для оценки эффективности лечения. Методы оценки одышки должны опираться на критерии, ориентированные на пациента, и быть по возможности многомерными, стандартизованными и в идеале — компьютеризованными. Методы, которые не могут использоваться пациентами самостоятельно, а требуют участия интервьюера, менее предпочтительны. Если в дальнейших клинических исследованиях ожидается, что оценка одышки будет давать надежную информацию, эти рекомендации должны соблюдаться [109]. Здоровье является абстрактным понятием, однако можно разработать стандартизованные критерии оценки его состояния со свойствами интервальной шкалы (т. е. вопросник в виде линейки). Взаимосвязь между снижением легочной функции и ухудшением здоровья [174] не настолько сильна, чтобы спирометрические показатели надежно отражали КЖСЗ [175]. По этой причине состояние здоровья должно оцениваться с помощью специальных вопросников. К сожалению, недавно получены данные о том, что состояние здоровья у больных ХОБЛ может улучшаться даже после регулярного лечения плацебо [176], а метаанализ

опубликованных клинических исследований показал, что SGRQ — единственный вопросник, способный дифференцировать здоровье и ХОБЛ, хотя он и не является индикатором тяжести этого заболевания в соответствии с выраженностью бронхиальной обструкции [177]. В то же время слабая корреляция между ОФВ₁ и качеством жизни свидетельствует о необходимости многомерных методов.

Обострения

Введение

Хроническое прогрессирующее течение ХОБЛ часто утяжеляется за счет кратковременных периодов усиления симптомов, особенно кашля, одышки и продукции мокроты, которая становится гнойной. Большинство таких явлений вызывается бронхиальной инфекцией, и если обострения возникают часто, они отрицательно влияют на КЖСЗ [178–181]. Более того, обострения являются самой частой причиной посещений врача, госпитализаций и смертей среди пациентов с ХОБЛ [182]. Уменьшение частоты и тяжести обострений — одна из главных задач лечения этого заболевания. К сожалению, валидизированные диагностические тесты или биомаркеры обострений отсутствуют [183], и в таком случае диагноз должен опираться на клиническое определение, включающее в себя наиболее частые симптомы. Определение обострения и его тяжести должно быть стандартизованным, чтобы можно было сравнивать разные виды лечения в различных условиях [184].

Определение обострения

В настоящее время отсутствует стандартизованное и общепринятое определение обострения ХОБЛ [184], наиболее распространены 4 основных.

Первое определение основано на сочетании 3 главных симптомов обострения: нарастания одышки, увеличения объема мокроты и усиления его гнойного характера. При обострении I типа присутствуют все 3 симптома. При обострении II типа появляются только 2 из них. Обострение III типа характеризуется наличием 1 симптома и как минимум одного из следующих проявлений: инфекция верхнего отдела дыхательных путей в течение предшествующих 5 дней, повышение температуры без других причин, усиление кашля, увеличение частоты дыхания (ЧД) или сердечных сокращений (ЧСС) на 20 % от исходного уровня [185]. Это определение широко используется в клинических исследованиях антибиотиков при обострениях ХОБЛ.

Второе определение обострения ХОБЛ основано на выявлении следующих признаков в течение как минимум 2 дней подряд: либо 2 из 3 основных симптомов (нарастание одышки, увеличение объема мокроты и усиление ее гнойного характера), либо 1 главного симптома и 1 дополнительного проявления (увеличения объема назальной слизи, хрипов, боли

в горле, кашля, повышения температуры) [178]. Это определение применяется в продолжительных исследованиях ХОБЛ и, в отличие от 1-го, имеет преимущество в том, что позволяет выявить все обострения — как диагностированные, так и не диагностированные врачами. Выявление недиагностированных обострений требует от пациентов ведения дневников.

Третье определение было выработано в результате согласования мнений группы экспертов: это стойкое ухудшение по сравнению со стабильным состоянием, выходящее за рамки повседневных колебаний самочувствия, с острым началом и необходимостью изменить поддерживающую терапию [186].

Четвертое определение появилось в некоторых рандомизированных клинических фармакологических исследованиях [152, 187]. Согласно ему, обострение — это комплекс респираторных проявлений (например, кашля, хрипов, одышки, мокроты), сохраняющихся не менее 3 дней. Однако отсутствуют доказательства того, что для диагностики обострения достаточно 3 дней симптомов. В отличие от БА, при ХОБЛ не бывает резкого нарастания симптоматики, которая так же внезапно может исчезнуть в течение нескольких часов или дней без дополнительного лечения [188]. Более того, отсрочка начала лечения обострения может привести к увеличению его продолжительности [189]. Таким образом, для диагностики обострения ХОБЛ не требуется никаких временных ограничений.

Использование частоты обострений как конечного показателя в клинических исследованиях ХОБЛ требует подсчета числа таких эпизодов. Следовательно, определение обострения должно включать в себя любое усиление респираторных симптомов по сравнению с исходным состоянием. В этом отношении предпочтительно определение, используемое в современных клинических исследованиях бронходилататоров и / или ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при ХОБЛ. Таким образом, предполагаемое определение ХОБЛ должно звучать так: "усиление респираторных симптомов по сравнению с исходным состоянием, как правило, требующее изменений терапии" [190, 191]. Однако если применять это определение, то надо учесть пациентов распознавать обострения и усиливать лечение — самостоятельно или вместе с врачом, иначе частота обострений будет недооценена. При использовании этого определения важно учитывать, что ~ 2/3 больных могут прогнозировать начинающееся обострение, и в большинстве случаев симптомы будут одинаковы [192].

Определение тяжести обострения

Эффективность лечения может подтверждаться не только сокращением частоты обострений, но и, что встречается чаще, уменьшением его тяжести. Не существует валидизированной шкалы для оценки выраженности обострений. Некоторые авторы, анализируя купирование обострения в клинических

исследованиях антибиотиков [193] или в обсервационных исследованиях [194], используют комплексные шкалы симптомов. Однако сегодня такие шкалы не валидизированы для долговременных исследований лечения больных стабильной ХОБЛ. Напротив, в большинстве работ критерием тяжести обострения служит интенсивность лекарственной терапии, необходимой для его купирования, — от амбулаторного лечения до госпитализации в отделение интенсивной терапии [152, 154, 191, 195–197]. Классификация по типам I–III в соответствии с критериями *Anthonisen et al.* [185] не подходит для определения тяжести, а указывает на вероятность бактериальной инфекции как причины обострения (например, обострение I типа у пациента с легкой ХОБЛ может иметь более благоприятный прогноз, чем обострение III типа у тяжелого больного).

Предложенная классификация тяжести включает в себя 3 категории: 1) легкое обострение, проявляющееся усилением респираторных симптомов, которое может быть купировано больным самостоятельно при увеличении объема поддерживающей терапии; 2) среднетяжелое, требующее назначения системных глюкокортикостероидов (сГКС) и / или антибиотиков; 3) тяжелое, требующее госпитализации.

Оценка частоты обострений

Из-за сезонных вариаций оценка частоты обострений требует длительности наблюдения не менее 1 года [179]. Методы регистрации частоты обострений не стандартизованы, но в нескольких клинических исследованиях и ГКС и / или бронходилататоров при ХОБЛ использовались разные способы [152, 154, 190, 191, 195–198].

В обсервационных исследованиях ХОБЛ выявлено асимметричное распределение этого показателя: большинство больных переносит 0–2 обострения в год и лишь малая доля пациентов — ≥ 10 обострений в год [179, 194, 198]. Среднее число обострений обычно зависит от тяжести заболевания и используемого определения и составляет в обсервационных исследованиях 1–2,5 эпизода в год [179, 194, 198]. Если учитывают недиагностированные врачом обострения, то у тяжелых больных (III стадия по GOLD) регистрируется в среднем 3,43 обострения в год, а у больных со II стадией по GOLD — 3,68 обострения в год [194].

В течение короткого периода (недель или месяцев) этот показатель не воспроизводим из-за небольшого числа эпизодов за год и малой вероятности повторных обострений в течение нескольких недель или месяцев. Однако долговременное наблюдение показывает, что у больных с частыми обострениями в прошлом вероятность частых обострений в будущем весьма высока [194, 199]. Для больных ХОБЛ доказано краткосрочное [36] и долговременное влияние обострений на КЖСЗ [178–180, 200]. Степень такого влияния напрямую зависит от частоты обострений [178–180, 200]. Помимо этого, низкое КЖСЗ

является фактором риска частых обострений [179]. Многочисленные клинические исследования показали, что частота обострений чувствительна к лечению [152, 154, 190, 191, 195, 197, 198]. Сопутствующие заболевания, в частности кардиологическая патология, являются фактором риска неблагоприятного исхода обострения [201], но на сегодняшний день отсутствуют доказательства того, что они провоцируют частые обострения.

Для оценки частоты обострений в многоцентровых исследованиях используются простые методы. Вопросник в форме дневника позволяет выявить недиагностированные обострения, а для учета диагностированных обострений требуются другие вопросники [178, 194]. Их заполнение занимает < 1 мин, при этом дополнительное оборудование и обучение не требуются.

В клинических исследованиях следует подробно описывать статистическую методику подсчета ежегодной частоты обострений в данной когорте больных и сравнивать показатели при разных видах лечения, поскольку при использовании разных методик появляются значительные колебания в результатах [202].

Оценка тяжести обострения ХОБЛ

Метод оценки тяжести обострений как показателя в клинических исследованиях не стандартизован. Критерии направления больного в стационар могут варьироваться в разных странах и в разных стационарах. Кроме того, сГКС и / или антибиотики при обострениях назначаются в разных регионах по разным схемам. Тяжесть обострений тесно связана с исходной тяжестью заболевания: пациенты с тяжелой ХОБЛ при обострении с большей вероятностью будут направлены в стационар. Таким образом, распределение тяжести обострений в конкретной популяции идет параллельно распределению тяжести ХОБЛ. До 50 % обострений могут не регистрироваться врачами и лечиться дома (легкие), 40–45 % являются среднетяжелыми и < 10 % — тяжелыми [178, 194, 198, 203]. Этот показатель не воспроизводим в течение короткого времени, но при длительном наблюдении больные ХОБЛ, переносившие тяжелые обострения, имеют повышенный риск развития еще более тяжелого обострения в будущем [194, 204]. При ХОБЛ частота обострений влияет на исходы, связанные со здоровьем, поскольку тяжелое обострение, требующее госпитализации больного, влияет на состояние здоровья [179]. Во многих РКИ показано уменьшение тяжести обострений ХОБЛ при лечении фармакологическими препаратами по сравнению с плацебо [152, 154, 195, 197, 198]. Возможно, кардиологические заболевания могут влиять на тяжесть обострений. У пациентов с кардиологической патологией повышен риск госпитализаций по поводу обострений [205] и летальности [206].

Тяжесть обострений можно оценивать в многоцентровых исследованиях, что и делалось в многочисленных РКИ по использованию медицинских ресурсов, в которых фармакотерапия сравнивалась

с плацебо [152, 154, 187, 190, 195–198]. Для выявления недиагностированных (легких) обострений нужны вопросники или дневники для пациентов, а для сбора информации о диагностированных (среднетяжелых и тяжелых) обострениях – вопросники для исследователей [178, 94]. Заполнение вопросников требует < 1 мин, при этом отсутствует необходимость дополнительного оборудования или обучения.

Заключение

Определение обострения ХОБЛ для клинических исследований антимикробных препаратов должно включать в себя оценку симптомов с точки зрения вероятности инфекционной этиологии обострения. Однако определение, используемое в клинических исследованиях по фармакотерапии стабильной ХОБЛ, не ограничено только инфекционными обострениями. Оно включает в себя усиление респираторных симптомов по сравнению с исходным состоянием больного и, как правило, потребность в изменении медикаментозного лечения. Определение требует, чтобы пациент умел распознавать признаки обострения и усиливал свою терапию самостоятельно либо обращался к врачу. Такие эпизоды хорошо выявляются с помощью дневников. Различают следующие виды обострения: 1) легкое – с усилением респираторных симптомов, которое может купироваться пациентом самостоятельно при усилении обычной поддерживающей терапии; 2) среднетяжелое, которое требует лечения сГКС и / или антибиотиками; 3) тяжелое, требующее госпитализации. Тяжесть обострений во многом определяется степенью использования ресурсов здравоохранения, и в этом состоит недостаток определения, которое допускает разные критерии направления в стационар или разные схемы назначения антибиотиков и / или сГКС в зависимости от учреждения и страны. В то же время отсутствуют биологические маркеры оценки риска или тяжести обострения, которые можно было бы применять в клинической практике или РКИ.

Физическая нагрузка

Введение

При хронических сердечно-легочных заболеваниях физические возможности больного являются важным самостоятельным клиническим показателем и маркером других исходов лечения. Физическая толерантность у многих больных ХОБЛ значительно снижена и является важным компонентом КЖСЗ [119, 207]. При ХОБЛ переносимость физических нагрузок нельзя прогнозировать с помощью исследования показателей легочной функции в состоянии покоя (например, ОФВ₁), поэтому в клинических условиях нагрузочные тесты помогают установить степень ухудшения, прогноз и эффект от лечения. Физические возможности пациентов с ХОБЛ большей частью ограничены вследствие нарушений вентиляции

и газообмена, приводящих к возрастанию вентиляторных потребностей при нагрузке, динамической гиперинфляции легких и ощущению одышки [208, 209]. Общая детренированность и дефицит питания вызывают дисфункцию периферической мускулатуры и усталость ног, что тоже вносит свой вклад в снижение физических возможностей [210].

Способность физической нагрузки провоцировать одышку используется при оценке одышки по шкале MRC (см. раздел "Одышка") [144]; снижение переносимости физических нагрузок является важным фактором прогноза летальности [211, 212].

Тяжесть и причины низкой физической толерантности лучше всего оценивать при подробном физиологическом обследовании в лаборатории (минутная вентиляция, паттерн дыхания, потребление кислорода, продукция углекислого газа, сатурация кислорода и другие показатели на фоне нагрузки). Можно применять более простые внелабораторные тесты, при которых регистрируется только продолжительность нагрузки или расстояние, пройденное за определенное время. Протоколы лабораторных тестов могут включать в себя возрастающую нагрузку или постоянную (тесты на выносливость), в последних величина нагрузки соответствует определенному проценту от максимальной, достигнутой при предшествующем тестировании. Тесты с возрастающей нагрузкой менее чувствительны к терапии, чем тесты на выносливость, которые, как правило, проводятся с нагрузкой, составляющей примерно 75 % от максимального потребления кислорода ($\dot{V}O_{2\max}$) или максимальной величины нагрузки, ограниченных симптомами заболевания [213, 214]. Внелабораторные тесты, такие как широко используемый 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), представляют собой альтернативу, при которой пациента просят ходить настолько быстро, насколько возможно [215]. Помимо пройденного расстояния желателен регистрировать выраженность одышки в начале и в конце теста (и иногда усталость ног) по модифицированной шкале Борга или ВАШ (см. раздел "Одышка"), ЧСС и SpO₂. Для больных ХОБЛ характерна разная физиологическая реакция на ходьбу и нагрузку на велоэргометре: во время ходьбы одышка и десатурация более выражены [216, 217].

Все нагрузочные тесты достаточно достоверны, специфичны, надежны [49, 50], имеют хорошую прогностическую ценность [212], а также дискриминативные и оценочные возможности [218].

Лабораторные нагрузочные тесты

Лабораторные нагрузочные тесты выполняются в стандартизованных условиях, при их проведении регистрируются ЧСС, минутная вентиляция, ЧД, паттерн дыхания, потребление кислорода и продукция углекислоты (по которой рассчитывается анаэробный порог [219]), длительность и максимальная величина нагрузки. Также можно измерять легочные объемы неинвазивно с помощью оптоэлектронного плетизмографа [220], хотя наиболее распространен

метод измерения ИЕ (учитывая, что ОЕЛ во время нагрузки не меняется). Следует обращать внимание на то, как проводится это измерение [64], но в отдельных лабораториях воспроизводимость метода хорошая [65]. Выраженность дыхательных ощущений, одышка и усталость ног регистрируются с помощью категорической шкалы (см. раздел "Одышка") в покое и через определенные промежутки времени во время нагрузки (обычно через каждую минуту или непосредственно перед каждым увеличением нагрузки). Следует отметить основной симптом, ограничивающий переносимость нагрузки у данного больного [216, 217]. Также желательно регистрировать ЧСС, артериальное давление, сатурацию кислорода и данные электрокардиографии (ЭКГ).

В соответствии с клиническими рекомендациями по кардиореспираторному нагрузочному тестированию ERS, ATS и Американского колледжа торакальных врачей [208, 209] до начала исследования пациент должен спокойно провести несколько минут на велоэргометре или тредмиле при спокойном дыхании, после чего ему дают небольшую нагрузку, которая затем увеличивается в соответствии с выбранным протоколом. Нагрузки на велоэргометре и тредмиле эквивалентны, хотя в клинических исследованиях ХОБЛ чаще применяется велоэргометр, поскольку на нем легче определять величину как возрастающей, так и постоянной нагрузки. Длительность нагрузки обычно составляет 10–12 мин, поэтому следует тщательно выбирать скорость ее наращивания. В исследованиях ХОБЛ обычная скорость наращивания нагрузки составляет 10 Вт/мин, хотя у очень тяжелых или хорошо тренированных пациентов можно увеличивать нагрузку соответственно медленнее или быстрее. Нагрузка также может повышаться до максимальной для расчета величины нагрузки в последующем тесте на выносливость (тест с постоянной нагрузкой, 75 % от максимальной).

Измерение респираторных и метаболических показателей во время различных нагрузочных исследований представляет собой стандартную процедуру, хотя отсутствует единое мнение о скорости наращивания нагрузки, которая выбирается индивидуально в соответствии с целями исследования. Статистическое частотное распределение этих параметров не изучено ни в общей популяции, ни у больных ХОБЛ, однако эти показатели хорошо воспроизводимы как в течение короткого, так и длительного времени, и их динамика может отражать прогрессирование заболевания. В популяции в целом нагрузка является важной составляющей летальности от сердечно-сосудистой патологии [221]. У больных ХОБЛ летальность также зависит от $\dot{V}O_{2\max}$ [212]. Во многих исследованиях показано, что лечебные мероприятия, такие как реабилитация [222, 223], хирургическая редукция объема легких [224], ингаляции кислорода [225, 226], гелиокса [227], применение бронходилататоров [49, 50], улучшают показатели переносимости нагрузки, причем в большей степени постоянной (тестов на выносливость), чем возраста-

ющей. Однако нагрузочные тесты не следует проводить во время обострения ХОБЛ. Наличие сопутствующих заболеваний, которые сами по себе ограничивают физические возможности, например, перемежающаяся хромота или боли в грудной клетке на фоне нагрузки, препятствуют проведению любых нагрузочных тестов. Сопутствующие латентные кардиологические заболевания можно диагностировать во время нагрузки по изменению сердечно-сосудистых показателей (например, ЧСС, ЭКГ или артериального давления).

Нагрузочные тесты могут применяться в многоцентровых исследованиях при условии строгого контроля качества. Сегодня имеются сообщения об исследованиях с участием ≥ 100 больных, проводимых в ≥ 6 центрах, с хорошим качеством данных [49]. Ожидается, что > 90 % больных ХОБЛ в исследовании способны выполнять нагрузочные тесты. Для применения подобных тестов необходимо соответствующее оснащение лаборатории. Требуется электрический велоэргометр или тредмил с возможностью постепенного изменения нагрузки. Помимо этого, необходимы соответствующие флоуметр и газоанализатор, которые обычно входят в состав компьютеризированной системы для нагрузочного тестирования. В идеале при любом нагрузочном тестировании физиологические показатели следует измерять в режиме реального времени при каждом дыхательном цикле (*breath-by-breath*). Тестирование в таком режиме занимает 45–60 мин. Медперсонал, проводящий тестирование (средний медперсонал физиологической лаборатории, студенты последних курсов и т. д.), должен иметь соответствующую подготовку. Стоимость исследования варьируется в разных центрах, но незначительно.

Внелабораторные тесты

Тесты с ходьбой с произвольной скоростью в течение определенного времени

Пациента просят ходить настолько быстро, насколько он может, по ровному коридору в течение определенного времени, которое первоначально составляло 12 мин [228], но теперь обычно ограничивается 6 мин [215]. При необходимости пациентам разрешается останавливаться и затем по возможности продолжать ходьбу. Выраженность дыхательных ощущений во время теста оценивается, как и в лабораторных тестах, как правило, в начале и в конце нагрузки. Также регистрируют ЧСС и сатурацию кислорода с помощью легкого портативного пульсоксиметра. Основным результатом теста является пройденное расстояние в метрах или футах.

Воспроизводимость при повторных тестах у одного и того же больного будет лучше, если подбадривать его во время ходьбы обычной [229] и по окружности [230]. Воспроизводимость теста хорошо изучена у пациентов как с респираторными, так и с кардиологическими заболеваниями [231, 232]. Всегда присутствует тренирующий эффект, поэтому после пробного тестирования следует проводить еще

как минимум 1 испытание, а желательно больше, для получения достоверных результатов [232]. Этот тест не подходит для физически сохранных больных, проходящих расстояние > 600 м, т. к. переносимость физических нагрузок определяется не только тяжестью патологии. Расстояние, пройденное в 6-МШТ, является важным фактором прогноза летальности [233] и состояния здоровья [174] при ХОБЛ. Результат этого теста сегодня используется как стандартизованный конечный показатель в исследованиях по лечению легочной гипертензии и у больных с застойной сердечной недостаточностью. Многочисленные публикации подтверждают, что хирургическая редукция объема легких [234, 235], реабилитация [236], ингаляции кислорода во время нагрузки [237] и различные бронходилататоры [27, 238] значительно улучшают этот показатель. 6-МШТ, как и лабораторные нагрузочные тесты, не рекомендуется выполнять при обострении ХОБЛ и при тяжелых сопутствующих заболеваниях.

Тесты с ходьбой могут применяться в многоцентровых исследованиях при условии соответствующего инструктажа проводящих их лиц. Простота этого испытания обманчива, т. к. на его результат может влиять утомляемость пациентов, если протокол предполагает многочисленные измерения. Для проведения теста необходимы ровный коридор известной длины, таймер и пульсоксиметр и вопросник CR10. Ходьба занимает 6 мин, но с учетом подготовки и инструктажа пациента и отдыха после нагрузки в целом потребуется 20–30 мин. Рекомендуется проводить повторное испытание, исследователь должен хорошо знать условия теста. 6-МШТ относительно недорог и может проводиться неспециалистами.

Шаттл-тесты

Чтобы улучшить воспроизводимость и стандартизацию, была разработана внелабораторная шаттл-тесты — как альтернатива 6-МШТ, в котором скорость ходьбы произвольна. Пациент ходит по эллипсоидной траектории длиной 10 м, ограниченной 2 конусами (шаттл), с заданной скоростью ходьбы, которая регулируется звуковыми сигналами, записанными на магнитофон. Их частота прогрессивно нарастает (шаттл-тест с возрастающей нагрузкой) до тех пор, пока испытуемый не перестанет успевать за сигналами. Оценивают ЧСС, сатурацию кислорода и симптомы. Основным результатом является пройденное расстояние в метрах или футах. В шаттл-тесте с возрастающей нагрузкой расстояние тесно коррелирует с $\dot{V}O_{2\max}$ ($r = 0,86$) [239].

Существует модификация шаттл-теста для определения выносливости, при которой частота звукового сигнала постоянна в течение всего исследования. Частота звукового сигнала соответствует 70 % от максимального потребления кислорода, которое рассчитывается непрямой методом по предварительно установленной взаимосвязи между ЧСС и расстоянием, пройденным в шаттл-тесте. Основным результатом шаттл-теста с постоянной нагрузкой является продолжительность нагрузки в секундах.

Шаттл-тест и его варианты стандартизованы, опубликованы протоколы их проведения [240, 241]. Тест с возрастающей нагрузкой требует предшествующего пробного испытания для адаптации пациента. Этой же цели служит тест с возрастающей нагрузкой перед проведением шаттл-теста. С точки зрения воспроизводимости существующие сегодня данные (пока не опубликованные полностью) предполагают, что расстояние, пройденное в шаттл-тесте, остается стабильным в течение 6 мес., хотя это слишком большой срок для того, чтобы с помощью нагрузочного испытания определить прогрессирование заболевания. Влияние этого теста на здоровье специально не изучалось, однако опубликованы результаты некоторых исследований (статьи или резюме), в которых предполагается, что его результат реагирует на легочную реабилитацию [242], нутритивное лечение [243, 244] и лечение бронходилататорами [245]. Как и для других нагрузочных тестов, аналогичные рекомендации касаются применения шаттл-теста при обострении ХОБЛ и при сопутствующих заболеваниях.

Шаттл-тест может применяться в многоцентровых исследованиях. Опубликованы результаты только 1 небольшого исследования (80 больных), выполненного в 3 центрах Великобритании, но варибельность результатов между ними не оценивалась. С точки зрения стоимости, шаттл-тест относительно недорог: для него требуются только 2 ограничителя, магнитофон, пульсоксиметр и вопросник CR10.

Заключение

Переносимость физических нагрузок является важным клиническим показателем, который может оцениваться в фармакологических исследованиях при ХОБЛ. Разработано несколько способов оценки физической толерантности. Относительно прост 6-МШТ, который активно применяется в исследованиях для оценки эффективности фармакологических препаратов. В более стандартизованных тестах пациенты ходят с заданной скоростью на тредмиле или получают нагрузку на велоэргометре. Длительность нагрузки, ее мощность (в ваттах) и потребление кислорода (в мл/кг/мин) также являются стандартными показателями физической толерантности.

Летальность

Введение

Летальность — показатель, который легче всего измерить. Надежный, относительно легко оцениваемый и имеющий огромное значение, этот параметр является "золотым стандартом" при оценке прогноза и эффективности лечения. У больных ХОБЛ факторы, прогнозирующие летальность, изучались в нескольких исследованиях. Снижение летальности на фоне терапии ХОБЛ представлено в 4 публикациях: в 2 работах оценивалась кислородотерапия у больных с гипоксемией [246, 247], в метаанализе исследовалась

роль ингаляционных кортикостероидов [248] и в 1 исследовании изучалось влияние хирургической редукции объема легких в небольшой группе больных [218].

Причины смерти больных ХОБЛ

У пациентов, умерших после тяжелой ХОБЛ, истинный диагноз не всегда указан в свидетельстве о смерти, что затрудняет использование летальности при этой патологии в качестве конечного показателя [249, 250]. Нередко у больных тяжелой ХОБЛ регистрируются другие причины смерти, такие как госпитализация по причине, не относящейся к ХОБЛ (например, переломы), или ошибки в ведении больного, такие как назначение седативных средств, неконтролируемая кислородотерапия, отмена поддерживающего лечения. ХОБЛ является самостоятельным фактором риска смерти от сердечно-сосудистых причин [251, 252]. Вероятно, наилучшим конечным показателем при этом заболевании является общая летальность.

Заключение о причине смерти

Правильно установить причину смерти крайне важно; это может способствовать выработке гипотезы о механизме, посредством которого изучаемый показатель или исследуемое лечение влияют на исход. Публикаций по этой проблеме крайне мало. Среди работ по ХОБЛ имеется только 1 исследование [196], в котором описана методика выявления реальной причины смерти. В кардиологических исследованиях, напротив, часто упоминаются рабочие группы по установлению причины смерти и описываются методы их деятельности [253, 254]. Существует соглашение, что такая рабочая группа [255], состоящая как минимум из 3 человек [256], должна участвовать в крупных клинических исследованиях, оценивающих смерть как конечный результат. Дальнейшее увеличение численности группы не повышает точности диагностики [254].

Факторы прогноза летальности

В табл. 2 приведены показатели и вид прогнозируемой ими летальности (от любых причин либо от

респираторных) [5, 55, 212, 249, 257–269]. Если летальность является конечным показателем, то все перечисленные в табл. 2 параметры являются суррогатными. Они могут использоваться как эквиваленты смертности, особенно если их динамика отражает ее изменение. Наглядным примером является коррекция оксигенации у больных с гипоксемией, которая влияет на частоту летальных исходов. К сожалению, суррогатные показатели часто не показывают взаимосвязи или даже дают противоположные результаты, по сравнению с важными для пациента конечными показателями.

Таким образом, относительную силу показателей по-прежнему трудно определить. По последним данным, колебания индекса BODE (ИМТ – В, обструкция – О, одышка – D, переносимость физических нагрузок – E) на фоне лечения означают и изменения прогноза [270, 271]. Для проверки этих предварительных результатов требуются дальнейшие исследования. Ясно одно: летальность прогнозируют многие показатели помимо ОФВ₁, и некоторые, например индекс BODE, более информативны, чем одна легочная функция.

Заключение

Летальность остается наиболее важным и мощным клиническим конечным показателем в исследованиях ХОБЛ. Некоторые параметры, не связанные со степенью бронхиальной обструкции, способны самостоятельно прогнозировать летальность у больных ХОБЛ. Их использование в исследованиях, оценивающих летальность как конечный показатель, требует корректного выявления причины смерти. Рабочие группы, устанавливающие причины смерти, должны состоять из 3 человек.

Социальное и экономическое бремя

Введение

Экономическая оценка не является конечным показателем в чистом виде, а скорее представляет собой специфический вид анализа, в котором сравнивают

Таблица 2
Показатели, прогнозирующие летальность

Показатель	Стадии ХОБЛ*	Причина летальности
ИМТ	I–IV	Все причины / респираторные
ОФВ ₁	I–IV	Все причины / респираторные
ИЕ / ОЕЛ	I–IV	Все причины / респираторные
Физическая нагрузка		
V _O ₂ max	I–IV, ближе к III–IV	Системные
6-МШТ	I–IV, ближе к III–IV	Системные
Одышка	II–IV	Все причины / респираторные
Хроническое снижение РаО ₂	II–IV	Системные
Индекс BODE	0–IV	Все причины / респираторные
С-реактивный белок	I–IV	Все причины

Примечание: * – стадии ХОБЛ в соответствии с GOLD.

стоимость и результаты нескольких видов лечения и по этой разнице рассчитывают соотношение стоимость—эффективность (экономическую целесообразность). Стоимость — кумулятивный показатель, включающий в себя использование медицинских и других ресурсов, которые можно оценить разными способами. Эти данные имеют большое правовое значение для органов здравоохранения, занимающихся вопросами финансирования и возмещения пациентам затрат на лечение.

Экономическая оценка требует высококачественной информации о конечных показателях, подробного описания методов сбора и обработки данных, и эти требования находятся в компетенции рабочей группы ATS / ERS.

Опубликовано несколько книг, клинических рекомендаций [272–274] и обзоров по экономической оценке в целом и оценке различных видов лечения ХОБЛ в частности [275, 276]. Целью данного раздела является характеристика: 1) экономической оценки, общей или относящейся непосредственно к ХОБЛ, в контексте фармакологических исследований; 2) оценки использования ресурсов здравоохранения; 3) затрат, связанных с потерей трудоспособности; 4) конечных показателей, обычно используемых для экономической оценки; 5) интерпретации соотношения стоимость—эффективность; 6) эпидемиологических моделей ХОБЛ, разработанных специально для изучения стоимости—эффективности различных видов лечения. Большинство экономических оценок лечения ХОБЛ проводились параллельно рандомизированным клиническим исследованиям. При анализе экономической целесообразности все больше используются модели для расчета этого показателя.

Использование ресурсов здравоохранения

Факторы, которые следует оценивать

Важным конечным показателем при ХОБЛ являются обострения, которые отражают неэффективность лечения и прогрессирование заболевания. Около 40–60 % медицинских затрат при ХОБЛ связаны непосредственно с обострениями [277–281]. Основную часть расходов на неотложное лечение составляют госпитализации, обращения за неотложной помощью, внеплановые посещения врача, потребность в медикаментах, в т. ч. антибиотиках [203]. При выявлении тяжести заболевания с позиции затрат здравоохранения стоимость лечения возрастает по мере утяжеления заболевания, но та же закономерность прослеживается и при установлении тяжести патологии на основании симптомов [282, 283]. В клинических исследованиях критерием обострения обычно считается потребность в неотложной терапии или ее комбинация с симптомами и легочной функцией, особенно если основным конечным показателем в исследовании является уменьшение частоты или продолжительности обострений. Можно просто собрать данные по потребности в неотложной терапии путем анкетирования пациента или лиц, осуществляющих уход за больным. В некоторых

обстоятельствах предпочтительнее получать информацию из клинической документации или документов страховых компаний, что более надежно, достоверно и может заменить анкетирование.

В исследованиях стоимости лечения для комплексной оценки использования ресурсов здравоохранения и затрат помимо данных по неотложной терапии необходимо использовать информацию о профилактической фармакотерапии, диагностической спирометрии и спирометрии в динамике, об использовании кислорода и посещениях врача (нисходящие затраты). Эти сведения можно получить аналогичным образом, используя анкетирование или автоматизированные методы.

Хотя полная картина стоимости лечения связана с поддерживающей терапией и плановым использованием ресурсов здравоохранения, хорошо известно, что основная доля затрат при ХОБЛ приходится на госпитализации. Однако частота госпитализаций в клинических исследованиях с участием больных стабильной среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ относительно низкая.

Таким образом, чтобы доказать, что уменьшение числа госпитализаций или длительности стационарного лечения на 20–30 % является статистически значимым, необходима обширная выборка пациентов. Количество больных, участвующих в таком исследовании, должно быть гораздо больше, чем то, которое необходимо для выявления различий в легочной функции, частоте обострений или специфическом для ХОБЛ качестве жизни, поэтому большинство клинических исследований не обладают достаточной мощностью для определения различий в затратах на лечение.

Важный вклад в общую стоимость лечения ХОБЛ вносят лекарственные препараты, но за исключением стоимости препаратов в исследованиях, они, как правило, занимают не очень большую долю затрат на лечение ХОБЛ. Экономическая оценка, которая проводится параллельно с клиническими исследованиями, не позволяет определить различия в затратах на разные виды лекарственной терапии, поскольку большинство лекарств назначаются в качестве поддерживающей терапии, и клиницисты нередко получают указания не менять дозы в течение всего исследования. Более того, стоимость лекарств для лечения обострений, таких как короткодействующие β_2 -агонисты, преднизолон и антибиотики, относительно невелика. В связи с этим некоторое уменьшение частоты обострений не отразится немедленно на уменьшении стоимости лекарственной терапии.

Общая стоимость лечения по сравнению со стоимостью, связанной с ХОБЛ

При подсчете стоимости потребляемых ресурсов здравоохранения важно решить, будут ли подсчитываться общие затраты либо затраты, относящиеся непосредственно к ХОБЛ. Теоретически лучше учитывать все используемые ресурсы здравоохранения, потому что заранее неизвестно, повлияет ли данное лечение на использование ресурсов здравоохранения.

ния по внелегочным поводам. Другая причина для учета всех ресурсов здравоохранения — трудность отграничения ХОБЛ от сопутствующих заболеваний, которые при ХОБЛ возникают чаще, чем у больных без ХОБЛ. С другой стороны, на разницу в стоимости лечения независимо от его эффективности могут влиять относительно редкие, но дорогостоящие явления, не относящиеся к ХОБЛ или изучаемому виду терапии, которые могут развиваться спонтанно в одной лечебной группе и не возникают в другой.

Роль затрат, связанных с протоколом клинического исследования

Среди недостатков экономической оценки в рамках клинического исследования следует указать и расходы, связанные с его протоколом. Обычно к ним относится стоимость регулярных плановых посещений клиники и обследований. Эти затраты, как правило, не учитываются при экономическом анализе, но их игнорирование может привести к недооценке общих затрат, т. к. в реальной жизни вместо этих регулярных посещений может возникать необходимость в незапланированных визитах к врачу. С другой стороны, в условиях клинического исследования пациенты могут чувствовать себя не в праве дополнительно обращаться к своему лечащему врачу при появлении незначительных симптомов. Такая ситуация возникает с одинаковой частотой во всех лечебных группах. Однако эффект "замещения" плановых визитов во время исследования незапланированными визитами в реальной жизни более вероятно проявится в контрольной группе, а не в группе активного лечения, поскольку в контрольной группе состояние больных менее стабильное. Следовательно, если в исследовании появляется систематическая ошибка, она искажает результат, полученный в группе активного лечения. В то же время доля затрат на внеплановые посещения врача в целом достаточно невелика, и маловероятно, что эта систематическая ошибка существенно повлияет на разницу между затратами в группах.

Затраты, связанные с потерей трудоспособности

Проблемы измерения и перспективы анализа

Время, затраченное больным на дорогу в клинику и ожидание, инвалидность и временная нетрудоспособность, способность выполнять свою работу и затраты на обслуживающий персонал [284] представляют собой дополнительные и важные конечные показатели при ХОБЛ. На долю этих немедицинских экономических последствий ХОБЛ приходится ~50 % общего бремени заболевания. Однако существует очень немного методов для оценки потери трудоспособности [285].

Включение этих затрат в анализ стоимости—эффективности определяется дальнейшим использованием результатов анализа. Социальная направленность подразумевает включение затрат, связанных с полной или частичной утратой трудоспособности,

а также других потерь трудоспособности, под которыми понимают снижение возможностей пациента выполнять работу по дому или обслуживанию себя.

Абсолютный минимум, необходимый для расчета потерь трудоспособности, — это число дней, в течение которых человек отсутствует на рабочем месте или не может вести привычный образ жизни. Исходно регистрируют число дней в неделю и число часов в день, в течение которых пациент был трудоспособен, независимо от того, имеет ли он оплачиваемую работу. Затем в ходе исследования эта информация обновляется. На основании полученных данных можно рассчитать среднее число рабочих часов в день и умножить на число дней отсутствия на работе, что даст общее количество потерянного рабочего времени.

Возможные подходы к расчету затрат, связанных с потерей трудоспособности

Существует 2 разных подхода к определению размера затрат, связанных с потерей трудоспособности: подсчет расходов на "притирание" и подсчет "человеческого капитала" [286]. Первый метод основан на идее, что "объем продукции, потерянный из-за болезни, зависит от времени, необходимого для восстановления первоначального уровня трудоспособности" [286]. Предполагается, что после болезни трудоспособность может восстановиться спустя определенное время, необходимое для адаптации, т. е. период "притирания". При этом затраты, связанные с потерей трудоспособности, рассчитывают, умножая количество дней отсутствия на рабочем месте на производительность 1 рабочего дня. В период отсутствия на рабочем месте входит и период "притирания". Подсчет "человеческого капитала" не учитывает срок адаптации после болезни, но включает в себя затраты, связанные с потерей трудоспособности, с 1-го дня болезни.

Оба подхода позволяют перевести ежедневную потерю трудоспособности в примерную среднюю ежедневную зарплату, в которую входят непосредственные выплаты и социальные гарантии.

Показатели экономической оценки

Типичные конечные показатели и уровни экономической оценки

Экономическая оценка отражает экономическое влияние различных видов медицинских вмешательств, начиная от диагностики, лечения или паллиативных мероприятий и заканчивая организацией здравоохранения и внедрением клинических рекомендаций по лечению ХОБЛ. Выбор конечных показателей при этом определяется целью экономической оценки. Если она проводится для решения задач на макроуровне, например для включения нового вида лечения в перечень лечебных мероприятий, оплачиваемых страховыми компаниями, экономическая оценка требует использования финальных показателей, таких как дополнительные годы жизни, улучшение общего качества жизни и продолжительность

"качественной" жизни. Соотношение стоимость—эффективность, например затраты на каждый дополнительный год жизни или на годы "качественной" жизни, позволяет сравнивать экономическую целесообразность медицинских вмешательств при разных заболеваниях, но в различных правовых ситуациях этого недостаточно, т. к. отдельные составляющие затрат в разных случаях отличаются. Для принятия решения на уровне отдельной организации, например, вводить или не вводить выписку из стационара в ранние сроки для больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ, помимо других клинических показателей достаточно оценить качество жизни, связанное с конкретным заболеванием, частоту повторных госпитализаций и летальность. В такой ситуации следует учитывать и качество жизни лиц, осуществляющих уход за больным, и включать этот показатель в экономическую оценку.

Продолжительность "качественной" жизни и ХОБЛ

Определение "качественной" жизни требует использования вопросников по качеству жизни, основных на предпочтениях пациента, таких как EQ-5D или *Health Utility Index* (Индекс ценности здоровья). Однако их критикуют за низкую чувствительность к изменениям состояния здоровья при ХОБЛ. Частично такая нечувствительность вызвана отсутствием в них параметров здоровья, специфичных для ХОБЛ, — показатели, включенные в данные вопросники, для оценки ХОБЛ менее значимы. Например, нередко присутствуют параметры боли, но нет параметров одышки и усталости. Более того, эти показатели ценности здоровья недостаточно точно отражают влияние обострений на качество жизни. Такие же недостатки распространяются и на наиболее используемые показатели качества жизни, связанного с ХОБЛ.

С точки зрения затрат на "качественную" жизнь при ХОБЛ, экономическая целесообразность оценивалась только для отдельных медицинских вмешательств, к которым относятся трансплантация легких [287–289], хирургическая редукция объема легких [290], механическая вентиляция легких [291], легочная реабилитация [292, 293], отказ от курения [294], скрининг [295] и фармакотерапия [296].

Возрастающее соотношение стоимость—эффективность

Соотношение стоимость—эффективность и его графический анализ

Аналогично большинству новых видов лечения, новые медицинские вмешательства при ХОБЛ редко создают существенную экономию, т. е. затраты на вмешательства не уравниваются экономией других ресурсов здравоохранения. Обычно новые вмешательства более эффективны, но и более затратны. Эта информация о дополнительных затратах и эффектах может суммироваться в соотношении стоимость—эффективность, которое рассчитывается как средняя разница в затратах, деленная на среднюю разницу в результатах (например, в продолжи-

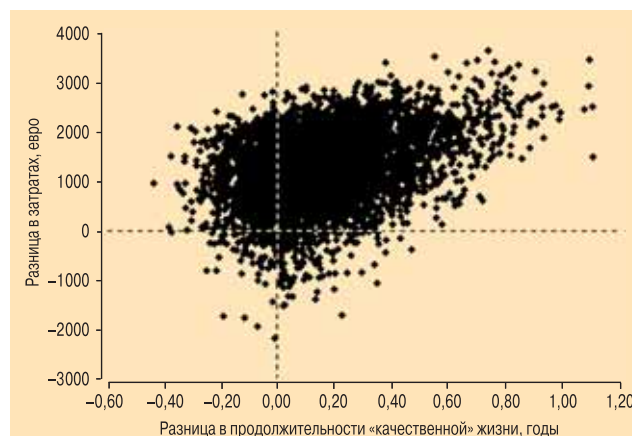


Рис. 1. Пример схематического изображения соотношения стоимости—эффективности при сравнении лекарств А и В

тельности "качественной" жизни). Для этих величин нельзя рассчитывать доверительные интервалы, иначе отрицательное соотношение, полученное при делении отрицательной разницы в затратах (т. е. экономии) на положительную разницу в результатах, будет таким же, как и отрицательное соотношение, полученное от деления положительной разницы в затратах на отрицательную разницу в результатах, что очевидно неправильно. Таким образом, неопределенность вокруг соотношения стоимость—эффективность обычно изображается на графике как доверительная область [297, 298]. Графически соотношение стоимости—эффективности представляется в виде диаграммы, где ось X — это разница в результатах, а ось Y — разница в затратах. Пример графического изображения рентабельности лекарства А по сравнению с лекарством В приведен на рис. 1. Квадранты показывают возможные сочетания положительных и отрицательных результатов с положительными и отрицательными затратами. Точки, образующие доверительную область, получают методом бутстрэпа, который позволяет оценить распределение выборки по затратам и эффектам с помощью большого числа случайных "размножений" оригинальных данных [299]. Для каждой такой "копии" рассчитывается новое соотношение стоимость—эффективность. Собранные вместе на одном графике, эти соотношения формируют доверительную область вокруг соотношения стоимость—эффективность. Можно рассчитать, какая доля "копий" соотношения стоимость—эффективность попадает в каждый квадрант. В приведенном на рис. 1 примере 72 % всех соотношений приходится на верхний правый квадрант (лекарство А дороже, но более эффективно, чем лекарство В), 3 % — на нижний правый квадрант (лекарство А эффективнее лекарства В при меньших затратах), 2 % — на нижний левый квадрант (лекарство А дешевле, но менее эффективно, чем лекарство В) и 44 % — на верхний левый квадрант (лекарство А дороже и менее эффективно, чем лекарство В).

Кривые приемлемости рентабельности

Вопрос о рентабельности медицинского вмешательства нельзя решить без информации о максимальной сумме, которую лица, ответственные за принятие ре-

шения, готовы платить за дополнительные годы "качественной" жизни, дополнительные месяцы без обострений или другие единицы эффективности. В некоторых странах, например в Великобритании, информация о максимальных приемлемых затратах на "качественную" жизнь открыта [300], но в других странах доступ к ней ограничен. Если же максимально возможные затраты неизвестны, соотношение стоимости—эффективности можно использовать для расчета вероятности того, что данный вид лечения будет экономически целесообразным при разных максимальных затратах. Графически такая вероятность выражается кривой приемлемости рентабельности [301]. На рис. 2 показана такая кривая, построенная по данным рис. 1. Она отражает вероятность того, что лекарство А является наиболее рентабельным из 2 вариантов, как функцию максимально приемлемых затрат на годы "качественной" жизни. Эти максимально приемлемые затраты часто называют верхним пределом соотношения. Например, кривая показывает, что вероятность того, что стоимость—эффективность лекарств А и В достигнет $< 10\,000$ евро, составляет $\sim 70\%$. Другими словами, вероятность того, что лекарство А более рентабельно с позиции продолжительности "качественной" жизни при максимальных затратах, не превышающих $10\,000$ евро, составляет $\sim 70\%$. Кривая начинается несколько ниже 0,2, что означает вероятность того, что лечение А более экономично, чем лечение В, и достигает максимума к 0,8, что в свою очередь отражает вероятность того, что лечение А более эффективно, чем лечение В. Линия, начинающаяся от уровня вероятности 0,5, пересекает кривую и опускается на ось Х в точке, соответствующей экономической целесообразности лекарства А по сравнению с лекарством В, — $4\,118$ евро.

Имитационные модели прогрессирования ХОБЛ

При эмпирической оценке рентабельности параллельно клиническим исследованиям могут использоваться модели, например, при необходимости расширить временные рамки исследования для охвата всех экономических результатов. Имитационные модели применяются для прогнозирования бремени заболевания или установления экономической целе-

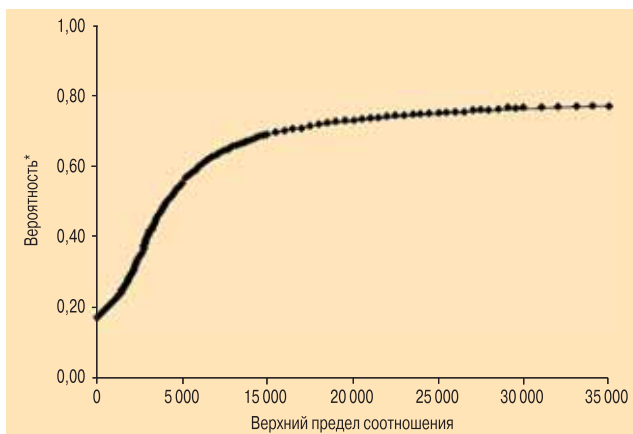


Рис. 2. Пример кривой приемлемости

Примечание: * — лекарство А более рентабельно, чем лекарство В.

сообразности медицинского вмешательства [277]. Модель "Бремя легочных заболеваний" предназначена для разработки политики и локальных исследований в области здравоохранения. Кроме того, экономическая целесообразность вмешательств при ХОБЛ была описана в недавних публикациях [294, 302—305]. Такие модели называются моделями переходных процессов, или моделями Маркова [306]; с их помощью можно имитировать прогрессирование ХОБЛ на всех стадиях заболевания и моделировать вероятность развития обострений. Интерес к такому моделированию при ХОБЛ также обусловлен необходимостью адаптировать его результаты (например, распределение ХОБЛ по тяжести или средняя продолжительность стационарного лечения) к разным странам и ситуациям, прежде чем итоги экономического анализа в одной стране можно будет проецировать на другую.

Заключение

Анализ экономической целесообразности позволяет оценить изменения в затратах и эффектах, которые будут получены от использования новых видов лечения в конкретной группе больных по сравнению с существующим лечением. В частности, если новое лекарство стоит дороже, то необходимо определить, будет ли такое повышение стоимости оправдано улучшением показателей, ориентированных на пациента. К сожалению, в фармакологических исследованиях ХОБЛ необходимость запланированных по протоколу посещений клиник больными может привести к усиленному наблюдению за их состоянием с последующим улучшением их здоровья, что, в свою очередь, приведет к недооценке затрат по сравнению с теми, которые могут возникнуть в реальной жизни. Более того, клинические исследования имеют, как правило, двойной слепой дизайн, поэтому маловероятно, что результаты будут отражать различия в самочувствии и предпочтениях пациентов при лечении разными препаратами. Относительно короткая продолжительность исследований создает серьезные препятствия при точном подсчете затрат, поскольку потребность в дорогостоящих госпитализациях может появиться после окончания исследования. Более того, в некоторых исследованиях учитывают использование всех ресурсов здравоохранения и потенциальные нисходящие затраты. В любом случае, трудно оценить фармакотерапию ХОБЛ без учета новых лекарственных препаратов и использования в качестве меры эффективности таких конечных показателей, как продолжительность "качественной" жизни.

Визуальные методы исследования

Введение

ОФВ₁ — неспецифический конечный показатель, который не позволяет определить, чем вызвана бронхиальная обструкция — эмфиземой, хроническим

обструктивным бронхитом, БА или бронхоэктазами. Как было предложено недавно, разработку специфического лечения ХОБЛ можно ускорить, перейдя от обычного измерения бронхиальной обструкции к точной диагностике специфических процессов, обусловивших эту обструкцию [307]. Компьютерная томография (КТ) дает возможность точно описать изменения легочной паренхимы и облегчает их количественную оценку. Сравнение обычной рентгенографии легких и КТ показывает, что в клинической практике рентгенограмма по-прежнему сохраняет свою важную роль в диагностике ХОБЛ [308]. КТ более чувствительна в выявлении эмфиземы и теснее коррелирует с ее наличием и тяжестью, чем неспецифические физиологические параметры, такие как ОФВ₁ и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему [309, 310]. Продольные исследования показали, что денситометрические показатели коррелируют со снижением ОФВ₁ [311], но, помимо этого, они более чувствительны к прогрессированию эмфиземы, чем легочные функциональные тесты и состояние здоровья [312–315]. Более того, добавление к этому компьютерно-томографического измерения толщины стенок дыхательных путей внесло существенный вклад в морфологические исследования ХОБЛ *in vivo* [316]. По последним данным, количественная оценка распространенности эмфиземы и ремоделирования дыхательных путей при КТ высокого разрешения (КТВР) позволяет дифференцировать больных ХОБЛ с преимущественным поражением паренхимы от пациентов с преимущественным поражением дыхательных путей [317, 318]. Значение соотношения эмфиземы и ремоделирования проводящих дыхательных путей при ХОБЛ подтверждено исследованием, показавшим, что число нейтрофилов в индуцированной мокроте в высокой степени связано с показателями дисфункции периферических дыхательных путей при КТ, но не зависит от тяжести эмфиземы, оцененной с помощью КТ и DL_{CO} [319]. Таким образом, количественная оценка посредством КТ впервые дает реальную возможность точно измерить *in vivo* патологические процессы в легких, связанные со специфическими механизмами бронхиальной обструкции при ХОБЛ.

Общие принципы компьютерно-томографического анализа легочной паренхимы и дыхательных путей

Для количественной оценки плотности легочной ткани при КТ используются различные показатели. Средняя плотность легочной ткани (СПЛ) рассчитывается по средней плотности всех пикселей в изображении целого легкого. Она коррелирует с результатами легочных функциональных тестов [320–323]. Пороговая плотность в ед. Х., ниже которой располагается определенная доля вокселей, называется точкой процентиля, и, как и для СПЛ, она меняется при изменении плотности всех структур легких [324, 325]. Только 5-й процентиль коррелирует с патологическими изменениями [326] и результатами легочных функциональных тестов [327], хотя при оценке

прогрессирования эмфиземы все процентиля в интервале с 10-го по 20-й имеют одинаковую чувствительность [328]. Воксель-индекс (ВИ), графическое изображение которого после создания компьютерной программы компании *General Electric Medical Systems* (США) называется "маской плотности" или "относительной областью", представляет собой пропорциональную область под кривой гистограммы ниже заранее определенного порога. На этот показатель не влияют изменения величины поглощения вокселей, которые остаются за пределами данного порога. При этом используются различные пороговые значения, валидизированные в сравнительных исследованиях с использованием морфологических [329–333] и физиологических [331, 332, 334–337] стандартов.

Для оценки толщины стенок дыхательных путей рассчитывают процент площади стенок и отношение толщины стенок к общему диаметру правого верхнедолевого бронха [316, 318] или всех визуализированных бронхов > 2 мм в диаметре [317]. Эти показатели достоверно оценивают ремоделирование дыхательных путей, характерное для ХОБЛ, и определяют относительный вклад эмфиземы и патологии дыхательных путей в физиологическое ухудшение. Корреляции показали, что диаметр мелких дыхательных путей можно установить по компьютерно-томографическим параметрам дыхательных путей с внутренним диаметром $\geq 0,75$ см [338]. В недавно проведенных исследованиях предпринята попытка стандартизовать методику измерения дыхательных путей при КТ [339–342].

Специальное программное обеспечение, которое позволяет провести точное 3-мерное вычисление центральной оси бронхов и 2-мерную сегментацию просвета и контура стенок, помогает преодолеть типичные ошибки при оценке дыхательных путей, расположенных наклонно к продольной плоскости [342].

Вариабельность количественных показателей КТ

На КТ плотность легких гораздо меньше, чем плотность воды или костной ткани, и может регистрироваться не всеми томографами. Например, некоторые системы имеют большие и вариабельные интервалы для измерения плотности воздуха [343, 344]. Легкие, состоящие из заполненных воздухом полостей с почти нулевой плотностью, окруженных тканью, практически эквивалентной по плотности воде, являются весьма гетерогенным органом и дают нелинейный эффект частичного объема, который может быть причиной занижения плотности легочной ткани [345].

На плотность легочной ткани влияют несколько физиологических показателей. Основным из них является легочный объем, от которого, вероятно, в наибольшей степени зависит воспроизводимость денситометрии в долгосрочных исследованиях. Общая плотность легких варьирует от 80 до 100 ед. Х. между полным вдохом и выдохом [346, 347].

В то же время методика измерения плотности легочной ткани не стандартизована. Остаются нерешенными многие вопросы. Во-первых, существует

необходимость контролировать или корректировать колебания показателя во время вдоха. Для контроля вентиляционных объемов во время получения изображения предлагается встроить респираторное синхронизирующее устройство, состоящее из спирометра и микрокомпьютера [348]. Однако при оценке этой процедуры выяснилось, что спирометрический контроль не улучшает воспроизводимость легочной денситометрии [349].

Аналогичная методика с использованием пневмотахометра позволяет пациенту дышать во время получения изображений, поскольку сканирование происходит только при заранее выбранном уровне вдоха [350]. Альтернативным подходом является стандартизация денситометрических измерений по легочным объемам с помощью методики, которая позволяет получить два 3-мерных изображения при разных объемах легких. Взаимосвязь между плотностью легочной ткани и логарифмически трансформированным объемом воздуха в легких, измеренным посредством КТ, является линейной, поэтому методом линейной регрессии можно рассчитать плотность ткани при конкретном объеме легких [328]. Такой подход к коррекции легочного объема улучшает воспроизводимость [351, 352], но в долговременных исследованиях может маскировать некоторую потерю легочной плотности, связанную с гиперинфляцией при эмфиземе. Повседневное применение такого метода контроля легочного объема в денситометрических исследованиях остается спорным [350–355].

Стабильные измерения с большей вероятностью можно получить на высоте вдоха [353], т. к. при КТ на полном вдохе вариабельность плотности легочной ткани минимальна [356]. Наибольшая воспроизводимость достигается при задержке дыхания на высоте вдоха [357]. Исследования, изучавшие взаимосвязь между показателями поглощения легочной ткани при КТВР (с использованием спирометрического контроля легочного объема), нарушениями легочной функции и тяжестью одышки у больных ХОБЛ [358], показали, что нарушения легочной функции при ХОБЛ нельзя оценить при простом измерении поглощения легочной ткани. В частности, глубина вдоха, при которой оценивается поглощение легочной ткани посредством КТВР и спирометрического контроля, зависит от взаимосвязи между физиологическими параметрами и ощущением одышки у больных ХОБЛ: измерения на вдохе оценивают распространенность эмфиземы, измерения на выдохе могут отражать бронхиальную обструкцию и гиперинфляцию легких с сопутствующей одышкой [358].

Во-вторых, существуют проблемы, касающиеся протокола получения оптимального изображения. Плотность изображения является ненадежным критерием [359], т. к. зависит от типа сканера, модели, позиции объекта внутри гентри сканера и различных физических факторов (например, напряжения в кВ, продуктивности трубки томографа, толщины среза и алгоритма реконструкции) [343, 359–361]. Более того, известно, что пространственную однородность

плотности легочной ткани на всем протяжении исследуемой области может обеспечить определенная комбинация параметров [362].

Протокол оптимального получения изображений остается спорным. Параметры сканера для получения оптимального оптического и плотностного разрешения [363] — взаимоисключающиеся, и, хотя разработан стандартизованный протокол денситометрии, позволяющий получать сравнимые результаты на разных сканерах [361, 364], это достигается за счет визуальной интерпретации.

Наиболее важным компонентом компьютерной визуализации являются методы характеристики изображения. Полуавтоматические программы обработки изображения, такие как SRG-метод (*seeded-region-growing*) [365], уменьшают вариабельность результатов, полученных разными исследователями, по сравнению с ручной обработкой изображения сложных структур [366]. Компьютерные программы с возможностью настройки калибровки помогают исправлять ошибки сканера [344, 360, 367] и контролировать регулировку и электронную безопасность [368].

Сегодня не доказано, что анализ целого легкого предпочтительнее анализа отдельных срезов. Исследования, использовавшие визуальный подсчет точек [369], полагают, что нельзя адекватно оценить легкое только по 1 срезу, хотя в денситометрических исследованиях [328, 370] было доказано, что анализ целого легкого и ≥ 1 срезов дает сходные результаты.

Оптимальный денситометрический индекс для применения в продольных исследованиях остается спорным. СПЛ подвергается влиянию шума [364] и менее чувствительна к прогрессированию, чем другие показатели [371]. Чувствительность воксель-индекса зависит от порога [328, 344], тогда как точка процентилля в меньшей степени зависит от выбора процентилля [328, 372]. Описаны и другие методики, но они менее валидизированы [373–375].

Определен нормальный диапазон легочной плотности в зависимости от возраста и роста пациента [327, 376, 377]. Это подтверждает чувствительность изменений при патологии, не связанных ни с возрастом, ни с ростом [326]. Однако последние исследования продемонстрировали связь с возрастом изменений как параметров воздушного пространства [378–380], так и показателей компьютерного-томографической плотности легочной ткани. КТ-денситометрия воспроизводима в течение короткого [314, 343, 351–353, 381, 382] и, вероятно, более длительно времени [344, 367].

Во время обострений ХОБЛ нельзя получить точные характеристики эмфиземы. Легочная плотность при обострении будет меняться из-за влияния сопротивления дыхательных путей на "воздушные ловушки" и за счет присутствия интерстициальных изменений на фоне инфекции. Помимо этого, усиление одышки влияет на способность пациента задерживать дыхание. При сопутствующих заболеваниях на легочную плотность влияют респираторные (пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, БА, интерстициальные заболевания легких) и нереспираторные

(сердечная недостаточность и другие причины отека легких) состояния.

Что касается безопасности пациента, КТ сопровождается воздействием ионизирующего излучения. Традиционно считается, что КТ сопровождается высокодозовым излучением [383], но современные сканеры и протоколы позволяют значительно уменьшать эффективную дозу без потери качества. Рутинная КТ (1,5-миллиметровые срезы с 10-миллиметровым интервалом при 140 кВт и 175 мА) создает эффективную дозу 0,98 мЗв, что в 12 раз больше, чем прямая и боковая рентгенограммы грудной клетки [384]. В волюметрических протоколах дозы повышаются в несколько раз, но использование низкодозовых мультidetекторных изображений с силой тока в трубке в 8 мА позволяет снизить дозу меньше уровня слабого и умеренного риска (1–10 мЗв) [385].

Воздействие ионизирующего излучения при КТ требует определить соотношение риск–польза, но сделать это можно лишь приблизительно. Повреждающий эффект ионизирующей радиации описывается линейным взаимоотношением доза–эффект, и риск во многом экстраполируется с данных, полученных при оценке воздействия очень высоких доз [386]. Линейная беспороговая гипотеза [387] позволяет устанавливать риск с помощью экстраполяции и определять меры предосторожности. Тем не менее она вызывает вопросы [388], и риск воздействия на пациента удобнее оценивать исходя из естественного радиационного фона, используя единицы времени фонового эквивалента радиации (*background-equivalent radiation time (BERT) unit*) [389]. Для выявления риска–пользы при КТ, клинические показания к которой отсутствуют, необходимо стандартизовать использование низких доз радиации в контексте клинических исследований ХОБЛ [390]. С другой стороны, риск летальности от рака в течение жизни среднестатистического 50–70-летнего больного ХОБЛ после воздействия низкодозовой КТ органов грудной клетки достаточно низок [390, 391], что оправдывает применение таких методов в тщательно контролируемых исследованиях, имеющих целью: 1) определить *in vivo* морфологические изменения в легких, лежащие в основе бронхиальной обструкции; 2) выявить различные клинические фенотипы болезни; 3) уточнить патогенез заболевания и возможные эффекты профилактических и фармакологических медицинских вмешательств. Оценка соотношения риск–польза в исследованиях с применением КТ при отсутствии традиционных клинических показаний осложняется отсутствием единого мнения о том, может ли риск слабого воздействия (< 100 мЗв) рассчитываться путем экстраполяции осложнений, возникающих после воздействия крайне высоких доз, таких как при ядерных катастрофах или авариях.

Заключение

Компьютерно-томографическое определение плотности легочной ткани позволяет оценить прогресси-

рование эмфиземы и утолщение стенок дыхательных путей, однако использование КТ в клинических исследованиях ХОБЛ связано с множеством проблем. Повторное воздействие ионизирующей радиации на пациента требует более тщательного изучения. Стоимость частых компьютерно-томографических исследований высока. Кроме того, данная методика недостаточно валидизирована. Денситометрическая оценка легких при КТ возможна у ограниченной группы больных, у которых потенциально можно проследить влияние лечения на ремоделирование дыхательных путей и прогрессирование эмфиземы.

Внелегочные маркеры

Введение

В последние годы растет понимание того, что ХОБЛ является мультиорганным заболеванием. В частности, накапливаются доказательства того, что при ХОБЛ нарушается нормальное функционирование скелетных мышц, в результате чего снижается переносимость физических нагрузок. Это важно, т. к. дисфункция скелетных мышц может быть курабельным компонентом низкой физической толерантности [392]. Безжировая масса тела (БМТ) также является важным показателем физических способностей больных ХОБЛ. Учитывая большое значение внелегочных проявлений ХОБЛ, следует уделять внимание стандартизованным маркерам функции скелетных мышц и тощей массы тела. Потеря массы скелетных мышц является главной причиной снижения веса тела при ХОБЛ, в то время как потеря жировой массы менее значима [393].

Вес тела и безжировая масса

ИМТ – широко используемая мера веса тела, скорректированная по росту (вес тела / рост²) [266], тогда как индекс безжировой массы (ИБМТ) является показателем БМТ, скорректированным по росту (БМТ / рост², в кг/м²) [394]. Это стандартизованные показатели. При расчете БМТ учитываются все составляющие тела человека, за исключением жировой ткани, – мышечная, костная ткани и жидкости организма. Он легко определяется с помощью биоэлектрического импедансного анализа. Более сложными методиками являются 2-энергетическое рентгеновское исследование и метод изотопного разведения дейтерия или брома [394–400]. Статистическое частотное распределение установлено для каждого из них. Для ИМТ и ИБМТ в общей популяции и в популяции больных ХОБЛ ВОЗ и исследователи ХОБЛ установили границы этих значений, соответствующие определенному нутритивному статусу, которые представлены в табл. 3 [261, 266, 399, 401]. ИМТ отличается высокой воспроизводимостью при использовании одного и того же оборудования. ИБМТ также воспроизводим, он зависит от применяемого метода [398, 402].

Таблица 3
ИМТ и ИБМТ в общей популяции и среди больных ХОБЛ

Внелегочные маркеры	Нутритивный статус	Общая популяция		Больные ХОБЛ	
		женщины	мужчины	женщины	мужчины
ИМТ, кг/м ²	Снижен	≤ 18,5	≤ 18,5	≤ 21	≤ 21
	Нормальный	18,5–25,0	18,5–25	21–25	21–25
	Повышен	25–30	25–30	25–30	25–30
	Ожирение	30–40	30–40	30–40	30–40
	Патологическое ожирение	> 40	> 40	> 40	> 40
ИБМТ, кг/м ²	Снижен	≤ 15	≤ 16	≤ 15	≤ 16
	Нормальный	> 15	> 16	> 15	> 16

В общей популяции эти показатели не влияют на параметры здоровья. Снижение ИМТ и ИБМТ связано с ухудшением физического статуса. Ожирение коррелирует с ростом сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, но эта зависимость нелинейная [403]. У больных ХОБЛ уменьшение ИМТ и особенно ИБМТ связано с ухудшением мышечной функции, физических возможностей, состояния здоровья и снижением выживаемости [261, 266, 397, 404, 405]. Повысить ИМТ можно с помощью диеты или пищевых добавок [244, 406–408], а ИБМТ можно повысить тренировками (физической реабилитацией) [409] и / или анаболическими препаратами, например анаболическими стероидами [410]. ИМТ и ИБМТ можно измерять во время обострений ХОБЛ, особенно с помощью биоэлектрического импедансного анализа [411]. Однако следует учитывать, что при обострениях ХОБЛ может нарушаться водный обмен, и это будет влиять на БМТ. Потеря БМТ и спонтанное снижение веса тела связаны с усилением системного воспаления [412–414]. Уменьшение БМТ обычно происходит при развитии остеопороза [415].

Показатели ИМТ и ИБМТ можно применять в многоцентровых клинических исследованиях, но единственным требованием является использование одного и того же оборудования во всех центрах. Для оценки этих параметров необходимы ростомер, весы и оборудование для измерения биоэлектрического импеданса. Процесс измерения и расчета занимает около 5 мин и не требует специальных навыков и финансовых затрат.

Измерение мышечной функции 4-главой мышцы

У больных ХОБЛ отмечается слабость 4-главой мышцы [416, 417], что сказывается на переносимости физических нагрузок [418], использовании ресурсов здравоохранения [419] и выживаемости пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами данной патологии [420]. Таким образом, лечение слабости 4-главой мышцы занимает чрезвычайно важное место в ведении больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [421–423].

В клинических исследованиях для оценки слабости 4-главой мышцы используется множество различных методов. Можно измерить волевое и произвольное мышечное усилие.

При изометрической оценке пациент находится в положении сидя, бедра должны быть согнуты под углом 90°; рычаг динамометра закрепляют на голени, на 2 пальца выше латеральной лодыжки, с помощью ремня. При движении рычага угол сгибания колена меняется до требуемого (например, до 60°), и пациента просят разгибать колено с максимально возможным усилием в течение 4–6 с.

Стандартизация этой методики у больных ХОБЛ не проводилась. Выполнено всего несколько исследований с небольшими группами больных, в которых оценивалась воспроизводимость метода в течение короткого времени [424]. У пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ХОБЛ, находившихся в стационаре хотя бы дважды в год, изометрическая мышечная сила 4-главой мышцы значительно ниже, чем у больных с такими же стадиями патологии, не госпитализировавшихся прежде [419]. Однако реальные затраты, связанные с использованием ресурсов здравоохранения в этом случае, не изучались. Функция 4-главой мышцы, по-видимому, является чувствительным показателем эффективности лечения, сопровождаемого специальной тренировкой нижних конечностей, и многочисленные международные клинические исследования с участием больных ХОБЛ использовали компьютеризованный динамометр для оценки изометрического мышечного усилия 4-главой мышцы до и после курса физических тренировок [421]. Данные об исследовании мышечной функции в рамках фармакологических исследований ограничены. Имеются сообщения об увеличении массы и силы мышц после гормонозаместительной терапии у пожилых мужчин и больных ХОБЛ [425, 426].

При изокинетическом исследовании силы мышц больной сидит, согнув бедра под углом 90°; на голени, на 2 пальца выше латеральной лодыжки, закрепляют ремень, соединенный с рычагом. Рычаг передвигается таким образом, чтобы колено сгибалось под углом от 90° до 0° с максимально возможным усилием; затем под собственным весом голень возвращается в исходное положение. Это повторяется 15–30 раз для оценки выносливости 4-главой мышцы [417].

Магнитная стимуляция бедренного нерва требует, чтобы пациенты лежали на специально оборудованной кушетке с коленями, согнутыми под углом 90°. Голень помещена на нерастяжимый ремень,

соединенный с измерителем напряжения. Сигнал усиливается и передается на персональный компьютер с программным обеспечением LabVIEW (*Instron Deutschland GmbH*, Дармштадт, Германия). Стимуляция бедренного нерва проводится с помощью двойного 70-миллиметрового металлического провода, соединенного через Y-образный коннектор с 2 электромагнитами *Magstim 2000 Mono Pulse (Magstim Co. Ltd, Уитланд, Великобритания)*. Выход 2 магнитов, соединенных таким образом, эквивалентен 120 % выхода одиночного блока. Интервал между стимуляцией составляет ≥ 20 с во избежание судорог.

Заключение

Наблюдаемая взаимосвязь между потерей веса, мышечной атрофией и мышечной слабостью [394, 427], которые не зависят от ОФВ₁, как и хорошо известная тесная взаимосвязь между слабостью дыхательных мышц и одышкой, показывает важность адекватной и достаточно подробной регистрации в фармакологических исследованиях всех параметров пациента. Это позволяет исследователям лучше оценить физический статус больных ХОБЛ, особенно состояние их периферической мускулатуры. К сожалению, ИМТ и ИБМТ являются единственными стандартизованными показателями в этой области. Исследование функции 4-главой мышцы пока не стандартизовано, в основном из-за высокой стоимости метода и необходимости специальной подготовки персонала.

Минимальное значимое различие

Введение

Научный интерес к ХОБЛ растет, проводится все больше клинических исследований, и врачи сталкиваются с необходимостью почти ежедневно оценивать опубликованные сообщения о терапии этого заболевания. Оценка клинической значимости таких исследований требует полноценного статистического подтверждения. Чтобы помочь клиницистам и исследователям оценить результаты клинических исследований, был предложен показатель минимального клинически значимого различия в результатах лечения больных ХОБЛ. Минимальное значимое различие (МЗР) определено группой клинических эпидемиологов Университета *McMaster* как "наименьшее различие в оценке интересующего результата, которое оценено пациентами... как значимое с положительной или отрицательной стороны и которое приводит пациента или врача к необходимости изменить лечение". Определение МЗР исключает использование этого показателя для оценки исходов, не имеющих непосредственного отношения к действительно важным для пациента, таким как спирометрия или лабораторное нагрузочное тестирование. Более того, определение МЗР предполагает, что родственники или другие близкие пациента

могут привлекаться к оценке МЗР только в тех случаях, когда достоверность и точность данных, полученных непосредственно от пациента, вызывает сомнения [428–430].

МЗР оптимально должно определяться в популяции лиц, аналогичной той, для которой оно было рассчитано исходно. Таким образом, МЗР для различных показателей, изучаемых при ХОБЛ, должно определяться в популяции больных с этой патологией. Кроме того, следует обязательно учитывать тяжесть состояния пациентов и однородность популяции.

Существуют 3 основных группы методов, служащих для определения МЗР: 1) методы, основанные на статистике, посредством которых изучаются колебания и распределение результатов шкал в нелеченой популяции пациентов с данным заболеванием; 2) групповое (совместное) определение работниками здравоохранения и пациентами; 3) "внешние", или "якорные", методы, которые сравнивают изучаемые исходы с другими клинически значимыми исходами.

Статистические методы определения МЗР включают в себя половинное стандартное отклонение (*SD*) и стандартную ошибку (*SE*) показателя (произведение *SD* и $\sqrt{1}$, т. е. надежность измерения), величину эффекта (среднее изменение, деленное на исходное *SD*) и стандартизованный средний ответ (среднее изменение, деленное на *SD* этого изменения) [431–433]. Первоначальный подход к определению МЗР основывался на "якорных" методах, а групповые использовались нечасто. *Leidy* и *Wywich* [434] недавно предложили "треугольную методику", в которой для расчета окончательного МЗР необходимо учитывать все 3 вышеперечисленных метода. Помимо этого, следует принимать во внимание неопределенность, касающуюся точечной оценки (*point estimate*) МЗР.

Значения МЗР для некоторых показателей в исследованиях ХОБЛ сведены в табл. 4.

Состояние здоровья и КЖСЗ

Респираторный вопросник Госпиталя св. Георгия (SGRQ) МЗР, основанное на мнении профессионалов

Врачей, признанных экспертами в респираторной медицине, просили высказать мнение о степени изменения физической толерантности, одышки, хрипов, кашля и депрессии — показателей, имеющих большое значение для больных ХОБЛ [444]. Клинически значимое изменение этих параметров оценивалось клиницистами, и результаты использовались для установления МЗР для SGRQ [445]. Итоговое значение МЗР в 3,9 балла было одинаковым для общего балла по SGRQ и разделов [444]. В клиническом исследовании минимальное улучшение, оцененное клиницистами, соответствовало изменению SGRQ в 4,2 балла [435].

МЗР, основанное на мнении больных

В 16-недельном контролируемом исследовании сальметерола при ХОБЛ [446] пациентов просили оценить выраженность эффекта лечения. Наимень-

Предполагаемые минимальные значимые различия наиболее часто используемых показателей в клинических исследованиях ХОБЛ

Показатель	Предполагаемое МЗР	Первый автор [ссылка]
Состояние здоровья, специфическое для респираторной патологии, и КЖСЗ		
Респираторный вопросник Госпиталя св. Георгия	4 балл	Jones [435]
Вопросник хронических респираторных заболеваний	0,5 балла для среднего балла в каждом разделе	Schunemann [428]
Одышка		
транзитный индекс одышки	1 балл	Mahler [436]
Вопросник одышки Университета Калифорнии, Сан-Диего	5–7 баллов	Ries [437]
шкала Борга	2 балла	Ries [437]
визуально-аналоговая шкала	10–20 баллов	Ries [437]
Легочная функция		
ОФВ ₁	100–140 мл	
Нагрузка		
максимальный нагрузочный тест*	10 Вт	Sutherland [438]
субмаксимальный нагрузочный тест на выносливость	1,25 мин	
6-МШТ	37–71 м	Wise [439]
Ценность здоровья		
шкала качества благополучия	0,03 балла	Kaplan [440]
"термометр ощущений"	5–7 баллов по шкале из 100 пунктов	Wouters [441]
обострения ХОБЛ	1 обострение в год, 22 % изменений	Calverley [442]

Примечания: эти величины приведены в информационных целях и должны учитывать уровень переносимости скорее, чем конкретные показатели; * – для хирургической редукции объема легких как лечебного вмешательства. Модифицировано по Make et al. [443].

шее улучшение коррелировало с изменением SGRQ в ~ 4 балла.

МЗР, основанное на внешних параметрах

В исследовании эффектов легочной реабилитации SGRQ сравнивали с другими показателями состояния здоровья, специфичного для данного заболевания (с вопросником CRQ) [447]. С помощью МЗР для CRQ было установлено, что МЗР для общего балла SGRQ (95%-ный доверительный интервал – ДИ) составил 3,05 (0,39–5,71) балла. SGRQ также был связан с тяжестью одышки. Изменение в 1 балл по шкале MRC с 5 (одышка, не позволяющая выходить из дома) до 4 (значительная одышка, но позволяющая выходить из дома) коррелировало с изменением SGRQ в 3,9 балла [144].

Предполагаемое МЗР

Данные литературы подтверждают величину МЗР для SGRQ ~ 4 балла (разброс – 2,4–5,6 балла).

Вопросник хронических респираторных заболеваний (CRQ)

Изучена надежность CRQ. Опубликованы внутриклассовый коэффициент корреляции при повторном тестировании (*test-retest*) 0,73–0,95 и внутреннее постоянство 0,53–0,90 (альфа Кронбаха) [117, 165, 448–451].

Статистическое определение МЗР

Wyrwich et al. [118] у 471 больного ХОБЛ установили SE МЗР для вопросника CRQ в 0,5 балла. Другие авторы, также используя SE, определили МЗР в пределах 0,37–0,62 балла [428].

Размер эффекта рассчитывался в исследовании с участием 51 больного, участвующего в программе легочной реабилитации. Размер эффекта в 0,5 соответствовал изменению одышки по вопроснику CRQ в 0,61 балла, усталости – в 0,67 балла, эмоциональной функции – в 0,60 балла и навыков – в 0,60 балла [116, 447].

Методы групповой оценки МЗР

Wyrwich et al. [452] работали с группой из 9 экспертов – врачей общей практики и специалистов. Величина МЗР составила ~ 0,5 балла.

"Якорные" методы определения МЗР

В продольном исследовании с участием группы больных ХОБЛ [453] пациентов просили оценить степень изменения их состояния по глобальной шкале, и результаты сравнивали с CRQ. Оценка пациентов соответствовала МЗР для среднего балла в разделах CRQ 0,43–0,64 балла с разбросом 0,28–0,80.

В одном из исследований больные оценивали свои проблемы по CRQ и сопоставляли их с состоянием других пациентов [454]. МКЗР для разделов CRQ варьировалось от 0,09 до 0,87 с суммарным 95%-ным ДИ, составлявшим 0,32–0,53.

Предполагаемое МЗР

Многие исследователи предлагают МЗР для вопросника CRQ ~ 0,5 балла [428].

Одышка

ТИО

ИИО и ТИО (когда ТИО оценивает эффект от лечения) широко используются в клинических исследованиях ХОБЛ для количественной оценки одышки.

Эти шкалы требуют участия интервьюера. В исследовании с участием 25 больных ХОБЛ и разных интервьюеров шкалы показали высокую надежность ($r = 0,75$) [148].

Статистическое определение МЗР

ТИО нельзя анализировать в популяции больных, не получавших лечения, т. к. эта шкала применяется только для оценки эффектов от лечения. Наибольшие изменения ТИО при фармакологическом лечении больных ХОБЛ получены при использовании тиотропия. В одном из таких исследований $SD = 2,4$ балла соответствовало статистически установленному МЗР в 1,2 балла [140].

МЗР на основании мнения специалистов

Разработчики ТИО указывают, что, по мнению врачей-экспертов, МЗР составляет 1 балл [436].

МЗР, основанное на внешних сравнениях

В исследовании тиотропия с участием 921 больного ХОБЛ изменения ТИО сравнивали с вопросником *Physician's Global Evaluation* (PGE, Глобальная врачебная оценка). По данным *Witek* и *Mahler* [149, 455], изменения ТИО на 1 балл соответствуют минимальным изменениям PGE. У больных с изменениями ТИО > 1 балла состояние здоровья, оцененное по SGRQ, было лучше, число обострений ХОБЛ меньше, и они использовали меньше короткодействующих β_2 -агонистов для облегчения симптомов.

Предполагаемое МЗР

Накоплено достаточно доказательств, чтобы предположить, что МЗР для ТИО составляет 1 балл.

Физическая нагрузка

6-МШТ

Из всех методов оценки физической активности у больных ХОБЛ лучше всего изучены 6-МШТ и шаттл-тест. Для определения МЗР опубликовано больше данных по 6-МШТ и меньше — по шаттл-тесту. Воспроизводимость 6-МШТ очень высока, и коэффициент вариабельности составляет $\sim 8\%$ [215, 232, 456, 457]. Однако при повторном проведении 6-МШТ улучшение результата в некоторой степени связано с эффектом тренировки [230]. Кроме того, на него влияют такие факторы, как подбадривание пациента во время испытания и длина дистанции [230]. ATS опубликовало стандарты для 6-МШТ, и применение данной методики тестирования поможет снизить вариабельность результатов в клинических исследованиях [458]. 6-МШТ коррелирует с легочной функцией (обычный коэффициент корреляции — 0,5–0,6), одышкой и в меньшей степени с КЖСЗ [458–461].

Статистическое определение МЗР

Национальное исследование по лечению эмфиземы (*National Emphysema Treatment Trial* — NETT) опубликовало результаты 6-МШТ для большой популяции

пациентов (761 человек) с тяжелым нарушением легочной функции и подтвержденной посредством КТ эмфиземой [230]. *Wise* и *Brown* [439] по результатам повторных тестирований 470 больных, у которых пройденное в повторном тесте расстояние было на 23 м больше, рассчитали внутриклассовый коэффициент корреляции (0,88) и коэффициент надежности (0,63) [439]. В итоге МЗР составило 80 м. При SD 90 м у 761 больного, участвовавшего в NETT, половина SD для МЗР составила 47 м.

МЗР на основании мнения профессионалов

Redelmeier et al. [462] обследовали 112 больных с тяжелой ХОБЛ, среди которых женщины составили 50 %. Спустя несколько месяцев пациентов просили оценить изменения в расстоянии, пройденном в 6-МШТ. Получена слабая корреляция между ощущениями пациента и реально пройденным расстоянием, поскольку больные плохо помнили прежний показатель. Затем пациентов просили оценить ощущения ими изменения по глобальной шкале. Наименьшая разница в пройденном расстоянии (95%-ный ДИ) составила 54 м (37–71 м).

Предполагаемое МЗР

Клинические рекомендации ATS по 6-МШТ [458], статья *Redelmeier et al.* [462], информация из исследования NETT [230], а также недавняя публикация *Wise* и *Brown* [439] свидетельствуют, что МЗР для 6-минутного расстояния составляет 54–80 м.

Тесты с постоянной нагрузкой на субмаксимальном уровне

Тесты с постоянной нагрузкой на субмаксимальном уровне все чаще применяются как конечный показатель в исследованиях ХОБЛ — в основном потому, что у них есть дополнительное преимущество, позволяющее установить механизмы улучшения физической работоспособности. Однако эти тесты использованы всего в нескольких исследованиях [49, 225, 463]. Результатом тестов с постоянной нагрузкой на субмаксимальном уровне является продолжительность нагрузки (в минутах). Как было подчеркнуто *Casaburi* [464], интерпретация результатов этого метода может быть затруднена методологическими проблемами. Важным фактором, влияющим на увеличение длительности нагрузки в повторных тестах, является выбор исходной нагрузки. Если исходная нагрузка слишком мала, то после лечения пациент может переносить эту нагрузку в течение почти неограниченного времени.

Статистическое определение МЗР

O'Donnel et al. [49] проводили субмаксимальное нагрузочное тестирование среди 187 пациентов с тяжелой ХОБЛ и гиперинфляцией. Средний ОФВ₁ составлял 41 %_{долж.}, ОЕЛ — 119 %_{долж.}, ОО — 198 %_{долж.}. Субмаксимальная нагрузка равнялась 75 % от максимальной, достигнутой при велоэргометрии с возрастающей нагрузкой. Средняя продолжительность

нагрузки $\pm SD$ до лечения составила 492 ± 290 с, половина SD для МЗР на основании исходной переносимости нагрузки — 145 с (2,4 мин). После лечения тиотропием продолжительность нагрузки увеличилась на 105 с по сравнению с плацебо при размере эффекта 0,36 (среднее изменение, деленное на исходное SD).

Oga et al. [213] оценивали влияние окситропиума на три вида нагрузочных тестов (субмаксимальный нагрузочный тест, 6-МШТ и велоэргометрию с возрастающей нагрузкой) у больных ХОБЛ. Тест на физическую выносливость выполнялся на уровне 80 % от максимальной нагрузки, достигнутой при велоэргометрии с возрастающей нагрузкой. У 42 мужчин с ХОБЛ со средним ОФВ₁ 42 %_{дож.} среднее время переносимости субмаксимальной нагрузки $\pm SD$ составило 189 ± 92 с, т. е. вдвое меньше, чем в исследовании O'Donnell et al. [49]. Таким образом, половина SD для МЗР на основании этого исследования равнялась 46 с. Среднее изменение на фоне лечения окситропиумом составило 34 с при рассчитанном размере эффекта 0,37.

МЗР, основанное на внешних сравнениях

Сравнение МЗР для субмаксимальных нагрузочных тестов с внешними данными проводилось в небольшом масштабе, и в исследованиях физической переносимости другие параметры на фоне нагрузки не оценивались. Так, исследование O'Donnell et al. [49] имело дизайн РКИ, и среднее улучшение через 42 дня лечения тиотропием по сравнению с плацебо составило 105 с (1,75 мин). В этой работе не оценивались другие критерии эффективности лечения, но в других исследованиях по бронходилататорам показатели качества жизни достигали порогового значения МЗКР. Кроме того, в некоторых исследованиях по кислородотерапии и физическим тренировкам показано улучшение субмаксимальных физических возможностей, а в других — те же лечебные мероприятия улучшали КЖСЗ.

Предполагаемое МЗР

МЗР для тестов на выносливость на субмаксимальном уровне физической нагрузки с использованием велоэргометра может колебаться от 46 до 105 с (0,77—1,75 мин). В недавно опубликованном обзоре Casaburi [464] принимает за МЗР нагрузку длительностью 105 с (1,75 мин). Очевидно, что для субмаксимальных нагрузочных тестов необходимы дальнейшие исследования МЗР.

Максимальное нагрузочное тестирование

Максимальное кардиореспираторное нагрузочное тестирование в качестве конечного показателя в клинических исследованиях при ХОБЛ используется нечасто. Однако этот лабораторный тест освоен многими пульмонологами, и его преимущество заключается в оценке физиологических механизмов, ограничивающих физическую толерантность, и предоставлении объективных показателей физических возможностей пациента. Надежность резуль-

татов при повторных тестированиях изучалась Cox et al. [465], при этом коэффициент надежности составил 0,96.

Статистическое определение МЗР

В исследовании NETT максимальное нагрузочное тестирование использовалось как основной конечный показатель [218]. При этом половина SD для МЗР составила 10,5211,1 Вт, а SE для МЗР — только 0,9 Вт [438].

МЗР на основе мнения профессионалов

По мнению исследователей-участников NETT, МЗР для максимального нагрузочного тестирования после хирургической редукции объема легочной ткани составляет 10 Вт.

МЗР, основанное на внешних сравнениях

В исследовании NETT среднее изменение физической толерантности через 2 года у больных, перенесших хирургическую редукцию объема легких, по сравнению с больными, получавшими лекарственную терапию, составило 10,9 Вт. В когорте, не имевшей риска краткосрочной летальности, также получено значительное улучшение КЖСЗ, оцененное по SGRQ [218].

Предполагаемое МЗР

У больных, перенесших хирургическую редукцию объема легких, МЗР для максимальной физической толерантности составляет 10 Вт. Однако для других видов лечения МЗР не установлено.

Легочная функция и ОФВ₁

В клинических исследованиях ХОБЛ ОФВ₁ является универсальным показателем. Однако к этому показателю легочной функции в настоящее время относятся только как к одному из ключевых параметров, необходимых для полной оценки больного с ХОБЛ. ОФВ₁ достоверно, хотя и слабо, коррелирует с другими конечными показателями, ориентированными на пациента, например, с одышкой [436]. Следовательно, ОФВ₁ является не единственным (и не самым совершенным) способом оценки эффективности лечения. Несмотря на его широкое использование и множество клинических исследований, в которых ОФВ₁ анализировали наряду с другими ориентированными на пациента конечными показателями, предпринималось относительно немного попыток выявить МЗР для ОФВ₁. Более того, определение МЗР связано с вопросом о величине легочной функции, имеющей значение для пациентов или требующей изменений в их лечении. Несмотря на это, недавно Donohue [466] предложил МЗР для ОФВ₁ в 100 мл. Таким образом, требуется более надежный метод расчета МЗР для ОФВ₁. Простое определение МЗР затруднено по нескольким причинам. Во-первых, имеет значение исходная тяжесть заболевания, критерием которой является ОФВ₁. В этом контексте изменения ОФВ₁ в абсолютных

цифрах на фоне бронходилатационной терапии будут менее выражены у пациентов с более низкой исходной легочной функцией. Во-вторых, у некоторых больных ответ на короткодействующие β_2 -агонисты более выражен, что может сочетаться со значительными вариациями ответа на другие лекарственные препараты. В-третьих, ОФВ₁ как конечный показатель оценивается в разные сроки после лечения. ОФВ₁ может использоваться как критерий кратковременного результата, позволяя оценить пиковый эффект через минуты или часы, более отдаленного исхода — через несколько часов или дней, как промежуточный показатель перед назначением очередной дозы препарата либо как показатель очень отдаленного исхода — через несколько лет. В-четвертых, в недавно опубликованном исследовании [467] выявлены более выраженные вариации данных спирометрии, выполненной в условиях клиники, по сравнению с результатами, полученными в функциональной пульмонологической лаборатории.

Статистическое определение МЗР

Требования приемлемости исследования легочной функции заключаются в выполнении 3 спирометрических маневров. Согласно последним стандартам ATS / ERS по спирометрии, в приемлемом тесте разница между 2 наибольшими значениями ОФВ₁ не должны превышать 150 мл [7]. Этот стандарт также подтверждается исследованием *Enright et al.* [468]: 90 % из 18 000 больных могли воспроизвести ОФВ₁ в рамках одного и того же теста с разницей не более 120 мл. Однако у пациентов со среднетяжелым и тяжелым нарушением легочной вентиляции колебания ОФВ₁ (в %_{долж.}) более выражены, чем в абсолютных значениях (42–58 мл). В исследовании *Lung Health Study* (Исследование легочного здоровья) [469] спирометрия, выполненная с интервалом в 17 дней, показала средние различия в результатах в 100–123 мл. Эта вариабельность ОФВ₁ в рамках одного и того же теста и в течение короткого времени свидетельствует, что предполагаемые минимальные определяемые различия в ОФВ₁ в ответ на медицинское вмешательство могут составлять ≥ 110 –150 мл у пациентов с менее тяжелой формой заболевания, но могут быть меньше у пациентов с более тяжелым нарушением легочной функции.

Дальнейшая информация должна основываться на статистическом подходе к установлению МЗР при обследовании больших популяций. Самые обширные данные о воспроизводимости спирометрии в течение короткого времени получены в исследовании *Lung Health Study* [469], в котором спирометрия повторно выполнялась через 17 дней у 5 885 пациентов со средним постбронходилатационным ОФВ₁ 2,75 л (78 %_{долж.}). В этой популяции, которую составили больные только с легкой ХОБЛ, коэффициент вариабельности ОФВ₁ находился в пределах 4,1–4,9 %. SD для ОФВ₁ в этой популяции, не получавшей лечения, в начале исследования составило 620 мл. С учетом половины SD МЗР составило 310 мл.

Однако МЗР, вычисленное для пациентов с почти нормальной функцией легких, не подходит для больных с более тяжелой стадией. Например, в недавно опубликованном клиническом исследовании N-ацетилцистеина с участием 526 пациентов с ХОБЛ [187] ОФВ₁ составил 1,65 л (57 %_{долж.}), SD — 380 мл.

В другом перекрестном исследовании, сравнивавшем тиотропиум и формотерол, более типичном для клинических исследований ХОБЛ [470], у 71 пациента средний ОФВ₁ составил 1,94 л (37 %_{долж.}) с SD — 290 мл. В исследовании влияния тиотропиума на обострения ОФВ₁ до лечения составил 1,60 л с SD — 400 мл (35,6 %_{долж.}) [37]. Вычисление МЗР по половине SD в данных исследованиях у больных с клинически значимой ХОБЛ дало величину 145–200 мл.

МЗР на основании мнения профессионалов

Существуют разные взгляды на изменения ОФВ₁, признанные значимыми с точки зрения профессиональных организаций и клинических рекомендаций. ATS / ERS и GOLD полагают, что значимым ответом в течение 1-кратного исследования является изменение более чем на 12 %, или на 200 мл [2]. Однако это условие может всего лишь означать улучшение, выходящее за пределы того явления, которое наблюдается у здорового человека в ответ на короткодействующий бронходилататор. Эксперты ERS ранее полагали, что изменение в 9 %_{долж.} (примерно 250–300 мл) представляет собой существенный ответ на короткодействующие бронходилататоры [9].

МЗР, установленное по мнению больных

В перекрестном исследовании [471] были опрошены 120 больных с ХОБЛ для сравнения их одышки с другими лицами, участвовавшими в программе легочной реабилитации. Выявлена слабая корреляция ОФВ₁ и одышки, оцененной самими пациентами ($r = 0,29$). Изменение ОФВ₁ на 4 % (или 112 мл) соответствовало, по оценке больных, слабому уменьшению либо усилению одышки.

"Якорный" метод определения МЗР

Хотя параллельная оценка ОФВ₁ и других конечных показателей с целью установления МЗР не изучалась, она дает определенную информацию по МЗР для ОФВ₁ при ХОБЛ. Для получения более точных данных необходимы дальнейшие исследования.

В 1 исследовании оценивалась взаимосвязь между изменениями ОФВ₁ и клиническими исходами обострения ХОБЛ. В работе *Niewoehner et al.* [37], в которой изучалась обострение ХОБЛ, изменения ОФВ₁ были связаны с клиническими результатами лечения. Улучшение ОФВ₁ на < 100 мл соответствовало более частым повторным обострениям.

В других исследованиях показано улучшение ОФВ₁ и его влияние на обострения, но определение точного значения МЗР было недостаточно подтверждено статистически. В исследовании, выполненном в отделении неотложной помощи, у 147 больных терапия пероральными ГКС сопровождалась средним

улучшением ОФВ₁ на 140 мл по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. При таком изменении ОФВ₁ повторные обострения возникали реже.

Предполагаемое МЗР для ОФВ₁

В табл. 5 приведены величины МЗР для ОФВ₁, полученные разными способами. *Donohue* [466] считает, что необходимы дальнейшие исследования в этой области, в т. ч. требуется мнение экспертов. Поскольку такой подход приводит к разным величинам МЗР, а публикаций по этому вопросу немного, разброс МЗР для ОФВ₁ может составлять 100–140 мл.

Другие параметры легочной функции

В связи с высокой стоимостью и технической сложностью измерения легочных объемов, диффузионной способности легких и исследования газового состава артериальной крови эти показатели не находят широкого применения в клинических исследованиях исходов ХОБЛ. Таким образом, информация о МЗР для других показателей легочной функции, кроме ОФВ₁, ограничена. Однако в последнее время возрастает интерес к оценке гиперинфляции легких и связанных с ней статических и динамических легочных объемов на фоне бронходилатационной терапии и хирургической редукции объема легких [49, 58, 224]. В некоторых таких исследованиях параллельно оценивали легочные объемы, физические возможности и качество жизни, что в дальнейшем может быть использовано для вычисления МЗР. Другим важным конечным показателем является оксигенация. Существенное улучшение оксигенации может сопровождаться значительным уменьшением кислородотерапии или полным отказом от нее, что весьма важно для больных. Помимо этого, снижение потребности в ингаляциях кислорода уменьшает затраты здравоохранения – фактор, весьма значимый для медицинских страховых компаний и общества в целом.

Заключение

Определение МЗР для конечных показателей представляет собой перспективный метод интерпретации терапевтических исследований для клиницистов и исследователей. Однако, прежде чем применять МЗР для некоторых показателей (например, легоч-

ной функции), необходимо привести его в соответствие со стандартными методами.

Биомаркеры

Введение

Под исследованием биомаркеров понимают количественную оценку любых молекул или другого материала (например, клетки, ткани), которые отражают процесс болезни. При ХОБЛ о патофизиологии заболевания и воспалительных и деструктивных процессах в легких можно судить по нескольким маркерам. Легочные биомаркеры определяются в биоптатах бронхов, жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ), мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Биомаркеры плазмы крови обсуждаются в разделе "Внелегочные маркеры". Обзор более 600 опубликованных исследований позволяет предположить, что только малая часть этих биомаркеров валидизирована, а информация об их воспроизводимости и связи с развитием, тяжестью и прогрессированием заболевания очень скудная [177, 472]. При оценке легочных биомаркеров важно сравнивать данные больных ХОБЛ с данными курильщиков без значимой бронхиальной обструкции (здоровых курильщиков) со сходным стажем курения и здоровых некурящих людей такого же возраста. Такое сравнение редко бывает точным, что затрудняет интерпретацию выявляемых отклонений. Преимущества и недостатки различных легочных биомаркеров при ХОБЛ представлены в обзоре *Barnes et al.* [473].

Бронхиобиопаты

Воспаление при ХОБЛ затрагивает преимущественно легочную паренхиму и мелкие дыхательные пути, однако биопсия бронха нередко отражает клеточные нарушения, происходящие в периферических отделах легких [474, 475]. Это исследование позволяет установить структурные изменения, клеточные паттерны и экспрессию воспалительных протеинов. При стабильной ХОБЛ усиливается инфильтрация макрофагами и активированными Т-лимфоцитами, особенно CD8+ Т-лимфоцитами [474, 476], которые являются источником интерферона- γ , индуцибельного протеина-10 и интерлейкина-9 (IL-9) [477, 478]. Более того, эти лимфоциты экспрессируют рецепторы хемокинов, связанные с ответом I типа, такие как рецептор 3 хемокина CXCR3, в отличие от лимфоцитов при БА, которые экспрессируют рецептор 4 хемокина CXCR4 [479]. Несмотря на то, что при стабильной ХОБЛ в просвете дыхательных путей сохраняется выраженная нейтрофилия, она не наблюдается на тканевом уровне, за исключением случаев тяжелой бронхиальной обструкции [480]. Наконец, во время обострения описана повышенная миграция эозинофилов и нейтрофилов, сопровождаемая усилением регуляции специфических аттрактантов, таких как

Таблица 5
МЗР для ОФВ₁

Методика	МЗР
МЗР, установленное по мнению профессионалов	
%	12
мл	200
МЗР, установленное по мнению пациентов	
%	4
мл	112
Предположительный разброс для МЗР ОФВ ₁	
мл	100–400

молекулы, экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-клетками и регулирующие их активность, и хемокины СХС [481–483].

В нескольких исследованиях потенциальный эффект лечения больных ХОБЛ оценивали по бронхобиопсии. Обычно проводили либо первоначальную биопсию и затем повторную после определенного периода лечения, либо однократную биопсию в конце активного лечения в сравнении с биопсией в параллельной группе больных, получавших плацебо. В целом пероральные ГКС, видимо, оказывают слабое воздействие на воспаление в дыхательных путях, типичное для ХОБЛ, хотя они снижают число тучных клеток, — этот эффект связан с уменьшением частоты обострений [484, 485]. Более обнадеживающие результаты были получены после лечения ингибиторами фосфодиэстеразы-4 или комбинацией ГКС и бронходилататоров [486, 487]. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, можно ли успешно остановить воспалительный процесс в дыхательных путях при ХОБЛ и приведет ли это к существенному клиническому улучшению.

Преимущества

Основное преимущество эндобронхиальной биопсии заключается в том, что получают непосредственно ткань бронха, сохранившую пространственные взаимоотношения структурных компонентов. Это имеет большое значение для выявления функциональных изменений [488]. В отличие от исследования мокроты и БАЛ эндобронхиальная биопсия позволяет изучить структуру стенки дыхательных путей: состояние эпителия, базальной мембраны, сосудов, соединительной ткани и иногда гладких мышц и подслизистых желез. Благодаря этому можно оценить биомаркеры структурных повреждений, такие как апоптоз или неконтролируемая пролиферация. Более того, с помощью иммуногистохимических методов можно идентифицировать различные подтипы воспалительных клеток в их микроокружении, что позволяет исследовать взаимодействие между воспалительными и резидентными клетками. Наконец, из биоптата можно выделить отдельные структурные компоненты и изучить их изолированно, используя недавно разработанные новые методики, такие как лазерная микродиссекция [489].

Проблемы

При использовании биопсии как конечного показателя в исследованиях ХОБЛ могут возникать проблемы. Поскольку эта процедура инвазивная, набрать в исследование достаточно больных может быть не просто, особенно если оценивают эффективность лечения, когда биопсия должна проводиться дважды — до и после лечения. Биопсия проксимальных отделов дыхательных путей не может точно отражать все патологические изменения в периферических дыхательных путях и легочной паренхиме, которые и являются причиной ограничения воздушного потока при ХОБЛ. Более того, данная процедура про-

тивопоказана больным с тяжелыми стадиями заболевания, осложненными сопутствующей кардиологической патологией и часто сопровождающимися значительной десатурацией и гиперкапнией [490]. Достаточно высока вариабельность в исходных измерениях воспалительных клеток, которая может потребовать множественной биопсии. Наконец, поскольку исследования, оценивающие эффективность лечения, должны иметь мощность $\geq 80\%$, для каждой лечебной группы обычно требуется большое число больных.

БАЛ

БАЛ имеет преимущество перед биопсией бронха, т. к. позволяет получить материал с периферии легких. Как правило, эта процедура безопасна [490]. В целом возврат жидкости больше у больных с менее распространенной эмфиземой (оцененной по диффузионной способности легких) [491]. БАЛ можно выполнять одновременно с биопсией бронха с целью дополнительного исследования.

Клеточный состав

Клеточный состав БАЛ у больных с ХОБЛ преимущественно представлен альвеолярными макрофагами с некоторым числом нейтрофилов и Т-лимфоцитов ($> 80\%$); у некоторых больных повышено число эозинофилов. В целом процент макрофагов и нейтрофилов значительно выше, чем у здоровых некурящих лиц, и нередко выше, чем у здоровых курильщиков. Исследования с участием больных ХОБЛ, здоровых курильщиков и бывших курильщиков показывают, что в целом курение связано с повышением числа нейтрофилов. Число лимфоцитов обычно выше у бывших курильщиков, чем у продолжающих курить, как с ХОБЛ, так и без нее. Более того, у некоторых пациентов с ХОБЛ обнаруживают более высокое содержание эозинофилов, чем у здоровых курильщиков, хотя этот результат не всегда прослеживается в публикациях. Альвеолярные макрофаги можно отделить путем адгезии и культивировать *in vitro*. Макрофаги больных ХОБЛ образуют патологическую тканевую культуру с повышенной экспрессией воспалительных протеинов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-8 и матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) [492, 493]. В будущем возможны исследования, в которых будут изучено влияние лечения на поведение клеток *in vitro* у больных ХОБЛ.

Медиаторы

В жидкости БАЛ можно измерить несколько медиаторов. У больных ХОБЛ и у здоровых курильщиков часто повышается уровень эозинофильного катионного протеина, миелопероксидазы и IL-8 по сравнению со здоровыми некурящими, что позволяет предположить, что изменения вызывает в большей степени курение, а не ХОБЛ как таковая. В 2 исследованиях, изучавших уровень триптазы и гистамина, у больных ХОБЛ уровень этих медиаторов был повышен, что свидетельствует об активации тучных

клеток при данной патологии [494, 495]. Однако эти результаты не сравнивали с данными здоровых курильщиков, следовательно, повышение медиаторов тучных клеток может быть полностью обусловлено воздействием курения. Данное явление подтверждается тем, что после отказа от курения снижается реакция на аденозинмонофосфат [496]. Исследования, изучавшие другие медиаторы, единичны и поэтому не обсуждаются в данном документе.

Влияние курения на тяжесть заболевания

В 1 исследовании [497] у продолжающих курить больных ХОБЛ тучных клеток в жидкости БАЛ было меньше, чем у бывших курильщиков с ХОБЛ. Ни в одном другом исследовании не сравнивали курящих и бросивших курить больных ХОБЛ. Только в 1 работе изучали зависимость тяжести заболевания от степени воспаления в БАЛ: у здоровых курящих мужчин с почти нормальной ОФВ₁ имелись в нижних дыхательных путях признаки воспаления, связанные со степенью снижения DL_{CO} и эмфизематозными изменениями при КТВР [498]. Такое воспаление, по-видимому, является результатом активации макрофагов и нейтрофилов, что оценивалось по концентрации медиаторов в БАЛ. Напротив, в здоровой популяции в течение 4-летнего наблюдения число воспалительных клеток не коррелировало со снижением легочной функции. Однако более высокая концентрация комплексов протеазного ингибитора- α_1 и нейтрофильной эластазы в жидкости БАЛ была значительно выше при более быстром снижении ОФВ₁ [499]. Это также предполагает, что число или процент клеток не определяет развития или прогрессирования эмфиземы, но важна степень активности этих клеток с высвобождением соответствующих медиаторов.

Влияние лечения

Опубликовано всего несколько работ о влиянии различных видов лечения на клеточный и медиаторный состав БАЛ. В 3 исследованиях — 1 открытом и 2 двойных слепых — оценивали влияние различных ингаляционных стероидов, принимаемых в течение разных периодов времени, на число воспалительных клеток и медиаторы в БАЛ. Число их участников невелико, и это не позволяет сделать окончательное заключение, однако данные исследования показывают, что процент нейтрофилов и лимфоцитов снижается на фоне лечения ингаляционными стероидами. Однако, чтобы подтвердить справедливость этого вывода, требуются более продолжительные исследования в популяциях большего размера. В нескольких работах оценивалось влияние отказа от курения на состав БАЛ и было показано снижение числа различных клеток, особенно макрофагов [500, 501].

Проблемы

БАЛ является инвазивной процедурой и может вызвать у пациента больше неприятных ощущений, чем биопсия бронха, в т. ч. переходящую лихорадку [490]. У больных ХОБЛ возврат жидкости при БАЛ нередко

уменьшен, что не позволяет получить достаточный объем материала. Количественная оценка биомаркеров в супернатанте затруднена из-за отсутствия удовлетворительных маркеров для разведения жидкости БАЛ. Это один из факторов, обуславливающих вариабельность измерений и необходимость включения в исследование достаточно большого числа больных.

Мокрота

Многие больные ХОБЛ откашливают подходящую для исследования мокроту спонтанно, но она может содержать много мертвых клеток [502], что меняет общее число клеток и концентрацию медиаторов [513, 514]. По этой причине предпочтительно исследовать индуцированную мокроту. Следует учитывать, что мокрота, собранная после ингаляции небулизированного гипертонического раствора, может иметь другой состав, чем бронхиальный секрет, и приближается к смыву из проксимальных дыхательных путей. Процедура хорошо переносится больными с ОФВ₁ >30 %_{долж.}. Однако нередко возникает бронхиальная обструкция [505, 506], которую нельзя полностью предотвратить предварительной ингаляцией β_2 -агонистов [507].

Воспалительные клетки

У больных ХОБЛ клеточный состав дыхательных путей изменен: повышено число нейтрофилов, а у некоторых пациентов — эозинофилов (как правило, они лучше отвечают на лечение ГКС) [508, 509]. При ХОБЛ в индуцированной мокроте повышается число CD8+ Т-лимфоцитов [510]. Нейтрофилы изучены более подробно; в одном из исследований их число было выше, чем в тщательно подобранной группе сравнения, состоящей из курильщиков с нормальной легочной функцией [511]. В нескольких исследованиях показано влияние лекарственных препаратов на число нейтрофилов в мокроте. Большинство исследователей не получили изменений в числе воспалительных клеток на фоне лечения ингаляционными или пероральными ГКС [512–514], хотя имеются сообщения об уменьшении их числа при лечении пероральными теофиллинами [515].

Однако, хотя и существуют доказательства достоверной воспроизводимости оценки воспалительных клеток и медиаторов [516], их можно считать предварительными, поскольку размеры выборок в таких исследованиях, как правило, слишком малы, чтобы экстраполировать результаты на всю популяцию больных ХОБЛ.

Воспалительные медиаторы

По данным литературы, при ХОБЛ в супернатанте повышается содержание многих медиаторов. У здоровых курильщиков их концентрация увеличивается в большей степени, чем у больных ХОБЛ, а во время обострений ХОБЛ она еще выше, однако только некоторые медиаторы связаны с тяжестью либо прогрессированием заболевания. Наиболее изученным является IL-8 в мокроте, содержание которого

у больных ХОБЛ увеличивается по сравнению с курильщиками. Этот маркер связан с тяжестью ХОБЛ (ОФВ₁ в %_{долж.}) и еще больше повышается при обострениях [511, 517, 518]. Концентрация его в мокроте не зависит от терапии ГКС, но уменьшается при лечении теофиллинами [512–514, 519, 520]. В мокроте больных ХОБЛ повышена концентрация протеаз, в т. ч. нейтрофильной эластазы [521] и ММР-8 и -9 [522–524].

Проблемы

У больных ХОБЛ достаточно легко получить образцы индуцированной мокроты, которые дают много информации о воспалительных клетках и медиаторах. Тем не менее существуют некоторые проблемы. Индуцированную мокроту получают преимущественно из крупных дыхательных путей [525], и она не может отражать воспаление в периферических отделах, которое имеет большое значение для исхода ХОБЛ. Индукция мокроты с помощью гипертонического раствора стимулирует нейтрофильное воспаление, которое затем сохраняется в течение 24 ч, следовательно, повторные исследование в этот период нецелесообразны [525, 526]. Разведение мокроты дитиотреитолом (ДТТ) может разрывать сульфгидрильные связи и повреждать белки, вследствие чего они не будут распознаны как антитела [527]. Отдельная проблема касается некоторых цитокинов и хемокинов. Более того, содержащиеся в мокроте протеазы могут разрушать определенные белковые медиаторы, особенно при ХОБЛ. В недавно выполненном исследовании, в котором использовали диализ для вымывания ДТТ и ингибиторов протеаз [528], показано, что можно существенно снизить концентрацию некоторых цитокинов в индуцированной мокроте у больных ХОБЛ. Необходимы дальнейшие работы для установления долговременной воспроизводимости этих показателей у больных ХОБЛ, изучения влияния и длительности обострений и корреляции отдельных биомаркеров с тяжестью и прогрессированием заболевания.

Газовый состав выдыхаемого воздуха

Измерение биомаркеров в выдыхаемом воздухе представляет собой многообещающий способ мониторинга воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ, т. к. является неинвазивным и позволяет проводить повторные измерения [529, 530]. Однако существуют серьезные вопросы, связанные с воспроизводимостью и чувствительностью метода, которые необходимо разрешить прежде, чем этот подход будет рекомендован в качестве показателя исхода заболевания.

Оксид азота

Активно изучается роль оксида азота в выдыхаемом воздухе (eNO) при БА, уровень которого коррелирует с эозинофильным воспалением в дыхательных путях и снижается на фоне терапии ГКС. Опубликованы рекомендации ATS и ERS по измерению фракции NO в выдыхаемом воздухе (FeNO) [531,

532]. Измерение высоковоспроизводимо у здоровых и больных БА при тщательном соблюдении методики [533]. Однако при ХОБЛ этот показатель менее информативен, т. к. его уровень у таких больных, как правило, нормальный или слегка повышен, за исключением обострений [534–538]. Вероятно, это обусловлено окислительным стрессом, в результате чего образуются пероксинитрит и нитрат, а NO исчезает из газообразной фазы. Это также объясняет, почему eNO снижен у здоровых курильщиков [539].

Недавно eNO стали измерять при разных скоростях воздушных потоков, что позволило разделить NO, образующийся в дыхательных путях и не зависящий от скорости потока, и периферический NO, образующийся в альвеолах и, возможно, в мелких дыхательных путях. Использование этой методики показало, что у больных ХОБЛ даже при низком или нормальном NO из дыхательных путей, периферический NO повышен, что связано с тяжестью заболевания [540]. Это может отражать активизацию индуцибельной NO-синтазы в периферических отделах легких у больных ХОБЛ [541]. Периферический NO может служить неинвазивным маркером воспаления при ХОБЛ, но требуются дальнейшие исследования по его воспроизводимости в зависимости от тяжести болезни и лечения.

Моноксид углерода

Измерение CO в выдыхаемом воздухе — простая процедура, но этот показатель не настолько информативен при ХОБЛ, как FeNO. Уровень выдыхаемого CO у больных ХОБЛ и у здоровых курильщиков повышается, т. к. в сигаретном дыме его содержание велико [538, 542]. Выдыхаемый CO при ХОБЛ повышается в большей степени, чем у здоровых курильщиков, и остается повышенным после прекращения курения. Однако сигнал слабый, и на измерение влияет высоковариабельный уровень CO в окружающей среде и эффект пассивного курения, поэтому дальнейшие исследования этого маркера нецелесообразны.

Углеводороды

Летучие углеводороды, такие как этан и пентан, определяются в выдыхаемом воздухе и являются биомаркерами перекисного окисления липидов в результате окислительного стресса. Концентрация этана повышается у больных ХОБЛ и коррелирует с тяжестью болезни [542]. Измерять этан методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией в рабочем режиме трудно, поэтому маловероятно, что этот показатель будет использоваться в клинических исследованиях, но в настоящее время разрабатываются меньшего размера и более чувствительные детекторы углеводородов.

Конденсат выдыхаемого воздуха

Сейчас в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), преимуществами сбора которого являются простота получения и неинвазивность, определяют множество

медиаторов [543]. На измерение влияют различные факторы; в настоящее время разработаны рекомендации рабочей группы ERS / ATS [544]. Недостатками этой методики являются вариабельность измерений и низкая концентрация медиаторов в КВВ.

Окислительный / нитратный стресс

Перекись водорода (H_2O_2) повышается в КВВ при ХОБЛ и еще более повышается при обострениях ХОБЛ [545] и зависит от тяжести заболевания [546]. Выдыхаемый H_2O_2 воспроизводим при повторных измерениях через 3 дня [547]. 8-изопропан является стабильным маркером окислительного стресса и тоже повышается в КВВ у больных ХОБЛ. Концентрация 8-изопропана выше у больных ХОБЛ, чем у здоровых курильщиков, связана с тяжестью патологии [548–550] и еще больше повышается при обострении [551]. У больных ХОБЛ также повышены некоторые альдегиды, образующиеся в результате перекисного окисления липидов, но только малоновый диальдегид у больных ХОБЛ выше, чем у здоровых курильщиков [552]. Нитратный стресс при ХОБЛ определяется по повышению концентрации нитратов и нитрозотиолов в КВВ [553].

Воспалительные медиаторы

Воспаление у больных ХОБЛ связано с ацидозом в тканях и повышением рН в КВВ [554]. Значения рН выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ весьма вариабельны и бывают выше, чем у здоровых [555]. При ХОБЛ повышена концентрация лейкотриенов B_4 в КВВ, которая увеличивается в еще большей степени при обострении [551, 556, 557]. Также при ХОБЛ описано повышение простагландинов E_2 и $IL-6$ [556, 558]. Пока остается неясным, как многие из этих маркеров связаны с тяжестью заболевания и его исходами, ориентированными на пациента. Большинство белковых медиаторов, включая цитокины и ферменты, не могут надежно измеряться в КВВ.

Проблемы

Значения биомаркеров КВВ характеризуются значительной вариабельностью при повторных измерениях, это может быть связано с высокой вариабельностью в разведении, обусловленной водяным паром при конденсации и низкой концентрацией, которая может находиться на нижней границе разрешающей способности метода [559]. Требуется дальнейшие исследования, чтобы оптимизировать эти измерения и установить причины вариабельности. Одним из подходов является коррекция результатов по степени разведения [560]. При измерениях обычно используют метод ELISA. Для некоторых медиаторов измерения могут валидизироваться с помощью газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [561, 562].

Кровь

В последние годы предполагают, что в патогенезе системных осложнений ХОБЛ может играть важную роль системное воспаление низкой интенсивнос-

ти [248, 252, 268, 563–568]. В 3-м Национальном исследовании здоровья и питания населения США [564] было показано, что многие маркеры системного воспаления связаны с активным курением и снижением ОФВ₁. Такими маркерами являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты и тромбоциты. Однако вызывает вопросы степень их участия в воспалении в связи с перекрестной методикой их измерения и недостатком информации о временных аспектах и биологической достоверности этой взаимосвязи [569]. Предшествующие исследования [566, 568, 570–584] допускают активность СРБ, фибриногена, лейкоцитов, $TNF-\alpha$, $IL-6$ и $IL-8$ в ХОБЛ и ее обострениях, но необходимы более длительные рандомизированные контролируемые исследования с большим числом участников для подтверждения специфичности и чувствительности биомаркеров у больных со сниженной легочной функцией [441].

Нормативные проблемы

В настоящее время разрабатывается множество лекарств, потенциально имеющих противовоспалительное действие при ХОБЛ [585]. Однако поскольку эффективная противовоспалительная терапия ХОБЛ отсутствует, неизвестно, в какой степени и как быстро меняются соответствующие клинические показатели у больных. Это делает важным разработку надежных биомаркеров для количественной оценки воспаления при ХОБЛ и их валидизацию относительно некоторых других показателей активности и прогрессирования болезни. Для оценки противовоспалительного лечения важно до начала крупных и длительных клинических исследований установить биомаркеры, определяющие влияние лекарств на компоненты воспалительного процесса. Исследование биомаркеров позволяет облегчить разработку новых лекарств следующим образом: 1) получить доказательства, что лекарство достигает своей цели и меняет ее в нужном направлении; 2) установить критерии подбора доз в фазах II и III клинических испытаний; 3) помочь решить вопрос "пригодно — непригодно" на ранних стадиях разработки лекарственного препарата; 4) выявить популяцию, в которой лекарство будет наиболее эффективным; 5) прогнозировать проблемы безопасности.

Существует несколько типов лекарств, которые можно разработать для больных ХОБЛ на основании того, что препарат улучшает бронхиальную проходимость, облегчает клинические проявления, облегчает или предотвращает обострения, меняет скорость прогрессирования заболевания или модифицирует структуру легких. Критерии эффективности, которые используются в последнее время в III фазе клинических испытаний при регистрации лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ, основаны на параметрах, отражающих непосредственное влияние на болезнь и имеющих важное значение для пациентов: уменьшении клинических симптомов, функциональных возможностях, КЖСЗ, выживаемости. За вероятным исключением лекарственных препаратов,

улучшающих бронхиальную проходимость, эффективность которых оценивается достаточно просто по ОФВ₁ в краткосрочных исследованиях, лекарства других типов, видимо, требуют более продолжительных исследований, часто занимающих несколько лет. Такие исследования становятся более рискованными и дорогостоящими и еще больше увеличивают потребность в биомаркерах.

Биомаркеры, описанные в данном документе, пока недостаточно валидизированы, чтобы использоваться как доказательства эффективности лекарственных препаратов в III фазе клинических испытаний или для подтверждения специфических показаний к применению. Тем не менее эти биомаркеры типичны для данного заболевания и потенциально могут использоваться в нормативных целях. Тщательный отбор биомаркеров с ориентированными на пациента клинически значимыми показателями или без них могут применяться в ранних фазах клинических испытаний, таких как исследования *proof-of-action* (для проверки действия) и *proof-of-concept* (для проверки концепции), по результатам которых принимают решение о дальнейшей разработке лекарства. Биомаркеры также можно применять в клинических испытаниях ранних фаз или III фазы для подтверждения предполагаемого действия ле-

карства. Помимо этого, использование биомаркера в III фазе клинических испытаний в сочетании с клинически значимыми показателями помогает валидизировать этот биомаркер или даже придать ему статус суррогатного конечного показателя.

Заключение

Несмотря на то, что у больных ХОБЛ изучены многие легочные биомаркеры, недостаточно информации об их воспроизводимости и корреляциях с другими конечными показателями при ХОБЛ (например, одышкой, КЖСЗ, частотой обострений, летальностью). В будущем необходимо исследовать эти биомаркеры у здоровых курильщиков и здоровых добровольцев соответствующего возраста, а также на разных стадиях заболевания (и скорости падения ОФВ₁), при разных клинических фенотипах (эмфизема либо заболевание мелких дыхательных путей), анамнезе курения (активный либо бывший курильщик), клиническом статусе (стабильное состояние либо обострение) и лечении (эффект кортикостероидов, теофиллина и т. д.). Дальнейшие исследования в этой области весьма важны, т. к. легочные биомаркеры могут быть полезны в будущем для прогнозирования клинических исходов

Таблица 6

Резюме различных исходов ХОБЛ по легочной функции и ориентированным на пациента показателям

Конечный показатель	Легочная функция				Показатели, ориентированные на пациента				
	ОФВ ₁ , ФЖЕЛ, ОФВ ₆	ФОЕ, ИЕ, ООЛ	DL _{CO}	PaO ₂ , SpO ₂	SF-36	NHP	SIP	CRQ	SGRQ
Стандартизация методики	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Да	Да
Статистическое частотное распределение									
в целой популяции	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
среди больных ХОБЛ	Да	Нет данных	Да	Да	Да	Нет	Да	Да / нет	Да
Воспроизводимость	Да	Да	Да	Да	Да	Да / нет	Да	Да	Да
Взаимосвязь с показателями здоровья									
в целой популяции	Да	Нет	Нет	Нет	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
среди больных ХОБЛ	Да / нет	Да	Да	Да	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Чувствительность к лечению	Да	Нет	Да	Да	Да / нет	Нет данных	Нет / нет данных	Да	Да
Целесообразность при обострениях ХОБЛ	Да	Да	Нет	Да	Нет данных	Да	Нет данных	Да	Да
Влияние на сопутствующие заболевания	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Возможно	Возможно
Целесообразность в много-центровых исследованиях	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Требования к применению									
вопросник	Нет	Нет	Нет	Нет	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
оборудование	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
времяпотребление	Да (умеренное)	Да / нет	Да (умеренное)	Нет	5 мин	Нет данных	10–15 мин	7–10 мин (самозаполняемый, стандартизованный), 20 мин (индивидуальный)	10–15 мин
обучение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стоимость измерения	Различная	Различная	Различная	Различная	Различная	Нет данных	Требуется оплата лицензии	Требуется оплата лицензии	Требуется оплата лицензии
Проблемы безопасности	Возможны	Возможны	Возможны	Да / нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Этические проблемы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Резюме различных исходов ХОБЛ по показателям, ориентированным на пациента

Конечный показатель	Показатели, ориентированные на пациента									
	QoL-RIQ	AQ20	BPQ	MRF-28	CCQ	PFSDQ-M	PFSS	EADL	LCADL	QWB
Стандартизация методики	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Статистическое частотное распределение										
в целой популяции	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Да
среди больных ХОБЛ	Неприменимо	Да	Да	Да	Да	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Воспроизводимость	Неприменимо	Неприменимо	Да	Неприменимо	Неприменимо	Да	Да	Неприменимо	Да	Да
Взаимосвязь с показателями здоровья										
в целой популяции	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
среди больных ХОБЛ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Чувствительность к лечению	Неприменимо	Неприменимо	Да / нет	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Да	Да / нет
Целесообразность при обострениях ХОБЛ	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Влияние на сопутствующие заболевания	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Да	Возможно	Да
Целесообразность в многоцентровых исследованиях	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Да	Неприменимо	Да	Да	Да
Требования к применению										
вопросник	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
оборудование	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Неприменимо	Неприменимо	Да
времяпотребление	Неприменимо	3 мин	Неприменимо	Неприменимо	2 мин	15–20 мин	15 мин	5–10 мин	Неприменимо	10–20 мин
обучение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стоимость измерения	Неприменимо	Бесплатно	Бесплатно	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Необходимо приобрести лицензию
Проблемы безопасности	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Этические проблемы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Примечание: QoL-RIQ – Вопросник по качеству жизни при респираторных заболеваниях (*Quality of Life for respiratory Illness Questionnaire*); AQ20 – вопросник для больных с патологией дыхательных путей (*Airways Questionnaire 20*); BPQ – Вопросник дыхательных проблем (*Breathing Problem Questionnaire*); MRF-28 – Вопросник по дыхательной недостаточности фонда Maugen (*Maugen Foundation Respiratory Failure Questionnaire*); CCQ – Вопросник клинического контроля (*Clinical Control Questionnaire*); PFSDQ-M – Вопросник легочного статуса и одышки (*Pulmonary Function Status and Dyspnoea Questionnaire*); PFSS – шкала легочного функционального статуса (*Pulmonary Functional Status Scale*); EADL – Ноттингемская расширенная шкала повседневной активности (*Nottingham Extended Activity of Daily Living Scale*); LCADL – Лондонская торакальная шкала повседневной активности (*London Chest Activity of Daily Living Scale*); QWB – шкала качества благополучия (*Quality of Well-Being Scale*).

ХОБЛ и оценки новых видов лечения, влияющих на воспаление и деструктивные процессы в легких.

Резюме и заключение

К моменту, когда больные ХОБЛ обращаются за медицинской помощью, они обычно имеют выраженные клинические проявления заболевания, в основном одышку, сниженную физическую толерантность и качество жизни. Эти аспекты ХОБЛ изучаются в течение многих лет, и их взаимосвязь с течением заболевания позволила использовать их в качестве критериев эффективности фармакологического лечения (многие из них сведены в табл. 6–9). Хотя было показано, что некоторые из этих показателей меняются под действием лечения, эти изменения не всегда отражают динамику традиционных показателей тяжести заболевания, например ОФВ₁. Это связано с тем, что на них могут влиять другие патофизиологические

(например, динамическая гиперинфляция легких) и психологические (например, сопутствующая тревожность) факторы. Таким образом, изменения ОФВ₁ на фоне лечения не должны расцениваться как аналог динамики одышки, физической переносимости или КЖСЗ. Эти показатели должны анализироваться отдельно и при оценке эффективности лечения ХОБЛ дополнять другие маркеры физиологического ухудшения [6].

Таким образом, необходимо, чтобы помимо ОФВ₁ исследовались другие параметры легочной функции, например ФЖЕЛ и ИЕ / ОЕЛ, проводилась оценка одышки, функционального статуса, состояния здоровья и КЖСЗ, переносимости физической нагрузки и выраженности одышки на фоне нагрузки.

Частота обострений представляет собой другой важный конечный показатель, который должен приниматься во внимание в фармакологических исследованиях ХОБЛ. Определение обострений может

существенно влиять на конечные показатели исследования, и степень такого влияния определяется вариабельностью положительных эффектов лечения. Можно принять общее определение: "обострение ХОБЛ – это усиление респираторных симптомов по сравнению с их обычной выраженностью, требующее медицинских вмешательств". Однако обострения следует дифференцировать в зависимости от их тяжести.

В настоящее время отсутствуют хорошо валидизированные биомаркеры ХОБЛ или ее обострений, кроме ОФВ₁, но роль ОФВ₁ как суррогатного маркера ограничена. Наиболее важными и мощными клиническими показателями в исследованиях ХОБЛ остаются летальность, одышка и КЖСЗ. В будущих клинических исследованиях следует учитывать и другие потенциальные суррогатные маркеры, например вторичные показатели. Таким образом, можно будет выявить биомаркеры, коррелирующие с ориентированными на пациента показателями. Получение та-

ких данных поможет в разработке новых гипотез для дальнейших клинических исследований [3].

С учетом скорости прогрессирования заболевания и частоты обострений ясно, что фармакологические исследования стабильной ХОБЛ для изучения потенциальных исходов или уточнения показаний к лечению должны продолжаться ≥ 6 мес., особенно с позиций нормативных задач. Однако в связи с сезонной вариабельностью частота обострений должна оцениваться в течение ≥ 1 года, и в этом случае длительность лечения в рамках исследования может иметь большое значение (например, при охвате сезона зимних респираторных вирусных инфекций у большинства больных).

В небольших исследованиях при назначении лечения с невысокой эффективностью между лечеными и нелечеными группами может отсутствовать минимальное значимое различие, учитывая медленное прогрессирование ХОБЛ (при оценке по ОФВ₁). Однако составление дизайна клинического исследо-

Таблица 8
Резюме различных исходов ХОБЛ по показателям, ориентированным на пациента, обострениях и переносимости физических нагрузок

Конечный показатель	Показатели, ориентированные на пациента					Обострения		Физические нагрузки		
	EQ-5D	MRC	ИМО / ТИО	одышка по CRQ	CR10	частота	тяжесть	лабораторные нагрузочные	тесты с ходьбой в произвольном темпе	шаттл-тесты
Стандартизация методики	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Статистическое частотное распределение										
в целой популяции	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
среди больных ХОБЛ	Нет данных	Да	Да	Да	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Воспроизводимость	Нет данных	Нет данных	Да	Нет данных	Нет данных	Да	Да	Нет данных	Да	Да
Взаимосвязь с показателями здоровья										
в целой популяции	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
среди больных ХОБЛ	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Чувствительность к лечению	Неприменимо	Неприменимо	Да / нет	Неприменимо	Неприменимо	Да	Неприменимо	Неприменимо	Да	Да / нет
Целесообразность при обострениях ХОБЛ	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Влияние на сопутствующие заболевания	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Да	Возможно	Да
Целесообразность в многоцентровых исследованиях	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно	Да	Нет данных	Да	Да	Да
Требования к применению										
вопросник	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
оборудование	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Нет данных	Нет данных	Да
времяпотребление	Нет данных	3 мин	Нет данных	3 мин	2 мин	15–20 мин	15 мин	5–10 мин	Нет данных	10–20 мин
обучение	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стоимость измерения	Нет данных	Бесплатно	Бесплатно	Бесплатно / необходимо приобрести лицензию	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Неоходимо приобрести лицензию
Проблемы безопасности	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Этические проблемы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Примечание: EQ-5D – Европейская шкала качества жизни (European Quality of Life Scale); MRC – шкала Медицинского исследовательского совета (Medical Research Council), одышка по CRQ – раздел одышки в Вопроснике хронических респираторных заболеваний, заполняемый пациентом; CR10 – шкала соотношения 0–10.

Резюме различных исходов ХОБЛ по летальности, социальной и экономической значимости, данным компьютерной томографии, внегочным маркерам заболевания и биомаркерам

Конечный показатель	Летальность	Социальная и экономическая нагрузка	Данные КТ	Внегочные маркеры				Биомаркеры
				ИМТ, БМТ	функция квадрицепсов – компьютерная динамометрия			
					изометрическая	изокинетическая	магнитная стимуляция бедренного нерва	
Стандартизация методики	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Нет	Нет	Нет	Нет данных
Статистическое частот- ное распределение								
в целой популяции	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Нет	Да	Нет	Нет данных
среди больных ХОБЛ	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Нет	Нет	Нет	Нет данных
Воспроизводимость	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Взаимосвязь с показа- телями здоровья								
в целой популяции	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Нет данных
среди больных ХОБЛ	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Чувствительность к лечению	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Да	Да	Да	Нет данных
Целесообразность при обострениях ХОБЛ	Возможно	Неприменимо	Нет данных	Да	Да	Возможно	Возможно	Нет данных
Влияние на сопутству- ющие заболевания	Неприменимо	Неприменимо	Нет данных	Да	Нет	Нет	Нет	Нет данных
Целесообразность в многоцентровых исследованиях	Да	Неприменимо	Нет данных	Да	Да	Да	Да	Нет данных
Требования к применению								
вопросник	Нет	Неприменимо	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет данных
оборудование	Нет	Неприменимо	Да	Да	Да	Да	Да	Нет данных
времяпотребление	Нет данных	Неприменимо	Да	5 мин	10 мин	Нет данных	Нет данных	Нет данных
обучение	Нет	Неприменимо	Да	Да	Да	Да	Да	Нет данных
Стоимость измерения	Нет данных	Неприменимо	Да	Минимальная	100 000 евро	100 000 евро	25 000 евро	Нет данных
Проблемы безопасности	Неприменимо	Неприменимо	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет данных
Этические проблемы	Неприменимо	Неприменимо	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет данных

Примечание: * – в медицинской литературе предлагается множество биомаркеров, однако результаты нередко получены в небольших выборках, и / или их не удается повторить другим независимым исследовательским группам.

вания должно учитывать, что сравнение доли больных с минимальным значимым различием дает ценную информацию, даже если средний эффект в группе не превышает это различие. В целом для определения влияния лечения на исход заболевания, в т. ч. на скорость снижения ОФВ₁ и изменение частоты обострений ХОБЛ, наиболее рационален дизайн рандомизированного контролируемого исследования. Только плацебо-контролируемый дизайн позволяет анализировать влияние активного лечения, но контрольная группа всегда должна получать наилучшее возможное лечение и, следовательно, использование плацебо связано с этическими проблемами.

Литература

- Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London; 1999. CPMP / EWP / 562 / 98.
- Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23: 932–946.
- Edwards N. A framework for future trials: Guidelines on developing COPD drugs. Good Clin. Pract. J. 2004; 11: 1–5.
- Jones P.W., Agusti A.G.N. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2006; 27: 822–832.
- Celli B.R., Calverley P.M., Rennard S.I. et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2005; 99: 1546–1554.
- ZuWallack R.L., Haggerty M.C., Jones P. Clinically meaningful outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med. 2004; 117 (suppl. 12A): 49S–59S.
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 2005; 26: 319–338.
- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 1202–1218.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 16 (suppl. 16): 5–40.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948–968.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Workshop Report 2005. www.goldcopd.com Date last accessed: November 2, 2007.
- Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic

- bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *J. A. M. A.* 1994; 272: 1497–1505.
13. Anonymous. GSK's Ariflo gets US approvable letter for COPD. *Scrip Wld Pharmaceut. News* 2003; 21: Oct. 31, 2898.
 14. Swanney M.P., Jensen R.L., Crichton D.A. *et al.* FEV₆ is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 917–919.
 15. Hankinson J.L., Crapo R.O., Jensen R.L. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. *Chest* 2003; 124: 1805–1811.
 16. Garcia-Rio F., Pino J.M., Dorgham A. *et al.* Spirometric reference equations for European females and males aged 65–85 yrs. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 397–405.
 17. Vandevoorde J., Verbanck S., Schuermans D. *et al.* FEV₁ / FEV₆ and FEV₆ as an alternative for FEV₁ / FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest* 2005; 127: 1560–1564.
 18. Akpinar-Elci M., Fedan K.B., Enright P.L. FEV₆ as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 374–377.
 19. Pedersen O.F. FEV₆: a shortcut in spirometry? *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 245–247.
 20. Vandevoorde J., Verbanck S., Schuermans D. *et al.* Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV₁ / FEV₆ and FEV₆. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 378–383.
 21. Bang K.M., Gergen P.J., Kramer R., Cohen B. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest* 1993; 103: 536–540.
 22. Neas L.M., Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 1011–1018.
 23. Knuiman M.W., James A.L., Divitini M.L. *et al.* Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297–306.
 24. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. *et al.* Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656–664.
 25. Stavem K., Aaser E., Sandvik L. *et al.* Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 618–625.
 26. Wolkove N., Dajczman E., Colacone A., Kreisman H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247–1251.
 27. Hay J.G., Stone P., Carter J. *et al.* Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 659–664.
 28. Bauerle O., Chrusch C.A., Younes M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 57–68.
 29. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
 30. Ferrer M., Alonso J., Prieto L. *et al.* Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1160–1166.
 31. Hajiro T., Nishimura K., Tsukino M. *et al.* Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 785–790.
 32. Pellegrino R., Rodarte J.R., Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607–1612.
 33. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. *et al.* Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659–664.
 34. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116: 1750–1761.
 35. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. *et al.* Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
 36. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Clinch J.J. *et al.* Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; 121: 688–696.
 37. Niewoehner D.E., Collins D., Erbland M.L. Relation of FEV₁ to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1201–1205.
 38. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. *et al.* Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 420–428.
 39. Cerveri I., Pellegrino R., Dore R., *et al.* Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1989–1995.
 40. van Schayck C.P., Loozen J.M., Wagena E. *et al.* Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *Br. Med. J.* 2002; 324: 1370.
 41. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 153–161.
 42. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
 43. Stocks J., Quanjer P.H. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 492–506.
 44. Hankinson J.L., Stocks J., Peslin R. Reproducibility of lung volume measurements. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 787–790.
 45. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 770–777.
 46. Boni E., Corda L., Franchini D. *et al.* Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax* 2002; 57: 528–532.
 47. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
 48. O'Donnell D.E., Webb K.A., Bertley J.C. *et al.* Mechanisms of relief of exertional breathlessness following unilateral bullectomy and lung volume reduction surgery in emphysema. *Chest* 1996; 110: 18–27.
 49. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. *et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
 50. O'Donnell D.E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K.A. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 86–94.
 51. Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. *et al.* Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 269–275.
 52. Marin J.M., Carrizo S.J., Gascon M. *et al.* Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1395–1399.
 53. Newton M.F., O'Donnell D.E., Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of

- patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121: 1042–1050.
54. *Murciano D., Ferretti A., Boczkowski J. et al.* Flow limitation and dynamic hyperinflation during exercise in COPD patients after single lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 1248–1254.
 55. *Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al.* Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
 56. *Ingenito E.P., Loring S.H., Moy M.L. et al.* Physiological characterization of variability in response to lung volume reduction surgery. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 20–30.
 57. *Tantucci C., Duguet A., Similowski T. et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 799–804.
 58. *Maltais F., Hamilton A., Marciniuk D. et al.* Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1168–1178.
 59. *O'Donnell D.E.* Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? *Chest* 2006; 129: 501–503.
 60. *Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S.* Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
 61. *van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al.* Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509–517.
 62. *Stevenson N.J., Walker P.P., Costello R.W., Calverley P.M.* Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1510–1516.
 63. *Duranti R., Filippelli M., Bianchi R. et al.* Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; 122: 2009–2014.
 64. *Dolmage T.E., Goldstein R.S.* Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 121: 708–714.
 65. *Yan S., Kaminski D., Sliwinski P.* Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 55–59.
 66. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique – 1995 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2185–2198.
 67. *Cramer D.* Standardization of the measurement of transfer factor. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1577–1578.
 68. *Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al.* Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
 69. *Paoletti P., Viegi G., Pistelli G. et al.* Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 806–813.
 70. *Knudson R.J., Kaltenborn W.T., Knudson D.E., Burrows B.* The single-breath carbon monoxide diffusing capacity. Reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 805–811.
 71. *Roca J., Rodriguez-Roisin R., Cobo E. et al.* Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 1026–1032.
 72. *Cerveri I., Dore R., Corsico A. et al.* Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 2004; 125: 1714–1718.
 73. *Goldberg R., Hillberg R., Reinecker L., Goldstein R.* Evaluation of patients with severe pulmonary disease before and after pulmonary rehabilitation. *Disabil. and Rehabil.* 2004; 26: 641–648.
 74. *Trow T.K.* Lung-volume reduction surgery for severe emphysema: appraisal of its current status. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 128–132.
 75. *Meyers B.F., Yusef R.D., Guthrie T.J. et al.* Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 829–835.
 76. *Wanger J., Irvin C.* Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. *Respir. Care* 1991; 36: 1375–1382.
 77. *Gaensler E.A., Smith A.A.* Attachment for automated single breath diffusing capacity measurement. *Chest* 1973; 63: 136–145.
 78. *Punjabi N.M., Shade D., Patel A.M., Wise R.A.* Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest* 2003; 123: 1082–1089.
 79. *Hathaway E.H., Tashkin D.P., Simmons M.S.* Intraindividual variability in serial measurements of DL_{CO} and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1818–1822.
 80. *Bolliger C.T., Koegelenberg C.F., Kendal R.* Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 301–306.
 81. *Schluchter M.D., Stoller J.K., Barker A.F. et al.* Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for α_1 -antitrypsin deficiency. The α_1 -antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 796–801.
 82. *Stoller J.K., Snider G.L., Brantly M.L. et al.* American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with α_1 -antitrypsin deficiency. *Pneumologie* 2005; 59: 36–68.
 83. *Eaton T., Rudkin S., Garrett J.E.* The clinical utility of arterialized earlobe capillary blood in the assessment of patients for long-term oxygen therapy. *Respir. Med.* 2001; 95: 655–660.
 84. *Fajac I., Texereau J., Rivoal V. et al.* Blood gas measurement during exercise: a comparative study between arterialized earlobe sampling and direct arterial puncture in adults. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 712–715.
 85. *Williams A.J.* ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *Br. Med. J.* 1998; 317: 1213–1216.
 86. *Raff H.* The significance of the blood gas analyzer. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1597–1598.
 87. *Severinghaus J.W.* First electrodes for blood PO₂ and PCO₂ determination. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1599–1600.
 88. *Aoyagi T.* Pulse oximetry: its invention, theory, and future. *J. Anesth.* 2003; 17: 259–266.
 89. *Jubran A.* Pulse oximetry. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 2017–2020.
 90. *Sinex J.E.* Pulse oximetry: principles and limitations. *Am. J. Emerg. Med.* 1999; 17: 59–67.
 91. *Welch J.* Pulse oximeters. *Biomed Instrum Technol* 2005; 39: 125–130.
 92. *Cerveri I., Zoia M.C., Fanfulla F. et al.* Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 934–941.
 93. *Hardie J.A., Vollmer W.M., Buist A.S. et al.* Reference values for arterial blood gases in the elderly. *Chest* 2004; 125: 2053–2060.
 94. *Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
 95. *Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al.* Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 234–241.
 96. *Gay P.C.* Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. *Respir. Care* 2004; 49: 39–51.

97. *Littner M.R.* Portable monitoring in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26: 56–67.
98. *Datta D., Vitale A., Lahiri B., ZuWallack R.* An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; 124: 844–849.
99. *Sans-Torres J., Domingo C., Moron A. et al.* Long-term effects of almitrine bismesylate in COPD patients with chronic hypoxaemia. *Respir. Med.* 2003; 97: 599–605.
100. *Cazzola M., Santus P., Matera M.G. et al.* A single high dose of formoterol is as effective as the same dose administered in a cumulative manner in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 458–462.
101. *Cazzola M., Santus P., di Marco F. et al.* Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol + fluticasone and formoterol + budesonide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 453–457.
102. *Jaen Díaz J.I., de Castro M.C., Cordero G.B. et al.* Effectiveness of treatment with tiotropium in patients who suffer from COPD. *Med. Clin. (Barc.)* 2005; 124: 1–3.
103. *Soto F.J., Varkey B.* Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9: 117–124.
104. *Higgins D.* Pulse oximetry. *Nurs. Times* 2005; 101: 34–35.
105. *Lawrence J.P.* Advances and new insights in monitoring. *Thorac. Surg. Clin.* 2005; 15: 55–70.
106. *Hildick-Smith D.J., Lowe M.D., Walsh J.T. et al.* Coronary angiography from the radial artery – experience, complications and limitations. *Int. J. Cardiol.* 1998; 64: 231–239.
107. *Fabbri L.M., Hurd S.S.* Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 1–2.
108. *Arnold R., Ranchor A.V., Koeter G.H. et al.* Consequences of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: the relationship between objective and subjective health. *Soc. Sci. Med.* 2005; 61: 2144–2154.
109. *Jones P., Lareau S., Mahler D.A.* Measuring the effects of COPD on the patient. *Respir. Med.* 2005; 99 (suppl. 2): S11–S18.
110. *Hickey A.M., Bury G., O'Boyle C.A. et al.* A new short form individual quality of life measure (SEIQoL-DW): application in a cohort of individuals with HIV / AIDS. *Br. Med. J.* 1996; 313: 29–33.
111. American Thoracic Society. Quality of Life Resource. www.atsqol.org Date last accessed: October 25, 2007.
112. *Ware J.E. Jr., Gandek B.* Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQoLA) project. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51: 903–912.
113. *Bergner M.* The sickness impact profile. In: Walker S.R., ed. *Quality of life: Assessment and application.* Boston: M. T. P.; 1987. 79–94.
114. *Hunt S.M., McEwen J.* The development of a subjective health indicator. *Soc. Hlth Illn.* 1980; 2: 231–246.
115. *Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. et al.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
116. *Schunemann H.J., Goldstein R., Mador M.J. et al.* A randomized trial to evaluate the self-administered standardized chronic respiratory questionnaire. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 31–40.
117. *Puhan M.A., Behnke M., Frey M. et al.* Self-administration and interviewer-administration of the German Chronic Respiratory Questionnaire: instrument development and assessment of validity and reliability in two randomized studies. *Hlth Qual. Life Outcomes* 2004; 2: 1.
118. *Wyrwich K.W., Tierney W.M., Wolinsky F.D.* Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J. Clin. Epidemiol.* 1999; 52: 861–873.
119. *Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P.* A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
120. *Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J. et al.* Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 536–541.
121. *Maille A.R., Koning C.J., Zwinderman A.H. et al.* The development of the "Quality-of-life for Respiratory Illness Questionnaire (QoL-RIQ)": a disease-specific quality-of-life questionnaire for patients with mild to moderate chronic non-specific lung disease. *Respir. Med.* 1997; 91: 297–309.
122. *Jacobs J.E., Maille A.R., Akkermans R.P. et al.* Assessing the quality of life of adults with chronic respiratory diseases in routine primary care: construction and first validation of the 10-Item Respiratory Illness Questionnaire-Monitoring 10 (RIQMOM10). *Qual. Life Res.* 2004; 13: 1117–1127.
123. *Barley E.A., Quirk F.H., Jones P.W.* Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument. *Respir. Med.* 1998; 92: 1207–1214.
124. *Hajiro T., Nishimura K., Jones P.W. et al.* A novel, short, and simple questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1874–1878.
125. *Alemayehu B., Aubert R.E., Feifer R.A., Paul L.D.* Comparative analysis of two quality-of-life instruments for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Value Hlth* 2002; 5: 436–441.
126. *Hyland M.E., Bott J., Singh S., Kenyon C.A.* Domains, constructs and the development of the breathing problems questionnaire. *Qual. Life Res.* 1994; 3: 245–256.
127. *Hyland M.E., Singh S.J., Sodergren S.C., Morgan M.P.* Development of a shortened version of the Breathing Problems Questionnaire suitable for use in a pulmonary rehabilitation clinic: a purpose-specific, disease-specific questionnaire. *Qual. Life Res.* 1998; 7: 227–233.
128. *Carone M., Bertolotti G., Anchisi F. et al.* Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. *Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group.* *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1293–1300.
129. *van der Molen T., Willemse B.W., Schokker S. et al.* Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Hlth Qual. Life Outcomes* 2003; 1: 13.
130. *Lareau S.C., Meek P.M., Roos P.J.* Development and testing of the modified version of the pulmonary functional status and dyspnoea questionnaire (PFSDQ-M). *Heart Lung* 1998; 27: 159–168.
131. *Weaver T.E., Narsavage G.L., Guilfoyle M.J.* The development and psychometric evaluation of the Pulmonary Functional Status Scale: an instrument to assess functional status in pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1998; 18: 105–111.
132. *Nouri F.M., Lincoln N.B.* An extended activities of daily living scale for stroke patients. *Clin. Rehabil.* 1987; 1: 301–305.
133. *Okubadejo A.A., O'Shea L., Jones P.W., Wedzicha J.A.* Home assessment of activities of daily living in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease on longterm oxygen therapy. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1572–1575.
134. *Garrod R., Bestall J.C., Paul E.A. et al.* Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir. Med.* 2000; 94: 589–596.
135. *Schunemann H.J., Goldstein R., Mador M.J. et al.* Do clinical marker states improve responsiveness and construct validity of the standard gamble and feeling thermometer: a randomized multi-center trial in patients with chronic respiratory disease. *Qual. Life Res.* 2006; 15: 1–14.
136. *Schunemann H.J., Griffith L., Stubbing D. et al.* A clinical trial to evaluate the measurement properties of 2 direct preference instruments administered with and without hypothetical marker states. *Med. Decis Making* 2003; 23: 140–149.
137. *Schunemann H.J., Griffith L., Jaeschke R. et al.* Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermometer

- and the St. George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic airflow obstruction. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56: 1170–1176.
138. *Puhan M.A., Guyatt G.H., Montori V.M. et al.* The standard gamble demonstrated lower reliability than the feeling thermometer. *J. Clin. Epidemiol.* 2005; 58: 458–465.
 139. *Kaplan R.M., Atkins C.J., Timms R.* Validity of a quality of well-being scale as an outcome measure in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Chron. Dis.* 1984; 37: 85–95.
 140. EuroQol Group. EQ-5D. www.euroqol.org. Date last accessed: October 25, 2007.
 141. *Mahler D.A.* Measurement of dyspnea: clinical ratings. In: *Mahler D.A., ed. Dyspnea: Mechanisms, measurement and management.* 2nd ed. New York: Taylor & Francis Inc.; 2005. 147–164.
 142. *Fletcher C.M., Elmes P.C., Fairbairn A.S., Wood C.H.* The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br. Med. J.* 1959; 5147: 257–266.
 143. *Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K., Feinstein A.R.* The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
 144. *Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
 145. *Hajiro T., Nishimura K., Tsukino M. et al.* Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1185–1189.
 146. *Ries A.L., Kaplan R.M., Blumberg E.* Use of factor analysis to consolidate multiple outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44: 497–503.
 147. *Mahler D.A., Harver A.* A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 467–470.
 148. *Mahler D.A., Ward J., Fierro-Carrion G. et al.* Development of self-administered versions of modified baseline and transition dyspnea indexes in COPD. *J. COPD* 2004; 1: 1–8.
 149. *Witek T.J. Jr., Mahler D.A.* Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnea index. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56: 248–255.
 150. *Witek T.J. Jr., Mahler D.A.* Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 267–272.
 151. *Mahler D.A., Tomlinson D., Olmstead E.M. et al.* Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 61–65.
 152. *Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
 153. *Mahler D.A.* Dyspnea. In: *Celli B.R., ed. Pharmacotherapy of COPD.* New York: Marcel Dekker Inc.; 2003. 145–158.
 154. *Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al.* Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
 155. *ZuWallack R.L., Mahler D.A., Reilly D. et al.* Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661–1670.
 156. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
 157. *Donohue J.F., Kalberg C., Emmett A. et al.* A short-term comparison of fluticasone propionate / salmeterol with ipratropium bromide / albuterol for the treatment of COPD. *Treat Respir. Med.* 2004; 3: 173–181.
 158. *Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al.* A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
 159. *Hanania N.A., Darken P., Horstman D. et al.* The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg) / salmeterol (50 mg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834–843.
 160. *Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
 161. *Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al.* Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2618–2625.
 162. *Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O. et al.* Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1069–1074.
 163. *Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
 164. *Rennard S.I., Anderson W., ZuWallack R. et al.* Use of a long-acting inhaled β_1 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1087–1092.
 165. *Rutten-van M lken M., Roos B., van Noord J.A.* An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999; 54: 995–1003.
 166. *Borg G.A.* Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
 167. *Mahler D.A., Mejia-Alfaro R., Ward J., Baird J.C.* Continuous measurement of breathlessness during exercise: validity, reliability, and responsiveness. *J. Appl. Physiol.* 2001; 90: 2188–2196.
 168. *Fierro-Carrion G., Mahler D.A., Ward J., Baird J.C.* Comparison of continuous and discrete measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD and normal subjects. *Chest* 2004; 125: 77–84.
 169. *Mahler D.A., Fierro-Carrion G., Mejia-Alfaro R. et al.* Responsiveness of continuous ratings of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37: 529–535.
 170. *Mahler D.A.* Clinical measurement of dyspnea. In: *Mahler D.A., ed. Dyspnea. Lung Biology in Health and Disease.* New York, Marcel Dekker Inc.; 1998. 149–198.
 171. *Hamilton A.L., Killian K.J., Summers E., Jones N.L.* Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. *Chest* 1996; 110: 1255–1263.
 172. *Teramoto S., Fukuchi Y., Orimo H.* Effects of inhaled anticholinergic drug on dyspnea and gas exchange during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103: 1774–1782.
 173. *Ayers M.L., Mejia R., Ward J. et al.* Effectiveness of salmeterol versus ipratropium bromide on exertional dyspnoea in COPD. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1132–1137.
 174. *Jones P.W.* Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880–887.
 175. *Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M.* Why quality of life measures should be used in the treatment of patients with respiratory illness. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994; 49: 79–82.
 176. *Campbell M., Eliraz A., Johansson G. et al.* Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99: 1511–1520.
 177. *Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. et al.* Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 189–199.
 178. *Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.

179. *Miravittles M., Ferrer M., Pont A. et al.* Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59: 387–395.
180. *Doll H., Miravittles M.* Health-related QoL in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 345–363.
181. *Schmier J.K., Halpern M.T., Higashi M.K., Bakst A.* The quality of life impact of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB): a literature review. *Qual. Life Res.* 2005; 14: 329–347.
182. *Burrows B., Earle R.H.* Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280: 397–404.
183. *Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. et al.* Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 867–874.
184. *Pauwels R., Calverley P., Buist A.S. et al.* COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir. Med.* 2004; 98: 99–107.
185. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
186. *Rodriguez-Roisin R.* Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117 (suppl. 2): 398S–401S.
187. *Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
188. *Fabbri L., Beghe B., Caramori G. et al.* Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 803–808.
189. *Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al.* Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1298–1303.
190. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
191. *Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al.* Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
192. *Kessler R., Stahl E., Vogelmeier C. et al.* Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; 130: 133–142.
193. *Allegra L., Grassi C., Grossi E. et al.* Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica: risultati di uno studio italiano multicentrico. [Role of antibiotics in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results from an Italian multicentre trial.] *Ital J. Chest Dis.* 1991; 45: 138–148.
194. *Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al.* Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 931–936.
195. *Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al.* Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
196. *Vestbo J.* The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.
197. *Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
198. *Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M.* Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 68–73.
199. *Gompertz S., Bayley D.L., Hill S.L., Stockley R.A.* Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001; 56: 36–41.
200. *Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S., Jones P.W.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 698–702.
201. *Miravittles M., Murio C., Guerrero T.* Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 928–933.
202. *Suissa S.* Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 842–846.
203. *Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R.* Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
204. *Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrades R.M. et al.* Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1002–1007.
205. *Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C. et al.* Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000; 67: 495–501.
206. *Antonelli I., Fuso L., De Rosa M. et al.* Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.
207. *Dowson L.J., Newall C., Guest P.J. et al.* Exercise capacity predicts health status in α_1 -antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 936–941.
208. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2662–2689.
209. *ATS / ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 211–277.
210. *Saey D., Michaud A., Couillard A. et al.* Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1109–1115.
211. *Bowen J.B., Votto J.J., Thrall R.S. et al.* Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000; 118: 697–703.
212. *Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al.* Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 544–549.
213. *Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al.* The effects of oxitropiumbromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1897–1901.
214. *Palange P., Crimi E., Pellegrino R., Brusasco V.* Supplemental oxygen and heliox: "new" tools for exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 145–148.
215. *Butland R.J., Pang J., Gross E.R. et al.* Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1982; 284: 1607–1608.
216. *Palange P., Forte S., Onorati P. et al.* Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1715–1720.
217. *Man W.D., Soliman M.G., Gearing J. et al.* Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 562–567.
218. *Fishman A., Martinez F., Naunheim K. et al.* A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical

- therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.
219. Sue D.Y., Wasserman K., Moricca R.B., Casaburi R. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of the Vslope method for anaerobic threshold determination. *Chest* 1988; 94: 931–938.
 220. Aliverti A., Stevenson N., Dellaca R.L. et al. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 210–216.
 221. Myers J., Prakash M., Froelicher V. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 793–801.
 222. Pellegrino R., Villosio C., Milanese U. et al. Breathing during exercise in subjects with mild-to-moderate airflow obstruction: effects of physical training. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1697–1704.
 223. Casaburi R., Porszasz J., Burns M.R. et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1541–1551.
 224. Martinez F.J., de Oca M.M., Whyte R.I. et al. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1984–1990.
 225. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 77–84.
 226. O'Donnell D.E., D'Arsigny C., Webb K.A. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 892–898.
 227. Palange P., Valli G., Onorati P. et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1637–1642.
 228. McGavin C.R., Gupta S.P., McHardy G.J. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br. Med. J.* 1976; 1: 822–823.
 229. Morgan A.D., Peck D.F., Buchanan D.R., McHardy G.J. Effect of attitudes and beliefs on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1983; 286: 171–173.
 230. Sciurba F., Criner G.J., Lee S.M. et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1522–1527.
 231. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 919–923.
 232. Knox A.J., Morrison J.F., Muers M.F. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988; 43: 388–392.
 233. Gerardi D.A., Lovett L., Benoit-Connors M.L. et al. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 431–435.
 234. Geddes D., Davies M., Koyama H. et al. Effect of lungvolume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 239–245.
 235. Young J., Fry-Smith A., Hyde C. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. *Thorax* 1999; 54: 779–789.
 236. Griffiths T.L., Burr M.L., Campbell I.A. et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362–368.
 237. Leach R.M., Davidson A.C., Chinn S. et al. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax* 1992; 47: 781–789.
 238. Corris P.A., Neville E., Nariman S., Gibson G.J. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983; 38: 292–296.
 239. Onorati P., Antonucci R., Valli G. et al. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test versus a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003; 89: 331–336.
 240. Singh S.J., Morgan M.D., Scott S. et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1019–1024.
 241. Revill S.M., Morgan M.D., Singh S.J. et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213–222.
 242. Man W.D., Polkey M.I., Donaldson N. et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled study. *Br. Med. J.* 2004; 329: 1209.
 243. Fuld J.P., Kilduff L.P., Neder J.A. et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 531–537.
 244. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 745–751.
 245. Eiser N., Willsher D., Dore C.J. Reliability, repeatability and sensitivity to change of externally and self-paced walking tests in COPD patients. *Respir. Med.* 2003; 97: 407–414.
 246. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
 247. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
 248. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
 249. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 809–814.
 250. Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 795–800.
 251. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
 252. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 83: 8–13.
 253. Solomon S.D., Wang D., Finn P. et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004; 110: 2180–2183.
 254. Curb J.D., McTiernan A., Heckbert S.R. et al. Outcomes ascertainment and adjudication methods in the Women's Health Initiative. *Ann. Epidemiol.* 2003; 13 (suppl. 9): S122–S128.
 255. Remington R.D. Who should code cause of death in a clinical trial? *Control Clin. Trials* 1984; 5: 241–244.
 256. Walter S.D., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Outcome assessment for clinical trials: how many adjudicators do we need? Canadian Lung Oncology Group. *Control Clin. Trials* 1997; 18: 27–42.
 257. Anthonisen N.R., Wright E.C., Hodgkin J.E. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 14–20.
 258. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
 259. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.

260. Hansen E.F., Phanareth K., Laursen L.C. et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1267–1271.
261. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1856–1861.
262. Mannino D.M., Buist A.S., Petty T.L. et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58: 388–393.
263. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434–1440.
264. Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1147–1151.
265. Prescott E., Almdal T., Mikkelsen K.L. et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 539–544.
266. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1791–1797.
267. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B. et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 819–825.
268. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
269. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am. J. Med.* 2003; 114: 758–762.
270. Cote C.G., Celli B.R. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 630–636.
271. Imfeld S., Bloch K.E., Weder W., Russi E.W. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006; 129: 873–878.
272. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C., eds. Cost-effectiveness in health and medicine. 1st ed. New York: Oxford University Press; 1996.
273. Drummond M.F., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W., eds. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 1st ed. New York: Oxford University Press; 1997.
274. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. London: NICE; 2004.
275. Molken M.P., Van Doorslaer E.K., Rutten F.F. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980–1991. *Soc. Sci. Med.* 1992; 35: 161–175.
276. Ruchlin H.S., Dasbach E.J. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 623–642.
277. Rutten-van Mölken M.P., Postma M.J., Joore M.A. et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir. Med.* 1999; 93: 779–787.
278. Sullivan S.D., Ramsey S.D., Lee T.A. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117 (suppl. 2): 5S–9S.
279. Strassels S.A., Smith D.H., Sullivan S.D., Mahajan P.S. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001; 119: 344–352.
280. Jansson S.A., Andersson F., Borg S. et al. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002; 122: 1994–2002.
281. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123: 784–791.
282. Andersson F., Borg S., Jansson S.A. et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2002; 96: 700–708.
283. Oostenbrink J.B., Rutten-van Mölken M.P. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2004; 98: 883–891.
284. van den Berg B., Brouwer W.B., Koopmanschap M.A. Economic valuation of informal care. An overview of methods and applications. *Eur. J. Hlth Econ.* 2004; 5: 36–45.
285. Koopmanschap M.A. PRODISQ: a modular questionnaire on productivity and disease for economic evaluation studies. *Expert. Rev. Pharmacoeconom. Outcomes Res.* 2005; 5: 23–28.
286. Koopmanschap M.A., Rutten F.F., van Ineveld B.M., van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J. Hlth Econ.* 1995; 14: 171–189.
287. Ramsey S.D., Patrick D.L., Albert R.K. et al. The cost-effectiveness of lung transplantation. A pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest* 1995; 108: 1594–1601.
288. Al M.J., Koopmanschap M.A., van Enkevort P.J. et al. Cost-effectiveness of lung transplantation in the Netherlands: a scenario analysis. *Chest* 1998; 113: 124–130.
289. Groen H., van der B.W., Koeter G.H., TenVergert E.M. Cost-effectiveness of lung transplantation in relation to type of end-stage pulmonary disease. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1155–1162.
290. Ramsey S.D., Berry K., Etzioni R. et al. Cost-effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2092–2102.
291. Anon J.M., Garcia de Lorenzo A., Zarazaga A. et al. Mechanical ventilation of patients on longterm oxygen therapy with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prognosis and cost-utility analysis. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 452–457.
292. Goldstein R.S., Gort E.H., Guyatt G.H., Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997; 112: 370–379.
293. Griffiths T.L., Phillips C.J., Davies S. et al. Cost-effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001; 56: 779–784.
294. Hoogendoorn M., Rutten-van Mölken M.P., Hoogenveen R.T. et al. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 223–233.
295. van den B.G., Rutten-van Mölken M.P., Folgering H. et al. The economic effects of screening for obstructive airway disease: an economic analysis of the DIMCA program. *Prev. Med.* 2000; 30: 302–308.
296. Oostenbrink J.B., Rutten-van Mölken M.P., Al M.J. et al. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 241–249.
297. van Hout B.A., Al M.J., Gordon G.S., Rutten F.F. Costs, effects and C / E-ratios alongside a clinical trial. *Hlth Econ.* 1994; 3: 309–319.
298. Briggs A., Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Hlth Econ.* 1998; 7: 723–740.
299. Briggs A.H., Wonderling D.E., Mooney C.Z. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: a nonparametric approach to confidence interval estimation. *Hlth Econ.* 1997; 6: 327–340.
300. Langley P.C. The NICE reference case requirement: implications for drug manufacturers and health systems. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 267–271.
301. Fenwick E., Claxton K., Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Hlth Econ.* 2001; 10: 779–787.
302. Sin D.D., Golmohammadi K., Jacobs P. Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease according to disease severity. *Am. J. Med.* 2004; 116: 325–331.

303. Borg S., Ericsson A., Wedzicha J. et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value Hlth* 2004; 7: 153–167.
304. Oostenbrink J.B., Rutten-van Mölken M.P., Monz B.U., FitzGerald J.M. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Hlth* 2005; 8: 32–46.
305. Spencer M., Briggs A.H., Grossman R.F., Rance L. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 619–637.
306. Briggs A., Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397–409.
307. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
308. Miniati M., Filippi E., Falaschi F. et al. Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest radiography versus high resolution computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1359–1367.
309. Kinsella M., Muller N.L., Staples C. et al. Hyperinflation in asthma and emphysema. Assessment by pulmonary function testing and computed tomography. *Chest* 1988; 94: 286–289.
310. Morrison N.J., Abboud R.T., Ramadan F. et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1179–1187.
311. Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J., Stockley R.A. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in α_1 -antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006; 61: 485–490.
312. Biernacki W., Ryan M., MacNee W., Flenley D.C. Can the quantitative CT scan detect progression of emphysema? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 131: A120.
313. Dirksen A., Dijkman J.H., Madsen F. et al. A randomized clinical trial of α_1 -antitrypsin augmentation therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1468–1472.
314. Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in α_1 -antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1805–1809.
315. Soejima K., Yamaguchi K., Kohda E. et al. Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung density changes by high-resolution computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1264–1273.
316. Nakano Y., Muro S., Sakai H. et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1102–1108.
317. Orlandi I., Moroni C., Camiciotoli G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. *Radiology* 2005; 234: 604–610.
318. Nakano Y., Muller N.L., King G.G. et al. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 2002; 122 (suppl. 6): 271S–275S.
319. O'Donnell R.A., Peebles C., Ward J.A. et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004; 59: 837–842.
320. Hayhurst M.D., MacNee W., Flenley D.C. et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 1984; 2: 320–322.
321. Guenard H., Diallo M.H., Laurent F., Vergeret J. Lung density and lung mass in emphysema. *Chest* 1992; 102: 198–203.
322. Haraguchi M., Shimura S., Hida W., Shirato K. Pulmonary function and regional distribution of emphysema as determined by high-resolution computed tomography. *Respiration* 1998; 65: 125–129.
323. Heremans A., Verschakelen J.A., Van Fraeyenhoven L., Demedts M. Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning. A study of correlations with pulmonary function tests. *Chest* 1992; 102: 805–811.
324. Hartley P.G., Galvin J.R., Hunninghake G.W. et al. High-resolution CT-derived measures of lung density are valid indexes of interstitial lung disease. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76: 271–277.
325. Rienmuller R.K., Behr J., Kalender W.A. et al. Standardized quantitative high resolution CT in lung diseases. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991; 15: 742–749.
326. Gould G.A., MacNee W., McLean A. et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement – an essential defining feature of human emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 380–392.
327. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan M. et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 141–146.
328. Dirksen A., Friis M., Olesen K.P. et al. Progress of emphysema in severe α_1 -antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol.* 1997; 38: 826–832.
329. Bankier A.A., De Maertelaer V., Keyzer C., Gevenois P.A. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology* 1999; 211: 851–858.
330. Gevenois P.A., De Maertelaer V., De Vuyst P. et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 653–657.
331. Gevenois P.A., De Vuyst P., Sy M. et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology* 1996; 199: 825–829.
332. Gevenois P.A., De Vuyst P., De Maertelaer V. et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 187–192.
333. Muller N.L., Staples C.A., Miller R.R., Abboud R.T. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94: 782–787.
334. Dowson L.J., Guest P.J., Hill S.L. et al. High-resolution computed tomography scanning in α_1 -antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1097–1104.
335. Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J., Stockley R.A. Pattern of emphysema distribution in α_1 -antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1172–1178.
336. Kinsella M., Muller N.L., Abboud R.T. et al. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990; 97: 315–321.
337. Park K.J., Bergin C.J., Clausen J.L. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211: 541–547.
338. Nakano Y., Wong J.C., de Jong P.A. et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 142–146.
339. King G.G., Muller N.L., Whittall K.P. et al. An analysis algorithm for measuring airway lumen and wall areas from high-resolution computed tomographic data. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 574–580.
340. Berger P., Perot V., Desbarats P. et al. Airway wall thickness in cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment. *Radiology* 2005; 235: 1055–1064.
341. Matsuoka S., Kurihara Y., Nakajima Y. et al. Serial change in airway lumen and wall thickness at thin-section CT in asymptomatic subjects. *Radiology* 2005; 234: 595–603.
342. Brillet P.Y., Fetita C.I., Beigelman-Aubry C. et al. Quantification of bronchial dimensions at MDCT using dedicated software. *Eur. Radiol.* 2007; 17: 1483–1489.
343. Kemerink G.J., Lamers R.J., Thelissen G.R., Van Engelshoven J.M. CT densitometry of the lungs: scanner performance. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996; 20: 24–33.

344. Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J. et al. Influence of calibration on densitometric studies of emphysema progression using computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 883–890.
345. Kemerink G.J., Lamers R.J., Thelissen G.R., Van Engelshoven J.M. The nonlinear partial volume effect and computed tomography densitometry of foam and lung. *Med. Phys.* 1995; 22: 1445–1450.
346. Van Dyk J., Keane T.J., Rider W.D. Lung density as measured by computerized tomography: implications for radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982; 8: 1363–1372.
347. Wegener O.H., Koeppe P., Oeser H. Measurement of lung density by computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1978; 2: 263–273.
348. Kalender W.A., Rienmuller R., Seissler W. et al. Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology* 1990; 175: 265–268.
349. Gierada D.S., Yusef R.D., Pilgram T.K. et al. Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery. *Radiology* 2001; 220: 448–454.
350. Hoffman E.A., McLennan G. Assessment of the pulmonary structure-function relationship and clinical outcomes measures: quantitative volumetric CT of the lung. *Acad. Radiol.* 1997; 4: 758–776.
351. Shaker S.B., Dirksen A., Laursen L. et al. Volume adjustment of lung density by computed tomography scans in patients with emphysema. *Acta Radiol.* 2004; 45: 417–423.
352. Stolk J., Dirksen A., van der Lugt A.A. et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with α_1 -antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest. Radiol.* 2001; 36: 648–651.
353. Lamers R.J., Kemerink G.J., Drent M., Van Engelshoven J.M. Reproducibility of spirometrically controlled CT lung densitometry in a clinical setting. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 942–945.
354. Moroni C., Mascalchi M., Camiciottoli G. et al. Comparison of spirometric-gated and -ungated HRCT in COPD. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003; 27: 375–379.
355. Newell J.D., Hogg J.C., Snider G.L. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 769–775.
356. Robinson P.J., Kreel L. Pulmonary tissue attenuation with computed tomography: comparison of inspiration and expiration scans. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1979; 3: 740–748.
357. Siegelman S. Pulmonary system: Practical approaches to pulmonary diagnosis. New York: Grune and Stratton; 1979.
358. Camiciottoli G., Bartolucci M., Maluccio N.M. et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation versus lung function and dyspnea severity. *Chest* 2006; 129: 558–564.
359. Levi C., Gray J.E., McCullough E.C., Hattery R.R. The unreliability of CT numbers as absolute values. *Am. J. Roentgenol.* 1982; 139: 443–447.
360. Kemerink G.J., Lamers R.J., Thelissen G.R., Van Engelshoven J.M. Scanner reproducibility in CT densitometry of the lungs. *Radiology* 1995; 197: 749–752.
361. Kemerink G.J., Kruize H.H., Lamers R.J., Van Engelshoven J.M. CT lung densitometry: dependence of number histograms on sample volume and consequences for scan protocol comparability. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1997; 21: 948–954.
362. McCullough E.C. Specifying and evaluating the performance of computed tomography (CT) scanners. *Med. Phys.* 1980; 7: 291–296.
363. Kemerink G.J., Kruize H.H., Lamers R.J., Van Engelshoven J.M. Density resolution in quantitative computed tomography of foam and lung. *Med. Phys.* 1996; 23: 1697–1708.
364. Stoel B.C., Bakker M.E., Stolk J. et al. Comparison of the sensitivities of 5 different computed tomography scanners for the assessment of the progression of pulmonary emphysema: a phantom study. *Invest. Radiol.* 2004; 39: 1–7.
365. Silverwright G., Elliot P. Interactive region and volume growing for segmentation volumes in MR and CT images. *Med. Inform.* 1994; 19: 71–80.
366. Zagers R., Vrooman H.A., Aarts N.J. et al. Quantitative analysis of computed tomography scans of the lungs for the diagnosis of pulmonary emphysema. A validation study of a semiautomated contour detection technique. *Invest. Radiol.* 1995; 30: 552–562.
367. Stoel B.C., Vrooman H.A., Stolk J., Reiber J.H. Sources of error in lung densitometry with CT. *Invest. Radiol.* 1999; 34: 303–309.
368. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry-computerized systems used in clinical trials. www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/finalcct.htm. Date last updated: January 1, 1997. Date last accessed: November 30, 2007.
369. Turner P., Whimster W.F. Volume of emphysema. *Thorax* 1981; 36: 932–937.
370. Mishima M., Itoh H., Sakai H. et al. Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1999; 23: 380–384.
371. Beinert T., Behr J., Mehnert F. et al. Quantitative computerized tomography of the lung – respiration controlled diagnosis of diffuse lung diseases. *Pneumologie* 1995; 49: 678–683.
372. Stolk J., Ng W.H., Bakker M.E. et al. Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with α_1 -antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003; 58: 1027–1030.
373. Coxson H.O., Rogers R.M., Whittall K.P. et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 851–856.
374. Lamers R.J., Thelissen G.R., Kessels A.G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation with spirometrically controlled CT lung densitometry. *Radiology* 1994; 193: 109–113.
375. Uppaluri R., Hoffman E.A., Sonka M. et al. Interstitial lung disease: A quantitative study using the adaptive multiple feature method. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 519–525.
376. Rosenblum L.J., Mauceri R.A., Wellenstein D.E. et al. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography. *Radiology* 1980; 137: 409–416.
377. Wollmer P., Albrechtsson U., Brauer K. et al. Measurement of pulmonary density by means of X-ray computerized tomography. Relation to pulmonary mechanics in normal subjects. *Chest* 1986; 90: 387–391.
378. Gevenois P.A., Scillia P., De Maertelaer V. et al. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *Am. J. Roentgenol* 1996; 167: 1169–1173.
379. Gillooly M., Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* 1993; 48: 39–43.
380. Long F.R., Williams R.S., Castile R.G. Inspiratory and expiratory CT lung density in infants and young children. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35: 677–683.
381. Kohz P., Stabler A., Beinert T. et al. Reproducibility of quantitative, spirometrically controlled CT. *Radiology* 1995; 197: 539–542.
382. Shaker S.B., Dirksen A., Laursen L.C. et al. Short-term reproducibility of computed tomography-based lung density measurements in α_1 -antitrypsin deficiency and smokers with emphysema. *Acta Radiol.* 2004; 45: 424–430.
383. European Communities, ed. Council Directive 97 / 43 / Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure. *Offic. J. Eur. Commun.* 1997; N. L190, 9.7: 22.
384. van der Bruggen-Bogaarts B.A., Broerse J.J., Lammers J.W. et al. Radiation exposure in standard and high-resolution chest CT scans. *Chest* 1995; 107: 113–115.
385. Radiological protection in biomedical research. A report of Committee 3 adopted by the International Commission of Radiological Protection. Oxford: Pergamon Press; 1993.

386. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Report to the General Assembly, with scientific annexes. New York: United Nations Publications; 1994.
387. ICRP. International Commission on Radiological Protection. Oxford: Pergamon Press; 1990.
388. *Feinendegen L.E., Bond V.P., Sondhaus C.A., Altman K.I.* Cellular signal adaptation with damage control at low doses versus the predominance of DNA damage at high doses. *C. R. Acad. Sci. III* 1999; 322: 245–251.
389. *Cameron J.R.* A radiation unit for the public. *Physics and Society News* 1991; 20: 2.
390. *Mayo J.R., Aldrich J., Muller N.L.* Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003; 228: 15–21.
391. *Lee K.S., Primack S.L., Staples C.A. et al.* Chronic infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracies of radiography and low- and conventional-dose thin-section CT. *Radiology* 1994; 191: 669–673.
392. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: S1–S40.
393. *Schols A.M.* Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 110–115.
394. *Schols A.M., Wouters E.F., Soeters P.B., Westerterp K.R.* Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 421–424.
395. *Baarends E.M., Schols A.M., Marken Lichtenbelt W.D., Wouters E.F.* Analysis of body water compartments in relation to tissue depletion in clinically stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 88–94.
396. *Pichard C., Kyle U.G., Janssens J.P. et al.* Body composition by X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance in chronic respiratory insufficiency patients. *Nutrition* 1997; 13: 952–958.
397. *Engelen M.P., Schols A.M., Does J.D., Wouters E.F.* Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 733–738.
398. *Pichard C., Kyle U.G., Bracco D. et al.* Reference values of fat-free and fat masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. *Nutrition* 2000; 16: 245–254.
399. *Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D.* Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 626–631.
400. *Kyle U.G., Piccoli A., Pichard C.* Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2003; 6: 387–393.
401. *Kyle U.G., Genton L., Slosman D.O., Pichard C.* Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001; 17: 534–541.
402. *Schols A.M., Dingemans A.M.C., Soeters P.B., Wouters E.F.* Within-day variation of bioelectrical resistance measurements in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutr.* 1990; 9: 266–271.
403. *Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K. et al.* Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666–678.
404. *Mostert R., Goris A., Welting-Scheepers C. et al.* Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94: 859–867.
405. *Schols A.M., Broekhuizen R., Welting-Scheepers C.A., Wouters E.F.* Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 53–59.
406. *Creutzberg E.C., Wouters E.F., Mostert R. et al.* Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003; 19: 120–127.
407. *Schols A.M.W.J., Brug J.* Efficacy of nutritional intervention in chronic obstructive pulmonary disease. In: Wouters E.F.M., Schols A.M.W.J., eds. *Nutrition and metabolism in chronic respiratory disease*. *Eur. Respir. Monogr.* 2003; 8: 142–152.
408. *Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al.* Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268–1274.
409. *Franssen F.M., Broekhuizen R., Janssen P.P. et al.* Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normalweight patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 2021–2028.
410. *Creutzberg E.C., Wouters E.F., Mostert R. et al.* A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebocontrolled, randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1733–1742.
411. *Vermeeren M.A.P., Schols A.M.W.J., Qaudvlieg F.C.M., Wouters E.F.M.* The influence of an acute disease exacerbation on the metabolic profile of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutr.* 1994; 13 (suppl. 1): 38–39.
412. *de Godoy I., Donahoe M., Calhoun W.J. et al.* Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 633–637.
413. *Di Francia M., Barbier D., Mege J.L., Orehek J.* Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1453–1455.
414. *Schols A.M., Buurman W.A., Staal van den Brekel A.J. et al.* Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819–824.
415. *Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al.* Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1286–1293.
416. *Bernard S., Leblanc P., Whittom F. et al.* Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
417. *Gosker H.R., Lencer N.H., Franssen F.M. et al.* Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003; 123: 1416–1424.
418. *Gosselink R., Troosters T., Decramer M.* Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 976–980.
419. *Decramer M., Gosselink R., Troosters T. et al.* Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 417–423.
420. *Decramer M., de Bock V., Dom R.* Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1958–1964.
421. *Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al.* Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1072–1078.
422. *Franssen F.M., Broekhuizen R., Janssen P.P. et al.* Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. *Med. Sci Sports Exerc.* 2005; 37: 2–9.
423. *Wouters E.F.* Management of severe COPD. *Lancet* 2004; 364: 883–895.
424. *Van Vliet M., Spruit M.A., Verleden G. et al.* Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1105–1111.

425. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L. *et al.* Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 870–878.
426. Urban R.J., Bodenbun Y.H., Gilkison C. *et al.* Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: E820–E826.
427. Arora N.S., Rochester D.F. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 5–8.
428. Schunemann H.J., Puhan M., Goldstein R. *et al.* Measurement properties and interpretability of the chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *J. COPD* 2005; 2: 81–89.
429. Schunemann H.J., Guyatt G.H. Commentary – goodbye M(C)ID! Hello MID., where do you come from? *Hlth Serv. Res.* 2005; 40: 593–597.
430. Jaeschke R., Guyatt G.H. How to develop and validate a new quality of life instrument. In: Spilker B., ed. *Quality of life assessments in clinical trials*. New York: Raven; 1990. 47–57.
431. Norman G.R., Sloan J.A., Wyrwich K.W. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med. Care* 2003; 41: 582–592.
432. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. London: Academic Press; 1969.
433. Cazzola M. Application of number needed to treat (NNT) as a measure of treatment effect in respiratory medicine. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 79–84.
434. Leidy N.K., Wyrwich K.W. Bridging the gap: using triangulation methodology to estimate minimal clinically important differences (MCIDs). *J. COPD* 2005; 2: 157–165.
435. Jones P.W. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *J. COPD* 2005; 2: 75–79.
436. Mahler D.A., Witek T.J. Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *J. COPD* 2005; 2: 99–103.
437. Ries A.L. Minimally clinically important difference for the UCSD shortness of breath questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *J. COPD* 2005; 2: 105–110.
438. Sutherland E.R., Make B.J. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *J. COPD* 2005; 2: 137–141.
439. Wise R.A., Brown C.D. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *J. COPD* 2005; 2: 125–129.
440. Kaplan R.M. The minimally clinically important differences in generic utility-based measures. *J. COPD* 2005; 2: 91–97.
441. Wouters E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26–33.
442. Calverley P.M.A. Minimal clinically important difference-exacerbations of COPD. *J. COPD* 2005; 2: 143–148.
443. Make B., Casaburi R., Leidy N.K. Interpreting results from clinical trials: understanding minimal clinically important differences in COPD outcomes. *J. COPD* 2005; 2: 1–5.
444. Jones P.W. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 398–404.
445. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85 (suppl. B): 25–31.
446. Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1283–1289.
447. Schunemann H.J., Griffith L., Jaeschke R. *et al.* A comparison of the original chronic respiratory questionnaire with a standardized version. *Chest* 2003; 124: 1421–1429.
448. van den Boom G., Rutten-van Molken M.P., Molema J. *et al.* The cost effectiveness of early treatment with fluticasone propionate 250 microg twice a day in subjects with obstructive airway disease. Results of the DIMCA program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2057–2066.
449. Harper R., Brazier J.E., Waterhouse J.C. *et al.* Comparison of outcome measures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. *Thorax* 1997; 52: 879–887.
450. Larson J.L., Covey M.K., Wirtz S.E. *et al.* Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 500–507.
451. Lacasse Y., Brosseau L., Milne S. *et al.* Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003793.
452. Wyrwich K.W., Fihn S.D., Tierney W.M. *et al.* Clinically important changes in health-related quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: an expert consensus panel report. *J. Gen. Intern. Med.* 2003; 18: 196–202.
453. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control. Clin. Trials*. 1989; 10: 407–415.
454. Redelmeier D.A., Guyatt G.H., Goldstein R.S. Assessing the minimal important difference in symptoms: a comparison of two techniques. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 1215–1219.
455. Witek T.J. Jr., Mahler D.A. Minimal important difference of the transition dyspnea index in a multinational clinical trial. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 267–272.
456. Guyatt G.H., Pugsley S.O., Sullivan M.J. *et al.* Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39: 818–822.
457. Leger L.A., Lambert J. A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict V'O₂ max. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1982; 49: 1–12.
458. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111–117.
459. Bernstein M.L., Despars J.A., Singh N.P. *et al.* Reanalysis of the 12-minute walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105: 163–167.
460. Wijkstra P.J., TenVerget E.M., van der Mark T.W. *et al.* Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 468–472.
461. Guyatt G.H., Thompson P.J., Berman L.B. *et al.* How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J. Chron. Dis.* 1985; 38: 517–524.
462. Redelmeier D.A., Bayoumi A.M., Goldstein R.S., Guyatt G.H. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1278–1282.
463. Emtner M., Porszasz J., Burns M. *et al.* Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1034–1042.
464. Casaburi R. Factors determining constant work rate exercise tolerance in COPD and their role in dictating the minimal clinically important difference in response to interventions. *J. COPD* 2005; 2: 131–136.
465. Cox N.J., Hendriks J.C., Binkhorst R.A. *et al.* Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer tests in patients with mild to moderate obstructive lung diseases. *Lung* 1989; 167: 129–133.
466. Donohue J.F. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *J. COPD* 2005; 2: 111–124.
467. Schermer T.R., Jacobs J.E., Chavannes N.H. *et al.* Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003; 58: 861–866.
468. Enright P.L., Beck K.C., Sherrill D.L. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 235–238.
469. Wise R.A., Connett J., Kurnow K. *et al.* Selection of spirometric measurements in a clinical trial: the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 675–681.

470. van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. *et al.* Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
471. Redelmeier D.A., Goldstein R.S., Min S.T., Hyland R.H. Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest* 1996; 109: 1163–1168.
472. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. *et al.* Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2006; 7: 74.
473. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. *et al.* Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 6–14.
474. O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C., Jeffery P.K. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 852–857.
475. Saetta M., Turato G., Maestrelli P. *et al.* Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1304–1309.
476. Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. *et al.* Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 301–306.
477. Panzner P., Lafitte J.J., Tscopoulos A. *et al.* Marked up-regulation of T-lymphocytes and expression of interleukin-9 in bronchial biopsies from patients with chronic bronchitis with obstruction. *Chest* 2003; 124: 1909–1915.
478. Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z. *et al.* An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med.* 2004; 1: e8.
479. Saetta M., Mariani M., Panina-Bordignon P. *et al.* Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1404–1409.
480. Di Stefano A., Capelli A., Lusuardi M. *et al.* Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1277–1285.
481. Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. *et al.* Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1646–1652.
482. Zhu J., Qiu Y.S., Majumdar S. *et al.* Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 109–116.
483. Qiu Y., Zhu J., Bandi V. *et al.* Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 968–975.
484. Hattotuwa K.L., Gizeycki M.J., Ansari T.W. *et al.* The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596.
485. Verhoeven G.T., Hegmans J.P., Mulder P.G. *et al.* Effects of fluticasone propionate in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 2002; 57: 694–700.
486. Gamble E., Grootendorst D.C., Brightling C.E. *et al.* Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Arlflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 976–982.
487. Barnes N.C., Qiu Y., Pavord I. *et al.* Salmeterol / fluticasone propionate (SFC): anti-inflammatory effects in COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A543.
488. Jeffery P., Holgate S., Wenzel S. Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: S1–S17.
489. Fuke S., Betsuyaku T., Nasuhara Y. *et al.* Chemokines in bronchiolar epithelium in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004; 31: 405–412.
490. Hattotuwa K., Gamble E.A., O'Shaughnessy T. *et al.* Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest* 2002; 122: 1909–1912.
491. Löfdahl J.M., Cederlund K., Nathell L. *et al.* Bronchoalveolar lavage in COPD: fluid recovery correlates with the degree of emphysema. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 275–281.
492. Culpitt S.V., Rogers D.F., Shah P. *et al.* Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 24–31.
493. Russell R.E., Culpitt S.V., DeMatos C. *et al.* Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26: 602–609.
494. Kalenderian R., Raju L., Roth W. Elevated histamine and tryptase levels in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. Do lung mast cells contribute to smokers' emphysema? *Chest* 1988; 94: 119–123.
495. Pesci A., Balbi B., Majori M. *et al.* Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 380–386.
496. Willemse B.W., Postma D.S., Timens W., ten Hacken N.H. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 464–476.
497. Pesci A., Rossi G.A., Bertorelli G. *et al.* Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1311–1316.
498. Ekberg-Jansson A., Andersson B., Bake B. *et al.* Neutrophil-associated activation markers in healthy smokers relates to a fall in DL_{CO} and to emphysematous changes on high resolution CT. *Respir. Med.* 2001; 95: 363–373.
499. Betsuyaku T., Nishimura M., Takeyabu K. *et al.* Decline in FEV₁ in community-based older volunteers with higher levels of neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid. *Respiration* 2000; 67: 261–267.
500. Skold C.M., Hed J., Eklund A. Smoking cessation rapidly reduces cell recovery in bronchoalveolar lavage fluid, while alveolar macrophage fluorescence remains high. *Chest* 1992; 101: 989–995.
501. Andersson O., Cassel T.N., Skold C.M. *et al.* Clara cell secretory protein. Levels in BAL fluid after smoking cessation. *Chest* 2000; 118: 180–182.
502. Pizzichini M.M., Popov T.A., Efthimiadis A. *et al.* Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 866–869.
503. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 863–871.
504. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J. *et al.* Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 953–956.
505. Taube C., Holz O., Mucke M. *et al.* Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1810–1815.
506. Ryttilä P.H., Lindqvist A.E., Laitinen L.A. Safety of sputum induction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 1116–1119.
507. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O. *et al.* Sputum induction. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: (suppl. 37): 3s–8s.
508. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. *et al.* Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–1485.

509. *Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B. et al.* Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 193–198.
510. *Tzanakis N., Chrysafakis G., Tsoumakidou M. et al.* Induced sputum CD8+ T-lymphocyte subpopulations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98: 57–65.
511. *Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J.* Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
512. *Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M., Barnes P.J.* Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.
513. *Culpitt S.V., Mazziak W., Loukides S. et al.* Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1635–1639.
514. *Loppow D., Schleiss M.B., Kanniss F. et al.* In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Respir. Med.* 2001; 95: 115–121.
515. *Culpitt S.V., De Matos C., Russell R.E. et al.* Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1371–1376.
516. *Beeh K.M., Beier J., Kornmann O. et al.* Longterm repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123: 778–783.
517. *Yamamoto C., Yoneda T., Yoshikawa M. et al.* Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112: 505–510.
518. *Aaron S.D., Angel J.B., Lunau M. et al.* Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 349–355.
519. *Culpitt S., Mazziak W., Loukides S. et al.* Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 157: A797.
520. *Culpitt S.V., De Matos C., Russell R.E. et al.* Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1371–1376.
521. *Hill A.T., Bayley D., Stockley R.A.* The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 893–898.
522. *Beeh K.M., Beier J., Kornmann O., Buhl R.* Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir. Med.* 2003; 97: 634–639.
523. *Vernooy J.H., Lindeman J.H., Jacobs J.A. et al.* Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004; 126: 1802–1810.
524. *Culpitt S.V., Rogers D.F., Traves S.L. et al.* Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir. Med.* 2005; 99: 703–710.
525. *Holz O., Richter K., Jorres R.A. et al.* Changes in sputum composition between two inductions performed on consecutive days. *Thorax* 1998; 53: 83–86.
526. *Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J.* Effect of repeated sputum induction on cell counts in normal volunteers. *Thorax* 1998; 53: 87–90.
527. *Kelly M.M., Keatings V., Leigh R. et al.* Analysis of fluidphase mediators. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 37): 24s–39s.
528. *Erin E.M., Barnes P.J., Hansel T.T.* Optimizing sputum methodology. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 653–657.
529. *Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
530. *Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7: 1–32.
531. *Kharitonov S., Alving K., Barnes P.J.* Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1683–1693.
532. *ATS / ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 912–930.
533. *Kharitonov S.A., Gonio F., Kelly C. et al.* Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 433–438.
534. *Mazziak W., Loukides S., Culpitt S. et al.* Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 998–1002.
535. *Bhowmik A., Seemungal T.A., Donaldson G.C., Wedzicha J.A.* Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1009–1015.
536. *Rutgers S.R., van der Mark T.W., Coers W. et al.* Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 576–580.
537. *Agusti A.G., Villaverde J.M., Togores B., Bosch M.* Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 523–528.
538. *Montuschi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 2001; 120: 496–501.
539. *Kharitonov S.A., Robbins R.A., Yates D. et al.* Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 609–612.
540. *Brindicci C., Ito K., Resta O. et al.* Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 52–59.
541. *Maestrelli P., Paska C., Saetta M. et al.* Decreased haem oxygenase-1 and increased inducible nitric oxide synthase in the lung of severe COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 971–976.
542. *Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al.* Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 369–373.
543. *Montuschi P., Barnes P.J.* Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol. Sci* 2002; 23: 232–237.
544. *Horvath I., Hunt J., Barnes P.J.* Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 523–548.
545. *Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al.* Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 813–816.
546. *Kostikas K., Papatheodorou G., Psathakis K. et al.* Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 1373–1380.
547. *Gerritsen W.B., Asin J., Zanen P. et al.* Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir. Med.* 2005; 99: 84–90.
548. *Montuschi P., Collins J.V., Ciabattini G. et al.* Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1175–1177.
549. *Carpagnano G.E., Resta O., Foschino-Barbaro M.P. et al.* Exhaled interleukin-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 505: 169–175.

550. *Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Foschino-Barbaro M.P. et al.* Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004; 59: 1016–1019.
551. *Biernacki W.A., Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003; 58: 294–298.
552. *Corradi M., Rubinstein I., Andreoli R. et al.* Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1380–1386.
553. *Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. et al.* Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 854–858.
554. *Kostikas K., Papatheodorou G., Ganas K. et al.* pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1364–1370.
555. *Borrill Z., Starkey C., Vestbo J., Singh D.* Reproducibility of exhaled breath condensate pH in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 269–274.
556. *Montuschi P., Barnes P.J.* Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 615–620.
557. *Kostikas K., Gaga M., Papatheodorou G. et al.* Leukotriene B4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma. *Chest* 2005; 127: 1553–1559.
558. *Bucchioni E., Kharitonov S.A., Allegra L., Barnes P.J.* High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 1299–1302.
559. *Effros R.M., Su J., Casaburi R. et al.* Utility of exhaled breath condensates in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 135–139.
560. *Effros R.M., Peterson B., Casaburi R. et al.* Epithelial lining fluid solute concentrations in chronic obstructive lung disease patients and normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99: 1286–1292.
561. *Cap P., Chladek J., Pehal F. et al.* Gas chromatography / mass spectrometry analysis of exhaled leukotrienes in asthmatic patients. *Thorax* 2004; 59: 465–470.
562. *Montuschi P., Ragazzoni E., Valente S. et al.* Validation of leukotriene B4 measurements in exhaled breath condensate. *Inflamm. Res.* 2003; 52: 69–73.
563. *Sin D.D., Man S.F.* Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax* 2006; 61: 1–3.
564. *Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D.* The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558–564.
565. *Man S.F., Sin D.D.* Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 78–82.
566. *Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
567. *Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F.* Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 760–765.
568. *Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al.* Low-grade systemic inflammation and the response to exercise training in patients with advanced COPD. *Chest* 2005; 128: 3183–3190.
569. *Asero V., Mistretta A., Arcidiacono G., Polosa R.* The puzzling relationship between cigarette smoking, reduced respiratory function, and systemic inflammation. *Chest* 2005; 128: 3772–3773.
570. *Agusti A.G.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 367–370.
571. *Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al.* Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995–2004.
572. *Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al.* Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 71–78.
573. *Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al.* C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
574. *van Eeden S.F., Yeung A., Quinlan K., Hogg J.C.* Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 61–67.
575. *Broekhuizen R., Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M.* Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17–22.
576. *van Helvoort H.A., van de Pol M.H., Heijdra Y.F., Dekhuijzen P.N.* Systemic inflammatory response to exhaustive exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99: 1555–1567.
577. *Koechlin C., Couillard A., Cristol J.P. et al.* Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 538–544.
578. *Oudijk E.-J.D., Lammers J.-W.J., Koenderman L.* Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 46): 5s–13s.
579. *Andreassen H., Vestbo J.* Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 46): 2s–4s.
580. *Vernooy J.H., Kucukaycan M., Jacobs J.A. et al.* Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1218–1224.
581. *Vila S., Miravittles M., Campos F. et al.* Importance of serum interleukin-6 as a mediator of systemic inflammation in patients with α_1 -antitrypsin deficiency. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38: 263–266.
582. *Malo O., Saulea J., Busquets X. et al.* Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38: 172–176.
583. *Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L.S. et al.* Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1414–1418.
584. *Nguyen L.T., Bedu M., Caillaud D. et al.* Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF- α concentration in stable COPD patients. *Clin. Nutr.* 1999; 18: 269–274.
585. *Barnes P.J., Hansel T.T.* Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 985–996.

Поступила 03.06.09
УДК 616.24-036.12-07

Полиморфизм генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2 у больных бронхиальной астмой и их родственников

1 – ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого": 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – ГУ "НИИ терапии СО РАМН": 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175 / 1;

3 – кафедра терапии ФПК и ППВ ГОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет": 630082, Новосибирск, ул. Вавилова, 14

I.I.Cherkashina, S.Yu.Nikulina, V.A.Shulman, N.I.Logvinenko, V.N.Maksimov, M.I.Voevoda, A.A.Chernova

Chemokine receptor CCR5 and CCR2 gene polymorphism in patients with bronchial asthma and their relatives

Summary

Family study of 62 probands with bronchial asthma (BA) and their 172 1st to 3rd degree relatives (the study group) was performed. A control group included persons not having any respiratory disease. Typical investigations for patients with BA, molecular and statistical methods were used. Findings of chemokine receptor CCR5 and CCR2 gene polymorphism in asthma patients and their relatives in comparison to the controls have been shown in this paper. The chemokine receptor CCR5 gene polymorphism in the coding area was associated with asthma and was an important component of hereditary predisposition to this disease. Statistically significant differences were found in frequency distributions of gene CCR2 alleles between relatives having allergy and healthy relatives. One could suppose that carriage of allele 641 of CCR2 gene could be a predisposing factor for allergy occurrence.

Key words: gene polymorphism, chemokine receptor, bronchial asthma, heredity.

Резюме

Проведено семейное обследование 62 пробандов, у которых была диагностирована бронхиальная астма (БА), и их 172 родственников I, II, III степени родства (основная группа). В контрольную группу вошли лица без заболеваний бронхолегочной системы. В работе использовался общепринятый комплекс обследования лиц, страдающих БА, молекулярно-генетические методы исследования, а также методы статистической обработки данных. Был изучен полиморфизм генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2 у больных БА и их родственников в сравнении с группой контроля. Установлено, что полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области ассоциирован с БА и является важной компонентой наследственной предрасположенности к этому заболеванию. Обнаружены статистически значимые различия в распределении частот аллелей гена CCR2 между группами родственников с аллергией и здоровыми родственниками. Можно предположить, что носительство аллеля 641 гена CCR2 является предрасполагающим фактором развития аллергии.

Ключевые слова: полиморфизм генов, хемокиновые рецепторы, бронхиальная астма, наследственность.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается одной из самых важных проблем пульмонологии. Постоянный рост заболеваемости БА во всем мире делает актуальным изучение факторов, способствующих формированию этой патологии. Молекулярно-генетические исследования убедительно подтвердили вовлечение в патогенез БА генетических факторов [1, 2]. Во многих из них установлена ассоциация полиморфизма различных генов с БА [3–6]. В последнее время внимание исследователей привлечено к генам хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2.

Ген CCR5 локализован на 3-й хромосоме в регионе p21.3. CCR5 представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 352 аминокислотных остатков [7]. CCR5 размещается преимущественно на поверхности активированных моноцитов (макрофагов), дендритных клеток и Т-лимфоцитов [8]. В норме рецептор CCR5 связывает хемокиновые лиганды макрофагальных воспалительных белков (MIP-1 α , MIP-1 β), моноцит хемотаксических белков (MCP) 2, 4, RANTES и посредством этого участвует в активации иммунокомпетентных клеток и их миграции

в очаг воспаления [9]. В гене CCR5 в настоящее время известны > 20 мутаций и полиморфизмов. Описана делеция 32 пар нуклеотидов (п. н.) в кодирующей области гена CCR5 (del32CCR5), приводящая к трансляции укороченного варианта белка, не адгезирующегося на поверхности клеток. В различных популяциях частота делеционного аллеля гена CCR5 варьирует от 15,5 до 16 % и зависит от этнического состава населения [10–12].

Известно, что нарушение функции рецептора CCR5 в результате делеции 32 п. н. может выступать патогенетически значимым фактором развития заболеваний. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 хорошо изучен при ВИЧ-инфекции [10, 13, 14]. Люди, гомозиготные по этой делеции, не могут заболеть СПИДом, связанным с инфекцией ВИЧ-1, даже если они входят в группу высокого риска, в то же время гетерозиготы обладают частичной устойчивостью к инфекции [10, 13, 14]. Имеются данные об ассоциации полиморфизма гена CCR5 с рассеянным склерозом [15], с раком легкого, молочной железы, с меланомой [16–18] и с внебольничной пневмони-

ей [19, 20]. Рядом исследователей показана протективная роль делеционного аллеля гена CCR5 в развитии гипертонической болезни и ишемической болезни сердца [21–23]. Результаты опубликованных работ по ассоциации CCR5del32 с риском заболевания БА противоречивы, особенно в различных по этническому составу популяциях [18, 24].

Известно, что инфильтрация тканей легких эозинофилами у больных БА ассоциирована с повышенной экспрессией хемокинов CC-семейства: MCP-3, MCP-4 и RANTES. Дефицит экспрессии CCR5 на клетках может снижать хемотаксический потенциал указанных хемокинов. Установлено, что нейтрализация RANTES у мышей уменьшает гиперреактивность бронхов, а у мышей с удалением гена CCR5, кодирующего белок-рецептор для RANTES, понижен уровень воспалительных клеток и их медиаторов в респираторном тракте. Эти данные подтверждают, что наличие дефектного аллеля CCR5del32 может снижать риск БА [18].

Имеются сведения о более низкой частоте встречаемости делеционного аллеля гена хемокинового рецептора CCR5 у больных БА по сравнению с популяционным контролем в Западно-Сибирском регионе РФ и об ассоциации CCR5del32 с низким риском формирования БА атопического генеза [18]. Наряду с этим собраны данные об ассоциации делеционного аллеля гена хемокинового рецептора CCR5 с более тяжелым течением заболевания, очень ранней или очень поздней манифестацией атопического диатеза и синдрома бронхообструкции у детей, что дает основания считать его предиктором перечисленных состояний [24]. Кроме того, в ряде работ, проведенных в других популяциях, не выявлено статистической разницы в частоте CCR5del32 у здоровых лиц и больных БА [24]. Возможно, это связано с этнической неоднородностью обследуемых, а также с участием других механизмов формирования БА у взрослых.

Ген CCR2 также локализован на 3-й хромосоме. В клетках синтезируются 2 изоформы рецептора: CCR2A и CCR2B. Обе изоформы рецептора связываются с моноцит-хемотаксическими белками (MCP) 1, 2, 3 и 4. CCR2 экспрессируется в моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах и регулирует привлечение воспалительных клеток и их функционирование на участках воспалительного ответа [25]. Мутантная форма гена CCR2 64I образуется в результате замены нуклеотида G на A в позиции 190, что в свою очередь приводит к замене аминокислоты валина на изолейцин в 64-й позиции (CCR2-64I) в первичной последовательности белка-рецептора.

Среди европеоидов аллельная частота CCR2 64I составляет 9,8 %, среди афроамериканцев – 17,2 %, среди монголоидов – 25 % [26]. Исследования последних лет выявили ассоциацию этой мутации с атеросклерозом коронарных сосудов, сахарным диабетом, инфарктом миокарда, продолжительностью жизни [27], пневмонией [19, 20] и саркоидозом [25].

Имеются единичные указания, что CCR2 и их рецепторы вовлечены в формирование аллергической БА [28].

В целом полиморфизм генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2 у больных БА и их родственников изучен недостаточно, их роль в патогенезе заболевания еще окончательно не определена.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2 у больных БА и их родственников.

Материалы и методы

Исследование проведено среди 62 семей больных БА (235 человек), проживающих в Красноярске. В каждой семье выделялся проба́нд с верифицированной БА. В основную группу вошли 62 больных с БА и 173 их родственника I, II, III степени родства, в т. ч. 81 мужчина (34,47 %) и 154 женщины (65,53 %). Средний возраст проба́ндов составил $46,57 \pm 2,49$ года, родственников – $31,30 \pm 1,73$ года. Набор проба́ндов производился в течение их стационарного лечения в пульмонологическом отделении МУЗ "ГКБ № 20".

Среди всех родственников были выделены лица с БА, другими различными аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, атопический дерматит и др.) и без заболеваний бронхолегочной системы. В дальнейшем родственники с БА (28 человек) были отнесены к группе проба́ндов.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА (GINA 2002 г. и 2006 г.) [29, 30] на основании жалоб на приступы затрудненного дыхания или приступообразный кашель, купирующиеся ингаляцией β_2 -агонистов, наличия обратимой бронхиальной обструкции, подтвержденной объективными методами обследования (суточный разброс пиковой скорости выдоха > 20 %, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с > 15 %).

Среди наблюдавшихся больных диагностированы следующие формы БА (в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра): аллергическая – у 73 человек (81,1 %), неаллергическая – у 17 (18,9 %). Степень тяжести БА у 40 человек (44,4 %) была легкой, у 34 (37,8 %) – среднетяжелой и у 16 (17,8 %) – тяжелой. Среди обследованных легкое обострение БА регистрировалось у 12 (13,3 %) человек, среднетяжелое – у 49 (54,4 %), тяжелое – 8 (8,9 %). Не было обострения у 21 (23,3 %) больного. Средний стаж БА у проба́ндов составил $12,7 \pm 1,2$ года, у родственников – $15,90 \pm 2,21$ года.

Комплексное обследование включало в себя: клиническое динамическое наблюдение; изучение клинических анализов крови, мокроты; рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа (по клиническим показаниям); оценку параметров функции внешнего дыхания посредством компьютерной спирографии.

При оценке полиморфизма генов у больных БА и их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района Новосибирска ($n = 464$; средний

возраст — $32,70 \pm 7,36$ года). Данные предоставлены НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск).

Молекулярно-генетические исследования проводены на базе НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск). Для проведения молекулярно-генетического анализа были взяты образцы венозной крови в количестве 5–0 мл. Выделение ДНК проводили стандартным методом с фенол-хлороформной экстракцией. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованной методике [31].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ *SPSS-13* и *Excel* (2002). Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена CCR5 между группами оценивали посредством критерия χ^2 и точного 2-стороннего критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов I / D полиморфизма гена CCR5 и V64I полиморфизма гена CCR2 в популяции Новосибирска находились в равновесии Харди–Вайнберга. Результаты анализа I / D полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области среди больных БА, их родственников и в контрольной группе представлены в табл. 1.

Установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю (II) среди больных БА ($86,7 \pm 3,7$ %) была несколько выше по сравнению с контрольной выборкой ($78,3 \pm 2,6$ %; $p = 0,209$). Также отмечена явная тенденция к снижению носителей гетерозиготного генотипа ID среди пациентов с БА ($13,3 \pm 3,5$ %) в сравнении с группой контроля ($21,3 \pm 2,5$ %; $p = 0,092$). Частота генотипов ID и DD у больных БА была ниже ($13,3 \pm 3,5$ %), чем в группе контроля ($21,7 \pm 2,5$ %; ОШ = 1,799; 95%-ный ДИ — 0,9–3,5; $p = 0,092$).

Анализ частот встречаемости аллелей гена CCR5 в изучаемых группах позволил выявить отличие частоты аллелей в выборке пробандов от контрольной группы. Среди пробандов носители аллеля D гена CCR5 встречались в 1,6 раза реже, чем в группе контроля: у $6,7 \pm 1,9$ % (12 человек) и $11,0 \pm 1,4$ % (58 человек) соответственно (ОШ = 0,567; 95%-ный ДИ — 0,302–1,100; $p = 0,11$).

Была проанализирована частота аллелей и генотипов I / D полиморфизма гена CCR5 у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА (табл. 2). Среди больных аллергической БА достоверно преобладал II генотип ($90,4 \pm 3,5$ %) гена CCR5 по сравнению с контрольной группой ($78,3 \pm 2,6$ %) и больными неаллергической БА ($70,6 \pm 1,1$ %). У пациентов с неаллергической БА была повышена доля ID генотипа ($29,4 \pm 1,0$ %) и аллеля D ($14,7 \pm 5,5$ %) по сравнению с контрольной группой ($21,3 \pm 2,5$ %) и больными аллергической БА ($9,6 \pm 3,3$ %). У больных аллергической БА частота аллеля D была существенно ниже, чем в популяционном контроле ($4,8 \pm 1,4$ % и $11,0 \pm 1,6$ % соответственно; ОШ = 0,406; 95%-ный ДИ — 0,181–0,910; $p = 0,026$).

Распределение генотипов и аллелей I / D полиморфизма гена CCR5 у больных с различной степенью тяжести БА представлено в табл. 3. Анализ распределения генотипов полиморфизма гена CCR5 у пациентов с БА показал статистически значимую ассоциацию генотипа II с легким течением заболевания. Носителей генотипа II среди больных легкой БА было достоверно больше в сравнении с контрольной группой ($92,5 \pm 4,3$ %; $p = 0,034$). Аллель I у пациентов с легкой БА встречался также значимо чаще, чем в контрольной выборке ($96,3 \pm 2,2$ %; $p = 0,045$). При этом в группе больных БА по мере нарастания степени тяжести патологии прослеживалась тенденция к накоплению гетерозиготного генотипа ID и аллеля D. Частота гетерозиготного геноти-

Таблица 1
Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 в исследуемых группах, $M \pm m$

Генотипы	Контроль (n = 464), % (n)	БА (n = 90), % (n)	Родственники с аллергией (n = 55), % (n)	Здоровые родственники (n = 87), % (n)
II	$78,3 \pm 2,6$ (206)	$86,7 \pm 3,7$ (78)	$74,5 \pm 5,9$ (41)	$85,1 \pm 3,8$ (74)
ID	$21,3 \pm 2,5$ (56)	$13,3 \pm 3,5$ (12)	$23,6 \pm 5,7$ (13)	$13,8 \pm 3,6$ (12)
DD	$0,4 \pm 0,2$ (1)	0 (0)	1,8 (1)	1,1 (1)
p		0,209	0,429	0,230
Аллели				
I	$89,0 \pm 1,4$ (468)	$93,3 \pm 1,9$ (168)	$86,4 \pm 3,3$ (95)	$92,0 \pm 2,1$ (160)
D	$11,0 \pm 1,4$ (58)	$6,7 \pm 1,9$ (12)	$13,6 \pm 3,3$ (15)	$8,0 \pm 2,1$ (14)
2-сторонний тест Фишера		0,111	0,415	0,314
ОШ		0,576	0,785	0,706
95%-ный ДИ		0,302–1,1	0,427–1,443	0,383–1,30
Носители генотипа II	$78,3 \pm 2,6$ (206)	$86,7 \pm 3,6$ (78)	$74,5 \pm 5,4$ (41)	$85,1 \pm 3,8$ (74)
Носители других генотипов	$21,7 \pm 2,6$ (57)	$13,3 \pm 3,6$ (12)	$25,5 \pm 5,4$ (14)	$14,9 \pm 3,8$ (13)
2-сторонний тест Фишера		0,092	0,593	0,216
ОШ		1,799	1,234	1,575
95%-ный ДИ		0,916–3,532	0,629–2,421	0,815–3,042

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; ОШ – отношение шансов; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Таблица 2

Распределение генотипов и частоты аллелей гена CCR5 среди больных БА и в контрольной группе, $M \pm m$

Генотипы	Контрольная группа (n = 263)		Аллергическая БА (n = 73)		Неаллергическая БА (n = 17)	
	n	%	n	%	n	%
II	206	78,3 ± 2,6	66	90,4 ± 3,5	12	70,6 ± 1,1
ID	56	21,3 ± 2,5	7	9,6 ± 3,3	5	29,4 ± 1,0
DD	1	0,4 ± 0,2	–	–	–	–
p			0,064		0,715	
Аллели						
I	468	89,0 ± 1,4	139	95,2 ± 1,8	29	85,3 ± 6,0
D	58	11,0 ± 1,4	7	4,8 ± 1,8	5	14,7 ± 6,0
2-сторонний тест Фишера			0,026*		0,572	
ОШ			0,406		1,391	
95%-ный ДИ			0,181–0,91		0,518–3,735	
Носители генотипа II	206	78,3 ± 2,5	66	90,4 ± 3,4	12	70,6 ± 1,0
Носители других генотипов	57	21,7 ± 2,5	7	9,6 ± 3,4	5	29,4 ± 1,0
2-сторонний тест Фишера			0,019*		0,545	
ОШ			0,383		1,506	
95%-ный ДИ			0,167–0,881		0,509–4,451	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; * – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

па (ID) составила $7,5 \pm 4,0$ % у пациентов с легкой БА ($p = 0,07$); $17,6 \pm 6,4$ % – со среднетяжелой ($p = 0,79$) и $18,7 \pm 9,6$ % – с тяжелой БА ($p = 0,94$). Частота делеционного аллеля (D) равнялась $3,7 \pm 1,9$ % у пациентов с легкой БА ($p = 0,07$); $8,8 \pm 3,3$ % – со среднетяжелой ($p = 0,73$) и $9,4 \pm 5,0$ % – с тяжелой БА ($p = 0,99$), как показано в табл. 3.

Изучен I / D полиморфизм гена CCR5 у родственников пробандов I, II и III степени родства (табл. 1). Распределение частот генотипов гена хемокинового рецептора CCR5 в выборке родственников с аллергическими заболеваниями и контрольной группе статистически достоверно не отличалось ($p = 0,429$). В обеих популяциях преобладал гомозиготный генотип II ($74,5 \pm 5,9$ % и $78,3 \pm 2,6$ % соответственно).

Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа (ID) и гомозиготного генотипа (DD) по редкому аллелю (носители других генотипов) встречалось несколько чаще у родственников с признаками атопии ($25,5 \pm 5,8$ %), чем в группе контроля ($21,7 \pm 2,5$ %), но статистически достоверных различий не получено (ОШ = 1,234; 95%-ный ДИ – 0,629–2,421; $p = 0,593$).

Среди здоровых родственников носители генотипов ID и DD встречались реже ($14,9 \pm 3,7$ %), чем в контрольной группе ($21,7 \pm 2,5$ %), но статистически достоверных различий также не получено (ОШ = 1,575; 95%-ный ДИ – 0,815–3,042; $p = 0,216$), как показано в табл. 1. В группе здоровых родственников и контрольной выборке частота гомозиготного

Таблица 3

Распределение генотипов и частоты аллелей гена CCR5 среди больных БА разной степени тяжести и в контрольной группе, $M \pm m$

Генотипы	Контроль (n = 263), % (n)	Легкая БА (n = 40), % (n)	Средняя БА (n = 34), % (n)	Тяжелая БА (n = 16), % (n)
II	78,3 ± 2,6 (206)	92,5 ± 4,3 (37)	82,4 ± 6,6 (28)	81,3 ± 9,8 (13)
ID	21,3 ± 2,5 (56)	7,5 ± 4,0 (3)	17,6 ± 6,4 (6)	18,7 ± 9,6 (3)
DD	0,4 ± 0,2 (1)	–	–	–
p		0,110	0,826	0,940
Аллели				
I	89,0 ± 1,4 (468)	96,3 ± 2,1 (77)	91,2 ± 3,4 (62)	90,6 ± 5,2 (29)
D	11,0 ± 1,4 (58)	3,7 ± 2,1 (3)	8,8 ± 3,4 (6)	9,4 ± 5,2 (3)
2-сторонний тест Фишера		0,045*	0,682	1,0
ОШ		0,314	0,781	0,835
95%-ный ДИ		0,096–1,028	0,323–1,885	0,247–2,826
Носители генотипа II	78,3 ± 2,5 (206)	92,5 ± 4,2 (37)	82,4 ± 6,5 (28)	81,3 ± 9,7 (13)
Носители других генотипов	21,7 ± 2,5 (57)	7,5 ± 4,2 (3)	17,6 ± 6,5 (6)	18,7 ± 9,7 (3)
2-сторонний тест Фишера		0,034*	0,663	1,0
ОШ		0,293	0,774	0,834
95%-ный ДИ		0,087–0,985	0,306–1,961	0,230–3,027

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; * – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

Таблица 4

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 в исследуемых группах, $M \pm m$

Генотипы	Контроль (n = 464), % (n)	БА (n = 90), % (n)	Родственники с аллергией (n = 58), % (n)	Здоровые родственники (n = 87), % (n)
64V / V	78,9 ± 1,9 (366)	78,9 ± 4,4 (71)	67,2 ± 6,2 (39)	82,8 ± 4,0 (72)
64V / I	19,0 ± 1,8 (88)	20,0 ± 4,2 (18)	27,6 ± 5,8 (16)	16,1 ± 3,9 (14)
64I / I	2,1 ± 1,4 (10)	1,1 ± 1,0 (1)	5,2 ± 2,9 (3)	1,1 ± 1,1 (1,1)
p		0,796	0,095	0,658
Аллели				
V	88,4 ± 1,1 (820)	88,9 ± 2,4 (160)	81,0 ± 3,6 (94)	91,9 ± 2,1 (158)
I	11,6 ± 1,1 (108)	11,1 ± 2,4 (20)	19,0 ± 3,6 (22)	8,1 ± 2,1 (14)
2-сторонний тест Фишера		0,899	0,035*	0,233
ОШ		0,949	0,563	0,673
95%-ный ДИ		0,572–1,575	0,339–0,933	0,376–1,204
Носители генотипа 64V / 64V	78,9 ± 1,9 (366)	78,9 ± 4,3 (71)	67,2 ± 6,2 (39)	82,8 ± 4,0 (72)
Носители других генотипов	21,1 ± 1,9 (98)	21,1 ± 4,3 (19)	32,8 ± 6,2 (19)	17,2 ± 4,0 (15)
2-сторонний тест Фишера		1,0	0,065	0,471
ОШ		0,999	0,550	0,778
95%-ный ДИ		0,575–1,738	0,304–0,993	0,427–1,417

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; * – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты аллелей с показателями группы контроля.

генотипа II достигала $85,1 \pm 3,8 \%$ и $78,3 \pm 2,6 \%$ соответственно.

Различия в распространенности аллелей между контрольной группой и выборкой родственников с аллергическими заболеваниями и здоровыми родственниками не получены. Отмечено, что носителей аллеля D в группе здоровых родственников было значительно меньше ($8,0 \pm 2,4 \%$) в сравнении с контролем ($11,0 \pm 1,4 \%$; ОШ = 0,706; 95%-ный ДИ – 0,383–1,300; $p = 0,314$).

Результаты анализа полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 в кодирующей области у больных БА и в контрольной группе представлены в табл. 4. Частота распространения гомозиготного генотипа по распространенному аллелю у больных БА (64V / V) составила $78,9 \pm 4,4 \%$ (71 человек), гетерозиготного генотипа (64V / I) – $20,0 \pm 4,2 \%$ (18 человек), гомозиготного генотипа по редкому аллелю (64I / I) – $1,1 \pm 1,0 \%$ (1 человек).

В контрольной группе генотипы были распределены следующим образом: $78,9 \pm 1,9 \%$ (366 человек) являлись гомозиготами по распространенному аллелю (64V / V), $19,0 \pm 1,8 \%$ (88 человек) – гетерозиготами (64V / I) и $2,2 \pm 1,4 \%$ (10 человек) – гомозиготами по редкому аллелю (64I / I). В ходе сравнительного анализа частот генотипов статистически достоверных различий между больными БА и контрольной группой не обнаружено (ОШ = 0,999; 95%-ный ДИ – 0,575–1,738; $p = 1,0$; табл. 4).

Частота встречаемости носителей распространенного аллеля (CCR2-64V) у больных БА составила $88,9 \pm 2,4 \%$ (160 человек), в контрольной группе – $88,4 \pm 1,1 \%$ (820 человек). Частота распространения носителей редкого аллеля (CCR2-64I) была следующей: среди больных БА – $11,1 \pm 2,3 \%$ (20 человек), в контрольной группе – $11,6 \pm 1,0 \%$ (108 человек). Таким образом, при изучении данных по носительству аллелей V и I достоверных различий между боль-

Таблица 5

Распределение генотипов и частоты аллелей гена CCR2 среди больных с разными формами БА и в контрольной группе, $M \pm m$

Генотипы	Контрольная группа (n = 464)		Аллергическая БА (n = 73)		Неаллергическая БА (n = 17)	
	n	%	n	%	n	%
64V / V	366	78,9 ± 1,9	58	79,4 ± 4,8	13	76,5 ± 0,4
64V / I	88	19,0 ± 1,8	14	19,2 ± 4,6	4	23,5 ± 0,2
64I / I	10	2,2 ± 1,4	1	1,4 ± 1,2	–	–
p			0,908		0,757	
Аллели						
V	820	88,4 ± 1,1	130	89,6 ± 2,5	30	88,2 ± 5,5
I	108	11,6 ± 1,1	15	10,3 ± 2,5	4	11,8 ± 5,5
2-сторонний тест Фишера			0,779		1,000	
ОШ			0,876		1,012	
95%-ный ДИ			0,495–1,550		0,350–2,929	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таблица 6
Распределение генотипов и частоты аллелей гена CCR2 среди больных БА разной степени тяжести и в контрольной группе, $M \pm t$

Генотипы	Контроль (n = 464), % (n)	Легкая БА (n = 40), % (n)	Средняя БА (n = 34), % (n)	Тяжелая БА (n = 16), % (n)
64V / V	78,9 ± 1,9 (366)	72,5 ± 7,1 (29)	85,3 ± 6,1 (29)	81,25 ± 9,8 (13)
64V / I	19,0 ± 1,9 (88)	25,0 ± 6,8 (10)	14,7 ± 6,1 (5)	18,75 ± 9,6 (3)
64I / I	2,2 ± 1,4 (10)	2,5 ± 2,5 (1)	–	–
p		0,637	0,547	1,0
Аллели				
V	88,4 ± 1,1 (820)	86,1 ± 3,9 (68)	92,6 ± 3,2 (63)	90,6 ± 5,2 (29)
I	11,6 ± 1,1 (108)	13,9 ± 3,9 (11)	7,4 ± 3,2 (5)	9,4 ± 5,2 (3)
2-сторонний тест Фишера		0,585	0,426	1,0
ОШ		1,228	0,603	0,785
95%-ный ДИ		0,630–2,395	0,237–1,531	0,235–2,622
Носители генотипа V / V		72,5 ± 7,1 (29)	85,3 ± 6,1 (29)	81,25 ± 9,80 (13)
Носители других генотипов		27,5 ± 7,1 (11)	14,7 ± 6,1 (5)	18,75 ± 9,60 (3)
2-сторонний тест Фишера		0,325	0,511	1,0
ОШ		1,417	0,644	0,862
95%-ный ДИ		0,683–2,937	0,243–1,707	0,241–3,084

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

ными БА и контрольной группой выявлено не было (ОШ = 0,949; 95%-ный ДИ – 0,572–1,575; $p = 0,899$).

Проведено сравнение распределения частот генотипов и аллелей гена CCR2 у больных аллергической и неаллергической БА и в контрольной группе. Среди пациентов с неаллергической БА частота генотипа 64V / I гена CCR2 превышала таковую в контрольной группе, но различия не достигали статистической достоверности ($23,5 \pm 0,2\%$ и $19,0 \pm 1,8\%$; $p = 0,757$). У больных аллергической БА и у лиц контрольной группы распределение частот генотипов гена CCR2 было сходным ($19,2 \pm 4,6\%$ и $19,2 \pm 4,6\%$ соответственно; $p = 0,908$), как показано в табл. 5. Частота вариантного аллеля I была несколько ниже у больных аллергической БА ($10,3 \pm 2,5\%$), чем у пациентов с неаллергической БА ($11,8 \pm 3,4\%$) и в контрольной группе ($11,6 \pm 1,0\%$), хотя различия не достигали уровня значимости.

При оценке распространения частот генотипов в зависимости от степени тяжести заболевания выявлено следующее: у больных БА легкой степени тяжести отмечено незначительное повышение гетерозигот-

ного генотипа (64V / I) по сравнению с контрольной группой ($25,0 \pm 6,8\%$ и $19,0 \pm 1,9\%$ соответственно; $p = 0,637$). Наоборот, у пациентов со среднетяжелой БА генотип 64V / I встречался реже, чем в контроле ($14,7 \pm 6,1\%$ и $19,0 \pm 1,9\%$ соответственно; $p = 0,547$). При этом у больных тяжелой БА частота генотипов гена CCR2 была идентичной группе контроля. Выявленные различия в характере распределения частот генотипов между больными БА с различной степенью тяжести статистически недостоверны (табл. 6).

Частота аллеля I гена CCR2 у больных легкой БА была выше, чем в контрольной группе ($13,9 \pm 3,9\%$ и $11,6 \pm 1,0\%$ соответственно; $p = 0,585$), а среди больных среднетяжелой и тяжелой БА – ниже ($7,4 \pm 3,2\%$; $9,4 \pm 5,1\%$ и $11,6 \pm 1,0\%$ соответственно; $p = 0,426$ и $p = 1,0$ соответственно). В целом сравнительный анализ распределения частот аллелей гена CCR2 у больных БА в зависимости от формы заболевания не выявил статистически достоверных различий с контрольной группой.

Был проведен сравнительный анализ распространения частот генотипов и аллелей гена CCR2

Таблица 7
Частота генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 среди родственников, $M \pm t$

Аллели	Родственники с аллергическими заболеваниями (n = 58), % (n)	Здоровые родственники (n = 87), % (n)
V	81,0 ± 3,6 (94)	91,9 ± 2,1 (158)
I	19,0 ± 3,6 (22)	8,1 ± 2,1 (14)
2-сторонний тест Фишера		0,01*
ОШ		0,379
95%-ный ДИ		0,185–0,776
Носители генотипа 64V / V	67,2 ± 6,2 (39)	82,8 ± 4,0 (72)
Носители других генотипов	32,8 ± 6,2 (19)	17,2 ± 4,0 (15)
2-сторонний тест Фишера		0,04**
ОШ		0,428
95%-ный ДИ		0,196–0,934

Примечание: * – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты аллелей; ** – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов.

у родственников больных, страдающих БА (табл. 4). При сравнении частот генотипов полиморфизма гена CCR2 в группе родственников, имеющих различные аллергические заболевания, с популяционной контрольной группой статистически достоверные различия не установлены ($p = 0,095$). Также статистически достоверными были различия частот аллелей в группе родственников с аллергией в сравнении с популяционной контрольной группой ($p = 0,035$). Аллель 64I гена CCR2 чаще встречался в группе родственников с аллергическими заболеваниями, по сравнению с контрольной группой (ОШ — 1,77; 95%-ный ДИ — 1,07–2,95).

Наряду с этим, наблюдалось статистически достоверное увеличение частоты гомозиготного генотипа 64V / V среди здоровых родственников по сравнению с группой родственников с аллергическими заболеваниями ($82,8 \pm 4,0$ % и $67,2 \pm 6,2$ % соответственно; ОШ — 0,4; 95%-ный ДИ — 0,196–0,93; $p = 0,04$), как показано в табл. 7. Также выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей между группами родственников с аллергией и здоровыми родственниками. Доля носителей аллеля 64I была достоверно выше в группе родственников с аллергией ($p = 0,01$) по сравнению со здоровыми. ОШ носительства аллеля 64I в группе родственников с аллергией было в 2,6 раза выше, чем в группе здоровых родственников (95%-ный ДИ — 1,3–5,4).

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования I / D полиморфизма гена CCR5 в кодирующей области выявлено отсутствие статистически достоверных различий частоты генотипов и аллелей в выборке больных БА и их родственников, по сравнению с популяционным контролем. Среди всех пациентов с БА частота генотипа ID была ниже, а носительство аллеля D встречалось гораздо реже, чем в группе контроля. При этом выявлены существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену CCR5 у больных аллергической и неаллергической БА в сравнении с контролем. Группа больных аллергической БА характеризовалась низкой частотой встречаемости генотипа ID и редким носительством аллеля D в сравнении с группой контроля. Анализ распределения генотипов полиморфизма гена CCR5 в выборке пациентов с БА показал статистически значимую ассоциацию генотипа II с легким течением заболевания. По мере нарастания степени тяжести БА прослеживалась тенденция к накоплению гетерозиготного генотипа ID и аллеля D, по сравнению с контрольной группой. Наконец, носители гомозиготного генотипа DD и аллель D встречались чаще среди родственников I, II и III степени, чем в контрольной группе. Полученные данные о более низкой частоте встречаемости делеционного аллеля гена хемокинового рецептора CCR5 у больных БА по сравнению с популяционным контролем подтверждаются опублико-

ванными исследованиями [18]. Это позволяет сделать вывод о том, что аллель D гена хемокинового рецептора CCR5 можно считать протективным фактором развития БА. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 ассоциирован с фенотипическим проявлением значимых для БА признаков и является важной компонентой наследственной подверженности аллергической БА.

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма V64I гена CCR2 в среди больных БА и в контрольной группе различий не выявлено. Установлено, что частота генотипа 64V/V гена CCR2 среди здоровых родственников была больше, чем среди родственников с аллергическими заболеваниями ($82,8 \pm 4,0$ % и $67,2 \pm 6,2$ % соответственно; ОШ — 0,4; 95%-ный ДИ — 0,2–0,9; $p = 0,045$). Можно предположить, что носительство гомозиготного генотипа V / V является протективным фактором развития аллергии. Доля носителей аллеля 64I выше среди родственников с аллергией ($p = 0,01$) по сравнению с группой здоровых родственников. ОШ носительства аллеля 64I в группе родственников с аллергией в 2,6 раза выше, чем в группе здоровых родственников (95%-ный ДИ — 1,3–5,4). На основании этих значений можно считать, что аллель 64I вносит определенный вклад в развитие аллергических заболеваний. Носительство аллеля 64I является фактором, предрасполагающим к развитию аллергии.

На основании данных литературы и проведенного исследования можно полагать, что возникновению БА во многих случаях способствует наследственная предрасположенность. Изучение генов-кандидатов БА остается несомненно актуальным.

Литература

1. Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы. Пульмонология 1999; 4: 6–10.
2. Пузырев В.П. (ред.). Наследственность и болезни легких: Учеб. пособие. Томск; 2007.
3. Петрова И.В., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М., Огородова Л.М. Ассоциация полиморфизма промоторной области генов NO-синтазы с развитием бронхиальной астмы. Пульмонология 2007; 4: 52–55.
4. Пузырев В.П., Степанов В.А., Назаренко С.А. Геномные исследования наследственной патологии и генетического разнообразия сибирских популяций. Молекул. биол. 2004; 38 (1): 129–138.
5. Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. и др. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом. Пульмонология 2007; 4: 37–40.
6. Cookson W.O.C., Moffatt M.F. Genetics of asthma and allergic disease. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (16): 2359–2364.
7. Combadiere C., Ahuja S.K., Tiffany H.L., Murphy P.M. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1 (alpha), MIP-1(beta), and RANTES. J. Leukoc. Biol. 1996; 60 (1): 147–152.
8. Samson M., Labbe O., Mollereau C. et al. Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene. Biochemistry 1996; 35 (11): 3362–3367.

9. Alkhatib G., Combadiere C., Broder C.C. et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272 (5270): 1955–1958.
10. Dean M., Carrington M., Winkler C. et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996; 273 (5283): 1856–1862.
11. Martinson J.J., Chapman N.H., Rees D.C. et al. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion. *Nat. Genet.* 1997; 16 (1): 100–103.
12. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы. М.: Наука, 2002.
13. Samson M., Libert F., Doranz B.J. et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382 (6593): 722–725.
14. Mulherin S.A., O'Brien T.R., Ioannidis J.P. Effects of CCR5-Delta32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. *AIDS* 2003; 17 (3): 377–387.
15. Орлова Ю.Ю., Алифорова В.М., Чердынцева Н.В., Гервас П.А. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 у больных рассеянным склерозом в Сибирском регионе. *Бюл. сиб. мед.* 2006; 3: 98–104.
16. Севастьянова Н.В., Чердынцева Н.В., Белявская В.А. и др. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 и его взаимосвязь с опухолевыми маркерами у больных раком легкого. *Рос. биотерапевт. журн.* 2004; 2: 39.
17. Murakami T., Cardones A.R., Hwang S.T. Chemokine receptors and melanoma metastasis. *J. Dermatol. Sci.* 2004; 36: 71–78.
18. Васильева М.В. Генетические и иммунологические параллели у больных раком легкого и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2006.
19. Логвиненко Н.И. Некоторые особенности этиологии, клиники, влияние генетических факторов на формирование воспаления (на модели современных пневмоний в Новосибирске): Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2003.
20. Егорова Н.Е., Логвиненко Н.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма некоторых макрофаг специфических генов у больных с тяжелой пневмонией в условиях Севера. *Пульмонология: Прил.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 17-й: Сборник резюме.* Казань; 2007. 122, № 288.
21. Максимов В.Н. Связь наследственной отягощенности и полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в городской популяции Западной Сибири: Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2007.
22. Gonzalez P., Alvarez R., Batalla A. et al. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction. *Genes Immun.* 2001; 2 (4): 191–195.
23. Szalai C., Duba J., Prohaszka Z. et al. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 -2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis* 2001; 158 (1): 233–239.
24. Эткина И.А. Клинико-генетические ассоциации у детей, больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2000.
25. O'Regan A.W., Berman J.S. The gene for acute sarcoidosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1162–1166.
26. Васинская О.А., Корнеева Н.А. CCR2 и CCR5 гены в группе этнических шорцев. *Olga.Vasinskaja@rambler.ru.* УДК 577.21.
27. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С. и др. Связь полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 с инфарктом миокарда. *Докл. РАН* 2002; 385 (2): 279–282.
28. Kim Y., Kuzie. W.A., Feldman S., Fu S.M. PMID:11290802.
29. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови США, Всемирной организации здравоохранения. Пересмотр 2002.: Пер. с англ.; Под ред. А.Г.Чучалина и др. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002. 160 с.
30. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови США, Всемирной организации здравоохранения. Пересмотр 2006.: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина и др. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2007.
31. Yudin N.S., Vinogradov S.V., Potapova T.A. et al. Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia. *Hum. Genet.* 1998; 102 (6): 695–698.

Информация об авторах

Черкашина Ирина Ивановна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: cherkashina@list.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д. м. н., проф., проректор по учебной работе КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 220-09-14; e-mail: nicoulina@mail.ru

Шульман Владимир Абрамович – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264-29-80

Логвиненко Надежда Ивановна – д. м. н., проф. кафедры терапии ФПК ППВ НГМУ; тел.: (3832) 20-86-45; e-mail: nadejda-logvinenko@yandex.ru
Максимов Владимир Николаевич – д. м. н., старший научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: medik11@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович – д. м. н., проф., директор НИИ терапии СО РАМН; тел.: (383) 264-25-16

Чернова Анна Александровна – ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: anechkachernova@yandex.ru

Поступила 29.10.09
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.248-056.7

Динамика показателей окислительного стресса у больных, переносящих обострение бронхиальной астмы, на фоне ингаляционной терапии липосомальными препаратами

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

A.V.Lisitsa, S.K.Soodaeva, I.A.Klimanov, A.G.Chuchalin

Changes of oxidative stress parameters in patients with exacerbation of asthma under the therapy with inhaled liposomal drugs

Summary

The paper presents results of original study investigating effects of inhaled phospholipids on oxidative stress markers in patients with exacerbation of bronchial asthma. Principal oxidative markers such as exhaled nitric oxide (NO_{exh}), total nitrate / nitrite concentration ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) in exhaled breathe condensate (EBC) and in blood plasma were studied. Statistically significant changes of these parameters were found compared to placebo: decreased NO_{exh} ($55,4 \pm 42,7$ ppb vs $16,2 \pm 3,9$ ppb), $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ in EBC ($18,1 \pm 2,7$ $\mu\text{mol/l}$ vs $10,2 \pm 3,3$ $\mu\text{mol/l}$) and in plasma ($68,9 \pm 7,3$ $\mu\text{mol/l}$ vs $57,2 \pm 4,0$ $\mu\text{mol/l}$), increased antioxidant activity of plasma ($1,95 \pm 0,45$ RU vs $3,31 \pm 0,63$ RU).

Key words: oxidative stress, oxidants—antioxidants, bronchial asthma, liposomes.

Резюме

В статье изложены результаты оригинального исследования, целью которого было изучение влияния ингаляционного введения фосфолипидов на показатели окислительного стресса у пациентов с обострением бронхиальной астмы. Изучены основные маркеры окислительного стресса, такие как уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}), суммарная концентрация нитратов / нитритов ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и в плазме крови, уровень антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. Показаны статистически значимые изменения указанных показателей: снижение уровня NO_{exh} ($55,4 \pm 42,7$ ppb vs $16,2 \pm 3,9$ ppb), $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ ($18,1 \pm 2,7$ мкмоль/л vs $10,2 \pm 3,3$ мкмоль/л) и в плазме крови ($68,9 \pm 7,3$ мкмоль/л vs $57,2 \pm 4,0$ мкмоль/л), а также повышение уровня АОА плазмы крови ($1,95 \pm 0,45$ отн. ед. vs $3,31 \pm 0,63$ отн. ед.) в сравнении с плацебо.

Ключевые слова: окислительный стресс, оксиданты—антиоксиданты, бронхиальная астма, липосомы.

Воздействие активных форм кислорода (АФК) считают универсальным механизмом повреждения как белковых, так и липидных компонентов биомембран [1]. В организме АФК образуются в реакциях с участием различных оксидаз, принимают участие в важных биологических процессах — апоптоз, фагоцитоз, воспаление и др. [2]. В норме в организме сохраняется баланс между концентрацией радикалов и активностью антиоксидантных защитных систем. Нарушение баланса в системе оксиданты—антиоксиданты приводит к избыточному накоплению свободных радикалов и реализации их повреждающего воздействия. Повреждения структуры биомембран и сопряженных с ними функций большинства транс- и околочембранных белков (ферментов, рецепторов, транспортных и др.) нарушают нормальное течение многих внутри- и внеклеточных обменных процессов и функционирование клетки в целом [3]. Вызванное окислительным повреждением ингибирование активности мембранных ферментов усугубляется изменениями физико-химических свойств липидного бислоя. Такой механизм лежит в основе процессов оксидативного стресса и является одним из ключевых звеньев патогенеза многих хронических воспалительных заболеваний, в т. ч. бронхиальной астмы (БА).

Имеющиеся данные о роли биомембран в жизнедеятельности клетки и об универсальном характере повреждений мембран при широком спектре патологических состояний [4] позволяют предполагать, что:

- репарация поврежденных мембран, независимо от этиологии повреждающего фактора, будет неспецифично приводить к нормализации клеточного метаболизма и восстановлению нормальному функционированию клетки в целом;
- такую неспецифическую "мембранную" терапию целесообразно включать в схему лечения многих хронических воспалительных заболеваний, одним из звеньев патогенеза которых является оксидативный стресс.

Наиболее универсальным мембранно-репарирующим агентом, способным устранять локальные дефекты мембраны, тем самым восстанавливая и ее функционирование, и работу клетки в целом, являются именно фосфолипиды — естественный структурообразующий и функциональный компонент всех биомембран.

В связи с этим разработка методик комплексной фармакотерапии БА с использованием ингаляционного введения липосомальных препаратов представляется чрезвычайно перспективной и актуальной.

Материалы и методы

Проведено простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором участвовали 112 больных БА средней степени тяжести, из них 61 % составляли женщины (средний возраст — 52,5 ± 17,3 года). Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 58 пациентов, получавших ингаляции липосомального препарата на основе фосфатидилхолина через компрессорный небулайзер 1 раз в сутки в дозе 1 250 мг (300 мг фосфолипидов) на фоне традиционной терапии обострения БА. Во 2-ю, контрольную, группу вошли 54 пациента, у которых лечение обострения БА было проведено по традиционной схеме. В качестве плацебо использовался 5%-ный раствор мальтозы, имеющий схожие органолептические свойства с раствором фосфатидилхолина. Длительность терапии составила 14 дней.

Критерии включения:

1. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет.
2. Диагноз БА должен был быть подтвержден документально, продолжительность заболевания ≥ 6 мес.
3. В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие перед проведением любой специфической процедуры протокола; согласные выполнять все процедуры исследования; способные правильно использовать препарат и вести дневник его применения, способные к комплаенсу с исследовательской группой.
4. В исследовании участвовали пациенты с обострением БА. Показатели пиковой скорости выдоха находились в пределах 60–80 %_{дож.} после ингаляции 1 дозы бронхолитика через небулайзер, и значение сатурации кислорода при дыхании атмосферным воздухом — в пределах 91–95 % (обострение средней степени тяжести).
5. Все пациенты получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в неизменной дозе 200–800 мкг в сутки либо кромоном не менее 3 мес. до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Пациенты моложе 18 и старше 80 лет.
2. Пациенты с известной или предполагаемой гиперчувствительностью к любому из компонентов препарата.
3. Легкое интермиттирующее, персистирующее и тяжелое течение БА, согласно критериям GINA пересмотра 2002 г. [5].
4. Беременные или кормящие женщины.
5. Женщины фертильного возраста, не использующие надежные способы контрацепции.
6. Иммунотерапия, проводимая в момент исследования.
7. ОРВИ и / или обострение хронических заболеваний в течение 30 дней до начала исследования либо во время него.

8. Любое заболевание, кроме БА, из-за которого состояние пациента может ухудшиться.
9. Постоянный прием системных ГКС или курс стероидной терапии, проведенный менее чем за 1 мес. до настоящего исследования.
10. Интервал < 30 дней между настоящим и предыдущим обострением БА.
11. Участие в другом клиническом испытании того же вещества или любого другого препарата в течение 30 дней до включения в данное исследование.
12. Стаж курения > 10 пачек / лет.
13. Подозреваемая или известная алкогольная и / или наркотическая зависимость.
14. Госпитализация в отделение интенсивной терапии в связи с БА в анамнезе.
15. Терапия β-блокаторами, включая глазные капли.
16. Невыполнение требований медицинского персонала.

После включения пациента в исследование (основная группа) проводилась традиционная терапия обострения БА, а также ингаляции липосом через небулайзер *PARI LC plus* (компрессор *PARI Boy N*, Германия) в дозе 350 мг (5 мл) 1 раз в сутки в течение 14 дней. В лечении применялись оксигенотерапия, β₂-агонисты либо М-холинолитики (или их комбинации) через небулайзер, ГКС перорально и / или парентерально, муколитики и отхаркивающие препараты, иногда препараты теофиллинового ряда и иГКС. До и после терапии измерялись показатели, предусмотренные протоколом.

При оценке эффективности учитывались показатели, перечисленные ниже.

1. Уровень NO в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}). NO_{exh} определялся посредством хемолюминисцентного анализатора *Logan Research-2149* (Великобритания). Единые методики измерения, дыхательные маневры, требования к аппаратуре, технические и физиологические параметры были стандартизированы в консенсусе *Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations* [6]. Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, за норму принимался интервал значений от 0,6 до 12,0 ppb [7].
2. Суммарная концентрация нитратов / нитритов ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Процедура сбора КВВ осуществлялась по методике, описанной *I. Horvath et al.* [8], утром, натощак, в положении сидя при спокойном равномерном дыхании. В настоящей работе применялся оригинальный прибор. Пробирка для сбора конденсата опускалась в охлаждающую емкость со льдом, способствующую конденсации паров. Перед сбором конденсата тщательно обрабатывалась полость рта. Процесс вдоха осуществлялся испытуемым через нос, а выдоха — через рот в Г-образную стеклянную трубку. Сбор конденсата завершался при накоплении 1 мл жидкости (порядка 15–20 мин при спокойном дыхании), после чего собранный КВВ замораживали

при -70°C и в последующем подвергали анализу. Нитраты восстанавливались до нитритов оригинальным кадмиевым восстановителем, и дальнейшее определение проводилось спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса [9, 10].

3. $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови. Белки осаждали, используя 50%-ную трихлоруксусную кислоту. К 900 мкг сыворотки добавляли 100 мкг 50%-ной трихлоруксусной кислоты, перемешивали и центрифугировали при 6 000 об./мин в течение 20 мин. Супернатант отбирали и доводили pH до 9,0 1-молярным раствором NaOH. Нитраты восстанавливались до нитритов оригинальным кадмиевым восстановителем, и дальнейшее определение проводилось спектрофотометрическим методом с реактивом Грисса [10].
4. Уровень антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. АОА плазмы крови определяли по методу, разработанному в лаборатории молекулярной и клеточной радиобиологии НИИ медицинской радиологии РАМН (Обнинск). Он основан на спектрофотометрическом определении малонового диальдегида (МДА), образующегося в модельной системе в результате реакции перекисного окисления липосом лецитина, индуцированной ионами 2-валентного железа в присутствии анализируемого образца плазмы крови (0). АОА плазмы крови, определяемая в модельной системе "лецитин – ионы Fe_2^{+++} " по выходу продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), отражает общее состояние антиоксидантной системы (АОС) организма. Преимущество этого методического подхода заключается в способности интегрально оценить такие компоненты АОС, как связывание и окисление ионов железа, перехват свободных радикалов, восстановление и разрушение гидро- и липоперекисей, образующихся в ходе реакции. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка АОА в относительных единицах.

Результаты и обсуждение

Динамика основных показателей оксидативного стресса, изученных в данном исследовании, представлена в табл. 1.

У всех участников исследования уровень NO_{exh} был повышен, по сравнению с нормальными значе-

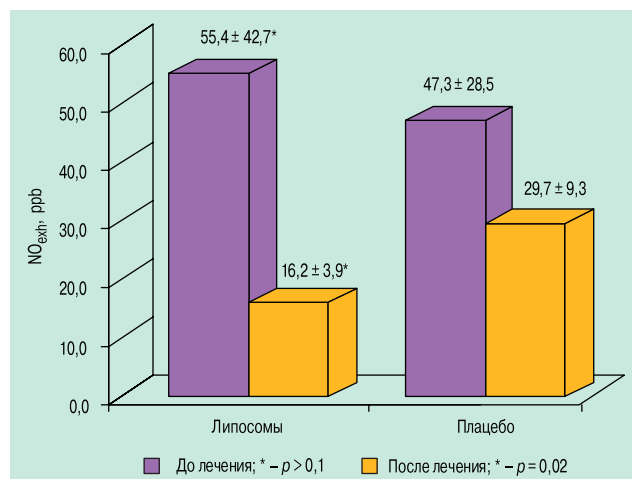


Рис. 1. Динамика концентрации NO в выдыхаемом воздухе в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

ниями. При поступлении в стационар в основной группе он составил $55,4 \pm 42,7$ ppb, в контрольной – $47,3 \pm 28,5$ ppb ($p > 0,1$).

Столь значительный разброс данных связан, по-видимому, со следующими факторами:

- наличие в исследуемой популяции различных форм заболевания (атопическая, эндогенная БА);
- различия в проводимой базисной терапии до поступления в стационар;
- различия в сроках с момента последнего обострения БА (чем меньше дней прошло с момента обострения, тем выше уровень NO_{exh}).

С учетом этих факторов возникла необходимость выявить группу пациентов с предельно высоким уровнем NO_{exh} (> 100 ppb).

К концу периода наблюдения уровень NO_{exh} значительно снизился в обеих группах, причем в группе пациентов, получавших ингаляции липосом, это снижение было статистически значимо более выражено, по сравнению с группой плацебо ($16,2 \pm 3,9$ vs $29,7 \pm 9,3$; $p = 0,02$), что подтверждает противовоспалительный эффект методики. Стоит отметить, что после проведенного курса терапии разброс данных относительного среднего значения значительно уменьшился, и более всего – в основной группе. Помимо этого, у пациентов с уровнем $\text{NO}_{\text{exh}} > 100$ ppb наблюдалось наиболее выраженное снижение данного показателя (в 4–4,5 раза), в то время как у пациентов со значениями NO_{exh} , близкими к среднему, снижение было не столь значительным (в 2–2,5 ра-

Таблица 1
Динамика основных маркеров воспаления в группах больных БА, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно

Показатель	Липосомы		Плацебо	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Уровень NO в КВВ, ppb	55,4 ± 42,7	16,2 ± 3,9	47,3 ± 28,5	29,7 ± 9,3
$\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ, мкмоль/л	18,1 ± 2,7	10,2 ± 3,3	17,5 ± 1,8	14,7 ± 3,4
$\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови, мкмоль/л	68,9 ± 7,3	57,2 ± 4,0	67,5 ± 8,5	64,9 ± 9,1
АОА плазмы крови, отн. ед.	1,95 ± 0,45	3,31 ± 0,63	2,03 ± 0,51	2,24 ± 0,33

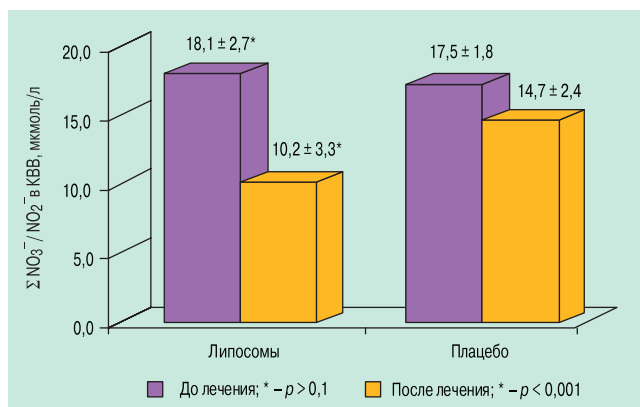


Рис. 2. Динамика концентрации $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

за). Количество пациентов с исходно высоким уровнем NO_{exh} было примерно одинаковым в основной и контрольной группах ($n = 17$ и $n = 16$ соответственно).

Таким образом, можно сделать вывод, что выделяемый оксид азота является весьма лабильным показателем степени воспаления в респираторном тракте. Несмотря на кажущуюся простоту измерения, при определении его уровня возможны ошибки, а имеющийся значительный разброс данных указывает на вариабельность концентрации NO_{exh} у конкретных пациентов.

В связи с этим в настоящем исследовании было проведено изучение стабильных метаболитов оксида азота в КВВ для оценки эффективности проводимой терапии при обострении БА. Оценивалась $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ — интегральный показатель синтеза оксида азота в респираторном тракте, использование которого в качестве маркера активности воспалительного процесса при БА представляется наиболее предпочтительным.

При поступлении в стационар $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ была достоверно выше у пациентов обеих групп в сравнении с общепринятой нормой (до 5 мкмоль/л). В основной группе этот показатель составил $18,1 \pm 2,7$ мкмоль/л, в контрольной — $17,5 \pm 1,8$ мкмоль/л ($p > 0,1$; рис. 2).

При заборе материала использовался специальный загубник, чтобы предотвратить попадание слюны в КВВ. Помимо этого, для контроля содержания слюны в КВВ определяли уровень амилазы в образце, и при превышении порогового значения в 500 ед./л КВВ собирали повторно. Указанные измерения проводились, чтобы избежать ложноположительного результата (повышенной концентрации $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$).

К концу лечебного периода произошло выраженное снижение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в группе больных, получавших ингаляции липосом, в то время как при применении плацебо этот показатель уменьшился незначительно ($10,2 \pm 3,3$ мкмоль/л vs $14,7 \pm 3,4$ мкмоль/л; $p < 0,001$; рис. 2). Полученные результаты указывают на выраженное подавление оксидативного стресса при применении препарата ингаля-

ции липосом по сравнению с плацебо при терапии обострения БА.

Для оценки взаимосвязи между уровнем NO_{exh} и $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ был проведен корреляционный анализ их зависимости в группе пациентов, получавших ингаляции липосом. Была выявлена умеренная положительная корреляция ($r = 0,45$; $p = 0,0004$; рис. 3).

Такой результат (т. е. отсутствие сильной прямой взаимосвязи между 2 указанными признаками) может быть обусловлен, в первую очередь, особенностями исследуемой выборки: у подавляющего большинства пациентов степень обострения БА была средней, близкой к тяжелой. При этом характер воспалительного ответа был безусловно более выраженным, чем, например, у амбулаторных пациентов с обострением БА средней степени, близкой к легкой.

Отсутствие сильной корреляции между NO_{exh} и $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ может быть также связано и с модификацией воспалительного ответа в респираторном тракте при указанных степенях тяжести обострения БА среднетяжелого течения, при котором меняется характер окислительного метаболизма. Зависимость при этом теряет линейный характер.

Несмотря на то, что распределение признаков в группе было близким к нормальному, был подсчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), значение которого составило 0,44 ($p = 0,00057$), что свидетельствует лишь о меньшей чувствительности этого параметра, по сравнению с коэффициентом линейной корреляции, и подтверждает предположение об отсутствии значимой корреляции между изучаемыми показателями.

В целях комплексной оценки антиоксидантного статуса организма в настоящем исследовании была проведена оценка $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови и уровня антиоксидантной активности плазмы крови. Несмотря на то, что липосомы применялись ингаляционно и наибольший эффект был ожидаем

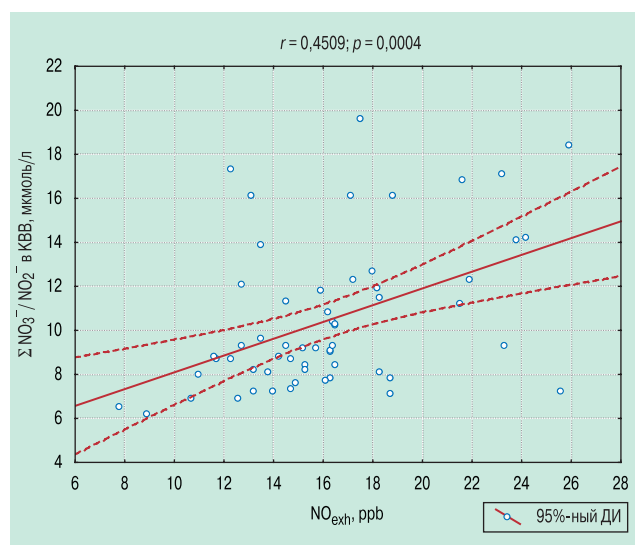


Рис. 3. График зависимости между уровнем оксида азота и $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ после окончания периода лечения в группе больных, получавших ингаляции липосом

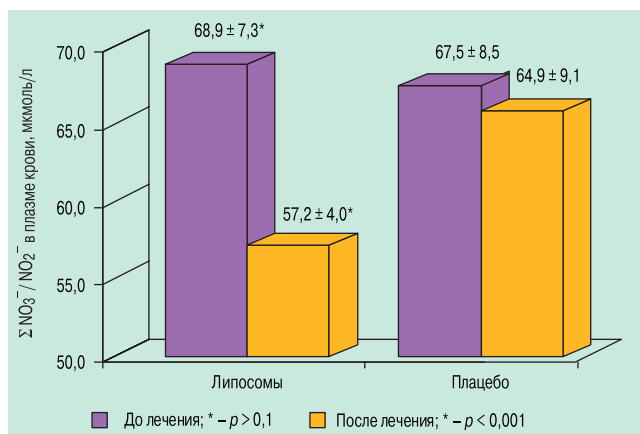


Рис. 4. Динамика $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

в месте введения, нельзя было исключить то обстоятельство, что подавление активности АФК и ПОЛ в респираторном тракте отразится на антиоксидантной системе организма в целом.

Согласно данным проведенных ранее исследований [11, 12], при обострении БА наблюдается гиперпродукция свободных радикалов в плазме крови и, соответственно, снижение ее АОА.

Уровень $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови был выбран как маркер атопического воспаления для последующего сравнения с уровнем $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в КВВ.

Исходно у пациентов обеих групп значения данного показателя были повышены, составив $68,9 \pm 7,3$ мкмоль/л в основной группе и $67,5 \pm 8,5$ мкмоль/л ($p > 0,1$) — в контрольной (рис. 4).

По окончании периода лечения было зафиксировано статистически значимое снижение $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови у пациентов, получавших ингаляции липосом, по сравнению с контрольной группой ($57,2 \pm 4,0$ vs $64,9 \pm 9,1$; $p < 0,001$) (рис. 4). Несмотря на незначительную разницу по изучаемому показателю между 2 группами в абсолютных величинах (7,7 мкмоль/л), достоверность полученного разли-

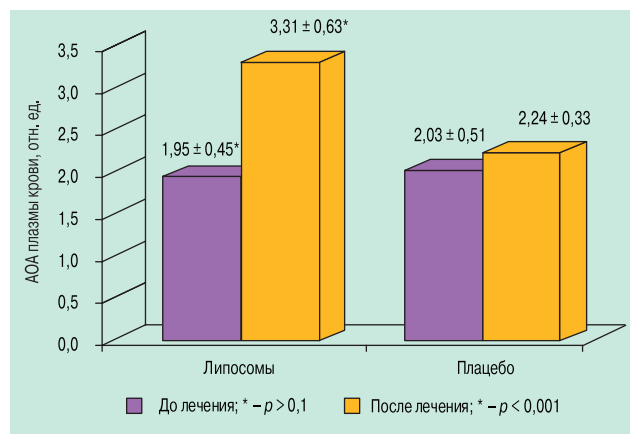


Рис. 6. Динамика АОА плазмы крови в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

чия довольно высока, что свидетельствует о значимом влиянии ингаляционного введения липосом на процессы воспаления и оксидативного стресса, сопровождающиеся генерацией активных форм азота в респираторном тракте.

Снижение концентрации радикалов в респираторном тракте сопровождается уменьшением их содержания также и в плазме крови. Полученные результаты могут быть связаны с репаративным действием фосфолипидов на мембраны поврежденных воспалением клеток и восстановлением морфофункциональной активности последних.

Таким образом, в ходе настоящего исследования были получены статистически значимые данные о снижении уровня $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ как в КВВ, так и в крови при использовании ингаляционного введения липосомальных препаратов в комплексной терапии обострения БА в сравнении с плацебо. В связи с этим представлялось чрезвычайно важным оценить корреляционную взаимосвязь между этими 2 показателями.

Была выявлена сильная положительная корреляция между $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в КВВ и в крови ($r = 0,73$;

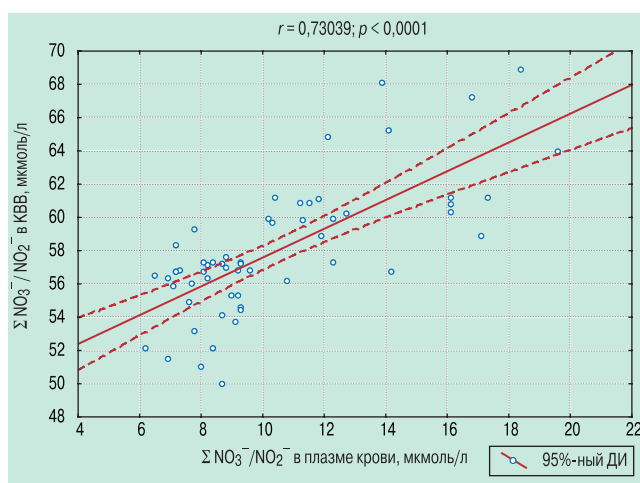


Рис. 5. График зависимости между $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в КВВ и в крови после окончания периода лечения в группе больных, получавших ингаляции липосом

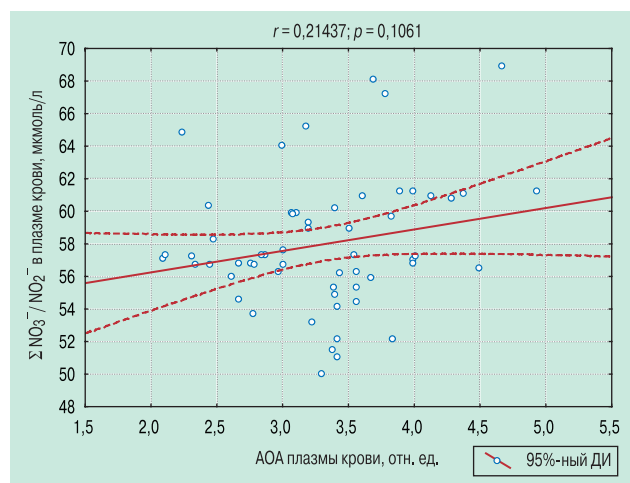


Рис. 7. График зависимости $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови и АОА плазмы крови после окончания периода лечения в группе больных, получавших ингаляции липосом

$p < 0,0001$; рис. 5). Такая взаимосвязь может служить признаком того, что ингаляционное введение липосом оказывает не только местное противовоспалительное действие, но и влияет на процессы оксидативного стресса на уровне организма в целом.

Еще одним показателем, изученным в данном исследовании и характеризующим антиоксидантный статус организма, была АОА плазмы крови. Она оценивалась по уровню МДА в модельной системе, который считается интегральным показателем, отражающим уровень процессов ПОЛ в организме.

У всех обследованных пациентов при поступлении в стационар регистрировалось выраженное снижение АОА плазмы крови. В основной группе этот показатель составил $1,95 \pm 0,45$ отн. ед., в контрольной — $2,03 \pm 0,51$ отн. ед. ($p > 0,1$; рис. 6).

После курса проведенной терапии было отмечено статистически значимое повышение АОА в группе больных, получавших фосфатидилхолин, по сравнению с плацебо ($3,31 \pm 0,63$ отн. ед. vs $2,24 \pm 0,33$ отн. ед.; $p < 0,001$), хотя он и оставался более низким, чем в норме (рис. 6).

Чтобы оценить, насколько уменьшение продукции нитратов / нитритов, отмеченное выше, повышает уровень АОА, был проведен анализ корреляционной зависимости между этими показателями (рис. 7). Между этим показателями в плазме крови не было выявлено статистически значимой корреляционной связи ($r = 0,21$; $p > 0,1$). Полученные результаты указывают, что вклад $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в динамику уровня АОА плазмы чрезвычайно низок, и повышение последнего обусловлено действием липосомальных препаратов на какие-либо иные механизмы формирования уровня АОА плазмы крови.

Заключение

Таким образом, ингаляционное введение липосомальных препаратов в дополнение к традиционной терапии обострения БА приводит к статистически значимому снижению уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ и плазме крови и повышению уровня АОА плазмы крови, что позволяет рекомендовать использование ингаляционного введения липосомальных препаратов на основе фосфатидилхолина для применения в комплексной терапии обострения БА в большинстве лечебно-профилактических учреждений.

Литература

1. Bergamini C.M., Hunte C. Lipids in membrane protein structures. Biochim. Biophys. Acta 2004; 1666: 2–18.
2. Hanaski Y., Ogawa S., Fukui S. The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids. Free Radic. Biol. Med. 1994; 16 (6): 845–850.
3. Tampo Y. Studies on membrane factors in iron supported lipid peroxidation. Yakugaki Zasshi 2000; 120: 387–396.
4. Вознесенский Н.А. Роль исследования выдыхаемого оксида азота в пульмонологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
5. NHLBI / WHO Workshop report: Global strategy for asthma management and prevention 2002. www.ginasthma.com
6. Kharitonov S., Alving K., Barnes P.J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1683–1693.
7. Запруднова Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2002.
8. Horvath I., Donnely L., Kiss A. et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1042–1046.
9. Хараева З.Ф. Свободно-радикальный статус фагоцитов больных стафилококковой инфекцией: регуляция иммуноцитокинами и антиоксидантами: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М.; 2003.
10. Кутмин А.И., Марусин А.В. Антиоксидантная активность плазмы крови у лиц с разной дозой редкоизионизирующего хронического облучения. Бюл. экспер. биол. 1999; 127 (прил. 1): 34–37.
11. Болевич С. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М.; 1995.
12. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (3): 1693–1711.

Информация об авторах

Лисица Александр Валерьевич – к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: afox@mail.ru
 Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru
 Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64.
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64.

Поступила 28.07.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-085.032.23

Эффективность стратегий достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ

1 – ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, Московский тракт, 2;

2 – Ханты-Мансийский государственный медицинский институт: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Розина, 73;

3 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

E.S.Kulikov, L.M.Ogorodova, A.S.Belevsky, F.I.Petrovsky, A.G.Chuchalin

Efficacy of various strategies to achieve and maintain asthma control in real clinical practice: results of multicenter study STRELA-AST

Summary

The purpose of this study was to compare the efficiency of various strategies of achieving asthma control from the point of control maintenance in patients with persistent asthma in real clinical practice using ACT™-test. Multicentre prospective observational study was conducted in 19 centers of Russia with a unique protocol. Statistical analysis of efficiency used data obtained from 543 patients and a software package Statistica version 6.0. In the real clinical practice, use of combination therapy with increasing dose (group A) or a stable dose (B) allowed achievement the control in most of the patients within first 12 weeks of the therapy. During the following 12 weeks number of well-controlled patients in the groups A and B did not reduce. Treatment reduction was associated with decrease in the number of well-controlled patients and increased probability of loss of the control.

Key words: bronchial asthma, combination therapy, clinical practice.

Резюме

Целью исследования стало сравнение эффективности различных стратегий достижения контроля с позиции его поддержания у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики с помощью теста по контролю над астмой (ACT™). Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование было проведено в 19 центрах России по единому протоколу. Статистический анализ эффективности выполнен для данных, полученных от 543 пациентов. Для статистической обработки результатов использован пакет программ Statistica 6.0. В условиях реальной клинической практики применение комбинированной терапии с нарастанием дозы (группа А) или в стабильном объеме (В) обеспечивает достижение контроля у большинства пациентов уже в первые 12 нед. терапии. В течение следующих 12 нед. наблюдения после достижения контроля доля контролируемых пациентов в группах А и В не сокращалась. Снижение объема терапии ассоциировано с уменьшением доли контролируемых пациентов и кратным увеличением вероятности потери контроля.

Ключевые слова: бронхиальная астма, комбинированная терапия, реальная клиническая практика.

В соответствии с положениями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА) — GINA пересмотра 2006 г. — целью терапии является не только достижение, но и поддержание клинического контроля над заболеванием [1]. Несмотря на изменение формулировки целей лечения, значительный прогресс в области клинической фармакологии, широкое внедрение в практику документов, регламентирующих лечение и профилактику БА, в период с 1999 по 2007 гг. распространенность контроля в популяции существенно не изменилась и сегодня составляет в среднем не более 20–30 % [2–5].

Многие исследования продемонстрировали, что у большинства пациентов контроль может быть достигнут при различных режимах терапии, при этом в дальнейшем возможно длительное время поддерживать его при сохранении объема лечения [6–9]. Эти положения нашли подтверждение при дополнительном анализе исследования GOAL [9, 10]. Однако,

располагая данными контролируемых исследований, сегодня нельзя с достаточной определенностью ответить на вопрос, какой фармакотерапевтический режим будет оптимален не только для достижения, но и поддержания контроля БА в условиях реальной клинической практики.

Для сравнения эффективности различных стратегий терапии БА в условиях реальной клинической практики в 2007–2008 гг. было спланировано и проведено многоцентровое обсервационное исследование СТРЕЛА-АСТ (Стремление к контролю астмы в реальной клинической практике — АСТ), в котором в качестве независимого инструмента оценки контроля использовался тест ACT™. И хотя оценка эффективности различных режимов терапии с позиции достижения контроля не входила в цели и задачи данного исследования, проспективный наблюдательный дизайн, достаточная продолжительность периода наблюдения, 3-месячные интервалы между

визитами позволили использовать полученные данные для дополнительного статистического анализа.

Материалы и методы

Проект СТРЕЛА-АСТ выполнен в дизайне многоцентрового проспективного наблюдательного исследования с продолжительностью периода наблюдения 24 нед. Он осуществлялся в 19 центрах России (Санкт-Петербурге, Москве, Краснодаре, Иркутске, Смоленске, Ростове-на-Дону, Томске, Екатеринбурге, Барнауле, Казани, Ярославле, Новосибирске, Красноярске, Нижнем Новгороде, Саратове). В каждом из центров для участия были набраны по 35 пациентов.

Необходимо подчеркнуть, что исследование носило обсервационный характер, и режим и объем базисной противовоспалительной терапии изменялись по усмотрению лечащего врача пациента в общей медицинской сети, вмешательство исследователя не предусматривалось.

Отбор участников исследования проведен согласно следующим критериям включения:

- лица мужского или женского пола в возрасте ≥ 12 лет и ≤ 60 лет;
 - объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) $> 60\%$ долж., установленный в рамках проведения спирометрии в течение 7 дней до включения в исследование, а также отсутствие в амбулаторной карте и другой медицинской документации зарегистрированного снижения ОФВ₁ до значения $\leq 60\%$ в течение 12 мес. до включения в исследование;
 - документально подтвержденный клинический диагноз персистирующей БА длительностью как минимум 6 мес. на момент исследования;
 - терапия комбинированным препаратом салметерол / флутиказон в течение не менее 4 нед. на момент включения;
 - уровень контроля БА, согласно опроснику АСТ, 10–19 баллов на момент включения;
 - получение от пациента письменного информированного согласия до участия в исследовании.
- Критериями исключения считались:
- тяжелое обострение БА на момент включения;
 - использование максимальной лицензированной дозы салметерола / флутиказона — 100 / 1 000 мкг в сутки;

- использование препаратов, эффект которых может повлиять на эффективность терапии БА (β -блокаторов, ингибиторов аденозин-превращающего фермента, нестероидных противовоспалительных препаратов и т. п., по мнению врача-исследователя);
- известные клинические / лабораторные / анамнестические данные о наличии значимого (по мнению врача-исследователя) сопутствующего заболевания, которое могло повлиять на интерпретацию результатов;
- беременность или период кормления грудью;
- длительная (с общей продолжительностью всех эпизодов не менее 1 мес.) терапия системными глюкокортикостероидами (сГКС) в любой дозе в течение 6 мес. перед включением и в любое время в течение исследования;
- отказ пациента от участия в исследовании (включая отказ от заполнения опросника АСТ).

В рамках исследования были спланированы 3 визита с интервалом в 12 нед. (рис. 1).

В течение всего периода наблюдения регистрировались следующие данные: показатель АСТ в баллах на каждом визите; ОФВ₁ на 1-м визите (проведение спирометрии на 2-м и 3-м визитах не являлось обязательным); изменение терапии на одном из визитов или в период между ними; количество обострений, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации за последние 12 нед.; количество обращений за неотложной помощью за последние 12 нед.; количество нежелательных явлений в период между визитами.

Апостериорно по окончании периода наблюдения пациенты были распределены в группы сравнения:

- группа А — ступенчатое увеличение объема терапии комбинированным препаратом салметерол / флутиказон;
- группа В — длительная терапия комбинированным препаратом салметерол / флутиказон в стабильной дозе;
- группа С — исходная терапия комбинированным препаратом салметерол / флутиказон с последующим снижением дозы и / или переходом на любой другой вариант лечения.

В качестве инструмента оценки контроля использовали валидизированный вопросник АСТ

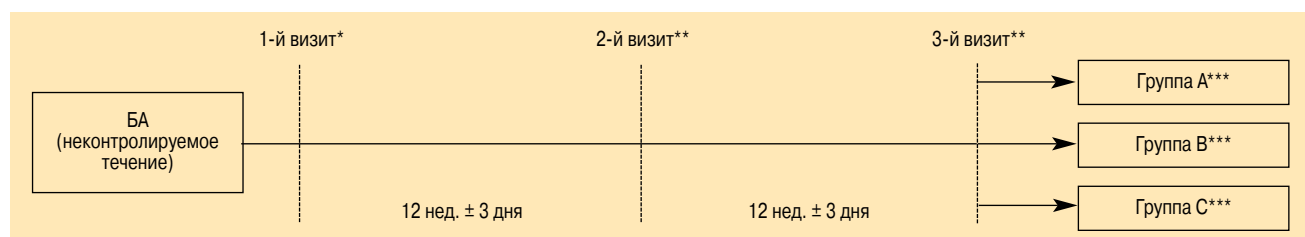


Рис. 1. Схема исследования

* — 1-й визит: оценка соответствия критериям включения / исключения, подписание информированного согласия, демографические данные, продолжительность заболевания, сопутствующая патология, сопутствующая терапия, терапия БА, оценка текущего состояния пациента, уровень контроля БА по данным опросника АСТ, спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; ** — 2-й и 3-й визиты: регистрация изменений сопутствующей патологии и терапии, изменения терапии БА, уровень контроля БА по данным опросника АСТ, количество и тяжесть обострений за предшествующие 12 нед., количество обращений за неотложной помощью за предшествующие 12 нед., нежелательные явления за предшествующие 12 нед., спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; *** — апостериорная стратификация в группы сравнения на основе изменений характера и объема фармакотерапии БА в течение периода наблюдения.

(*Asthma Control Test* — Тест по контролю над астмой), который имеет сертифицированную языковую адаптацию, прост и удобен и отличается высокой чувствительностью к изменению клинико-функциональных характеристик течения болезни [11–13]. При описании результаты АСТ-теста интерпретировали следующим образом:

- < 20 баллов — неконтролируемое течение;
- 20–24 балла — хороший контроль;
- 25 баллов — полный контроль;
- 20–25 баллов — контролируемое течение БА.

В данной публикации анализ эффективности описан на популяции РР (*per-protocol*), в которую вошли 543 пациента, завершивших исследование по протоколу и не имевших серьезных его нарушений.

Описываемые данные получены в ходе дополнительного анализа, в рамках запланированных параметров эффективности.

Для статистической обработки результатов исследования применяли пакет программ *Statistica for Windows 6.0*. При сравнении частот качественных признаков использовали критерий χ^2 , для оценки различия средних в попарно не связанных выборках — U-критерий Манна–Уитни. Вероятности исходов исследовали посредством программы *Statcalc 6*.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные — в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — ошибка среднего. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика сравниваемых групп

Статистический анализ проведен для данных, полученных от 543 пациентов, средний возраст которых составил $38,0 \pm 0,7$ года.

По данным вопросника АСТ, в целом в популяции на момент включения уровень контроля составил $15,5 \pm 0,1$ балла, что соответствует его отсутствию. Исходно пациенты получали комбинированную терапию препаратом сальметерол / флутиказон в среднем объеме $372,1 \pm 6,4$ мкг в сутки по флутиказона пропионату. На фоне текущего режима и объема базисной противовоспалительной терапии в данной популяции среднее значение ОФВ₁ составило $85,1 \pm 0,8$ %.

Среди пациентов данной популяции преобладали женщины (65,3 %; $p < 0,00001$). При этом они были достоверно старше мужчин, на момент включения имели более низкий уровень контроля БА по АСТ и исходно получали достоверно более высокую дозу комбинированного препарата сальметерол / флутиказон.

Сформированные апостериорно группы статистически различались на момент включения (1-й визит) по возрасту, исходному уровню контроля БА, начальной дозе препарата базисной терапии и показателям функции внешнего дыхания (ФВД), как показано в табл. 1. Так, больные группы А были достоверно старше в сравнении с пациентами других групп, имели более низкий контроль БА и более низкие показатели ФВД. Также они получали достоверно

Таблица 1
Сравнительная клиническая характеристика групп

Показатель	Группы сравнения		
	А (n = 285)	В (n = 193)	С (n = 65)
Возраст, лет	$42,2 \pm 0,8$	$34,5 \pm 1,2^*$	$30,5 \pm 2,1^*$
АСТ-тест, баллы	$14,7 \pm 0,2$	$16,4 \pm 0,2^*$	$16,9 \pm 0,3^*$
Доза препарата сальметерол / флутиказон, мкг в сутки по флутиказона пропионату	$342,1 \pm 8,7$	$421,2 \pm 10,1^*$	$357,3 \pm 18,4^{**}$
ОФВ ₁ , %	$81,6 \pm 0,9$	$88,8 \pm 1,4^*$	$89,5 \pm 2,7^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой А; ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой В.

но меньшую дозу комбинированного препарата базисной противовоспалительной терапии в сравнении с группой В.

Сформированные группы были неоднородны и по гендерному признаку. Так, в группе А достоверно преобладали женщины, по сравнению с другими группами.

Результаты

Оценка числа пациентов, достигших контроля БА, и вероятность достижения контроля через 12 нед. наблюдения

В соответствии с критериями отбора на момент включения (1-й визит) в сравниваемых группах у всех пациентов течение БА было неконтролируемым (< 20 баллов), согласно данным вопросника АСТ. Через 3 мес. наблюдения (ко 2-му визиту) критериев контроля (20–25 баллов) достигли 288 пациентов, т. е. > 50 % популяции.

При сравнительном анализе по факту достижения контроля БА установлено, что по окончании 12-недельного периода наблюдения (на момент 2-го визита) в группе А критериям контролируемого течения соответствовали 50,0 % пациентов, в группе В — 37,2 % и в группе С — 12,8 % (рис. 2). При этом доли пациентов, достигших контроля БА, статистически достоверно различались между собой.

Анализ вероятности достижения критериев контроля БА к окончанию 12-недельного периода наблюдения (ко 2-му визиту) показал, что пациенты группы ступенчатого увеличения объема терапии и группы стабильного дозирования равновероятно

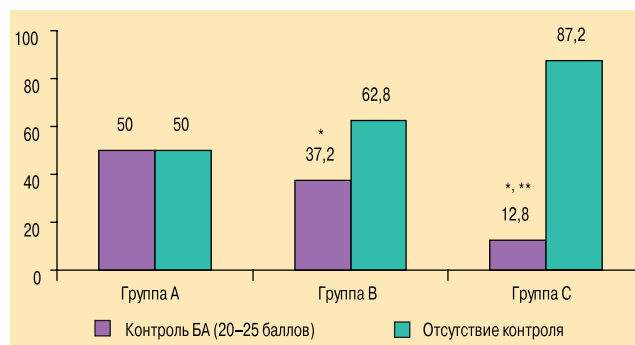


Рис. 2. Пациенты, достигшие критериев контроля БА (20–25 баллов) на момент 2-го визита

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой А; ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой В.

достигали контроля (отношение шансов (ОШ) — 1,35; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,99–1,83). Однако принадлежность пациента к группе А увеличивала вероятность достижения критериев контроля более чем в 3,5 раза, в сравнении с группой С (ОШ — 3,89; 95%-ный ДИ — 2,57–5,90). При этом режим комбинированной терапии в стабильной дозе также показал свое превосходство над режимом снижения объема лечения (ОШ — 2,89; 95%-ный ДИ — 1,89–4,44).

Оценка числа пациентов, достигших контроля БА, и вероятность достижения контроля через 24 нед. наблюдения при условии контроля на момент 2-го визита

С учетом достижения контроля БА на момент 2-го визита по окончании периода наблюдения к 3-му визиту в группе А критериям контролируемого течения соответствовали 50,2 % пациентов, в группе В — 39,2 %, в группе С — 10,6 % (рис. 3). При этом статистические различия между группами были достоверны.

Таким образом, через 12 нед. наблюдения к моменту 2-го визита в группе А зарегистрирована наибольшая доля пациентов, в сравнении с группами В и С. Режим стабильного длительного дозирования также показал свое превосходство по показателю доли больных, достигших критериев контролируемого течения БА. Аналогичная сравнительная эффективность режимов по данному показателю была зарегистрирована и на момент 3-го визита при условии достижения контроля ко 2-му визиту. При этом в течение 3 мес. наблюдения после 2-го визита в группе ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии доля контролируемых пациентов была наибольшей и оставалась стабильной. В группе стабиль-

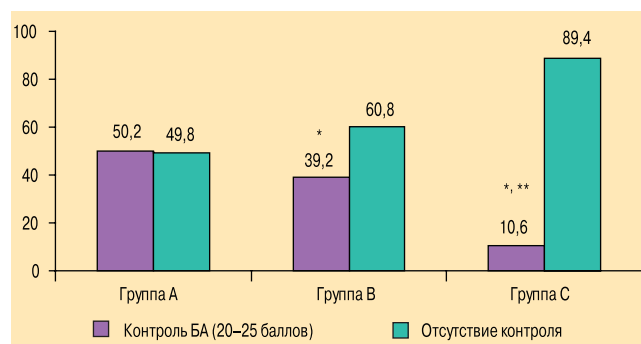


Рис. 3. Пациенты, достигшие критериев контроля БА (20–25 баллов) на момент 3-го визита, среди больных, у которых был зарегистрирован контроль на 2-м визите

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой А; ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой В.

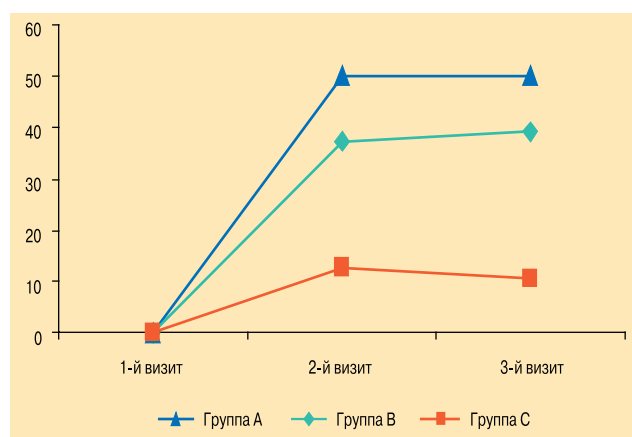


Рис. 4. Динамика числа пациентов, достигших критериев контроля БА на момент 2-го и 3-го визитов

ного дозирования регистрировался постоянный рост числа больных, достигших критериев контроля. А в группе снижения объема комбинированной терапии либо перехода на другой вариант лечения доля контролируемых пациентов в периоде между 2-м и 3-м визитами прогрессивно снижалась (рис. 4).

При анализе вероятности контроля БА на момент 3-го визита (при условии достижения контроля ко 2-му визиту) установлено, что показателя 25 баллов по АСТ равновероятно достигали пациенты групп А и В (ОШ — 0,95; 95%-ный ДИ — 0,52–1,71), как показано в табл. 2. При этом тактика увеличения дозы комбинированной терапии и стабильного дозирования повышала вероятность полного контроля более чем в 3 раза в сравнении с группой С (ОШ — 3,18; 95%-ный ДИ — 1,44–7,17 и ОШ — 3,36; 95%-ный ДИ — 1,53–7,55 соответственно). Аналогичные результаты, представленные в табл. 2, получены по критериям хорошего контроля (20–24 балла) и контролируемого течения заболевания (20–25 баллов).

Оценка числа пациентов, утративших контроль, и вероятность потери контроля через 24 нед. наблюдения (на момент 3-го визита) при условии контроля БА на 2-м визите

Из 288 пациентов, достигших контроля в течение первых 3 мес. наблюдения, 263 (91,3 %) пациента сохранили либо улучшили контроль и только 23 (8,0 %) пациента утратили его.

В группе А снижение показателя АСТ ниже уровня контролируемого течения (< 20 баллов) регистрировалось в 7,7 % случаев, в то время как в группе стабильного В — лишь 2,8 % (рис. 5). Однако достоверные различия по долям пациентов, утративших

Таблица 2

Оценка вероятности достижения контроля к окончанию периода наблюдения на момент 3-го визита среди пациентов, у которых был зарегистрирован контроль на 2-м визите

Группы	Полный контроль (n = 83)	Хороший контроль (n = 180)	Контроль (n = 263)
А	35	97	132
В	37	66	103
С	11	17	28
А vs В	ОШ — 0,95; 95%-ный ДИ — 0,52–1,71	ОШ — 1,47; 95%-ный ДИ — 0,99–2,18	ОШ — 1,28; 95%-ный ДИ — 0,93–1,77
А vs С	ОШ — 3,18; 95%-ный ДИ — 1,44–7,17	ОШ — 5,71; 95%-ный ДИ — 3,18–10,35	ОШ — 4,71; 95%-ный ДИ — 2,97–7,52
В vs С	ОШ — 3,36; 95%-ный ДИ — 1,53–7,55	ОШ — 3,88; 95%-ный ДИ — 2,12–7,17	ОШ — 3,68; 95%-ный ДИ — 2,29–5,93

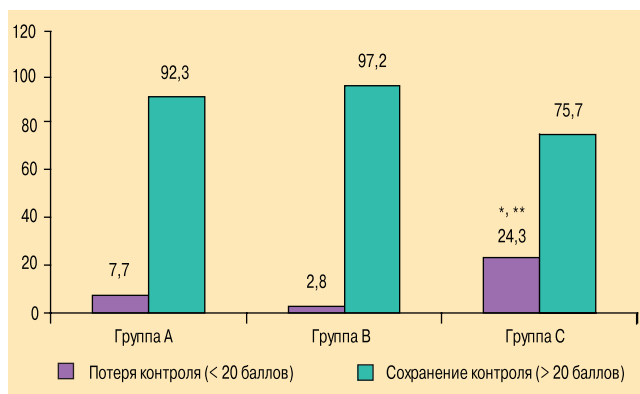


Рис. 5. Пациенты, утратившие контроль БА (< 20 баллов) на момент 3-го визита среди больных, у которых был зарегистрирован контроль на 2-м визите

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой А; ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой В.

контроль БА, между данными группами отсутствовали. Также при интерпретации этих данных необходимо напомнить, что для пациентов группы А были характерны исходно более худшие характеристики течения БА.

Достоверно наибольшая доля пациентов, утративших контроль заболевания, была зарегистрирована в группе С. Из числа пациентов, распределенных в группу С и достигших критериев контроля ко 2-му визиту, уже через 12 нед. наблюдения (к 3-му визиту) снижение показателя, отражающего уровень контроля, регистрировалось у каждого 4-го пациента (рис. 5). Данный результат получен, несмотря на то, что исходно группа С характеризовалась достоверно лучшими показателями контроля (высоким баллом АСТ), меньшим возрастом и более высокими показателями ФВД.

Было установлено, что пациенты, распределенные в группы А и В, через 12 нед. с момента достижения контроля имели одинаковую вероятность утратить его (ОШ — 0,35; 95%-ный ДИ — 0,08–1,40). Вероятность потери контроля через 12 нед. в группе С увеличивалась в 4 раза в сравнении с группой А (ОШ — 3,86; 95%-ный ДИ — 1,32–11,26) и в 11 раз — в сравнении с группой В (ОШ — 11,04; 95%-ный ДИ — 2,50–55,62).

Обсуждение

Дополнительный статистический анализ данных обсервационного исследования СТРЕЛА-АСТ был проведен с целью получить данные, которые позволили бы ответить на вопрос о том, какая стратегия терапии наиболее оптимальна с позиции поддержания контроля в условиях реальной клинической практики.

Было показано, что уже к окончанию 12-недельного периода наблюдения достижение критериев контроля регистрировалось у 50 % пациентов изучаемой популяции. Режим стабильного увеличения объема комбинированной противовоспалительной терапии обеспечивает контроль БА к окончанию 12 нед. у наибольшей доли пациентов (50 %), в сравнении с группами В и С (37,2 % и 12,8 % соответ-

ственно). При этом доли пациентов, достигших контроля, статистически достоверно различались между собой.

В течение следующих 12 нед. наблюдения уменьшение доли контролируемых пациентов зарегистрировано только в группе С, в то время как в группах А и В этого не произошло. В Группе А не установлено значительного прироста доли пациентов с контролируемым течением БА, что свидетельствует о быстром достижении контроля уже в первые 12 нед. лечения.

Результаты данного исследования убедительно демонстрируют, что снижение объема терапии уже через 12 нед. сопряжено с потерей контроля БА у каждого 4-го пациента.

Вероятность потери контроля у пациентов группы С увеличивалась в 4 раза, в сравнении с группой А и в 11 раз — в сравнении с группой В.

Таким образом, дополнительный анализ данных исследования СТРЕЛА-АСТ показал, что в условиях реальной клинической практики снижение объема терапии ассоциировано с уменьшением доли контролируемых пациентов и кратным увеличением вероятности потери контроля. А применение комбинированной терапии с нарастанием дозы или в стабильном объеме обеспечивает достижение контроля у большинства пациентов уже в первые 12 нед. терапии.

Использование независимого инструмента оценки контроля БА (АСТ-теста) позволило минимизировать субъективный компонент самооценки текущего состояния пациента и получить объективную оценку уровня контроля. На основании успешного применения данного инструмента в условиях реальной клинической практики можно рекомендовать его для широкого использования в рутинной практике, т. к. он обладает высоким уровнем чувствительности.

При обсуждении результатов необходимо еще раз обратить внимание на особые условия исследования, которые сообщают несомненную ценность полученным данным. Обсервационные исследования позволяют изучить множество вопросов, особенно таких, оценивать которые в контролируемых клинических исследованиях невозможно (в т. ч. условия реальной практики). Так, например, данный проект продемонстрировал, что в условиях реальной клинической практики не соблюдаются рекомендации документов, регламентирующих лечение БА, и снижение объема терапии происходит без достижения контроля болезни (факт наличия пациентов, соответствующих критериям включения в группу С).

Заключение

Учитывая обсервационный характер протокола, исследователь лишь фиксировал изменения характера и объема фармакотерапии, который пересматривался врачом в общей лечебной сети. В наблюдательном периоде отсутствовал контроль комплаентности, не проводилась оценка адекватности техники ингаляции

систем доставки, не проводилась оценка адекватности терапии сопутствующих состояний, не учитывался фактор курения и т. д. Однако именно наблюдательный характер исследования придает несомненную значимость полученным результатам. Оценка эффективности терапии в условиях реальной клинической практики складывается из взаимодействия многих факторов, результатов специфических и неспецифических влияний, а также анализа спонтанного течения болезни. Получение таких данных в представленной наблюдательной модели свидетельствует о том, что основной вклад в менеджмент лечения БА принадлежит регулярной базисной противовоспалительной терапии.

Данное исследование и статья поддержаны компанией "ГлаксоСмитКляйн".

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2007.
2. Asthma Insights and Reality in Eastern Europe – AIRCEE. www.asthmaineurope.co.uk
3. Asthma in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary. www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm
4. Lai C.K.W., de Guia T.S., Kim Y.-Y. et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: The asthma insights and reality in Asia-Pacific Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (2): 263–268.
5. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M. et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J.* 2008; 31 (2): 320–325.
6. Boonsawat W., Goryachkina L., Jacques L. et al. Combined salmeterol / fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone in mild asthma: a placebo-controlled comparison. *Clin. Drug Investig.* 2008; 28 (2): 101–111.
7. Woodcock A.A., Bagdonas A., Boonsawat W. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol / fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim. Care Respir. J.* 2007; 16 (3): 155–161.
8. Lundbäck B., Rönmark E., Lindberg A. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2006; 100 (1): 2–10.
9. Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) web-site. www.asthmagoal.com
10. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844.
11. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 59–65.
12. Schatz M., Li J.T., Sorkness C.A. et al. Responsiveness of the Asthma Control Test (ACT™) to changes in specialist's ratings of asthma control and FEV1. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A319.
13. Черняк А.В. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. *Мед. науч. и учеб.-метод. журн.* 2001; 5: 121–146.

Информация об авторах

Куликов Евгений Сергеевич – очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ; e-mail: kulikov_es@mail.ru
 Огородова Людмила Михайловна – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по научной работе и последипломной подготовке СибГМУ; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru
 Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., проф., зав. лабораторией реабилитации и исследования качества жизни ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 965-09-27
 Петровский Федор Игоревич – д. м. н., проф. кафедры клинической аллергологии и иммунологии с курсом клинической фармакологии, ректор Ханты-Мансийского государственного медицинского института; тел.: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor_petrovsky@mail.ru
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 19.02.10
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-07

А.Ф.Шепеленко

Внебольничная пневмония, сочетанная с кардиальной патологией: особенности клиники, диагностики и лечения

Клинический госпиталь МСЧ ГУВД по г. Москве: 125299, Москва, ул. Новая Ипатьевка, 4;

кафедра военно-полевой терапии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова: 105094, Москва, Госпитальная пл., 3

A.F.Shepelenko

Community-acquired pneumonia in patients with cardiovascular pathology: peculiarities of clinical course, diagnosis and treatment

Summary

This article presents results of research on clinical course, diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with cardiovascular pathology in item of interrelation of these diseases and in order to optimize diagnostic and therapeutic approach in hospital settings. Improvement in the initial diagnostic algorithm for such inpatients could facilitate detection of co-existing cardiac disease followed by timely appropriate correction of treatment, shorten in-hospital stay and improve the cost-effectiveness of therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, cardiac disease, antibacterial therapy, early diagnosis.

Резюме

В статье представлены результаты изучения особенностей клинического течения, диагностики и лечения внебольничной пневмонии (ВП) с учетом взаимовлияния сочетанной патологии легочной и сердечно-сосудистой систем в интересах оптимизации лечебно-диагностического обеспечения данной категории больных в условиях пульмонологического стационара многопрофильного лечебного учреждения. Модификация обследования больных ВП в начальном периоде их пребывания в пульмонологическом стационаре повышает выявление сочетанной кардиальной патологии, позволяет произвести раннюю обоснованную коррекцию комплексной терапии, сократить сроки стационарного лечения без ущерба для качества помощи и повысить экономическую эффективность лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сердечно-сосудистая патология, антибактериальная терапия, ранняя диагностика.

В Российской Федерации заболевания органов дыхания занимают 1-е место по частоте и распространенности [1, 2]. Среди них наибольшая доля (если исключить острые респираторные вирусные инфекции) приходится на внебольничную пневмонию (ВП) — > 60 % [3–5]. В настоящее время она представляет собой актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему; вопросам повышения медицинской результативности и экономической эффективности лечения больных ВП в последние годы уделяется большое внимание [6–9].

Среди висцеральных осложнений ВП особенно выделяются поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [6, 10–12]. По мнению многих исследователей [10–13], дисфункция ССС зачастую является спутником ВП и развивается с первых часов; при этом нарушения кровообращения нередко определяют прогноз и исход основного заболевания. Данные изменения многообразны и зависят от тяжести ВП, возраста пациентов, преморбидного фона. В связи с тем, что количество случаев сердечно-сосудистой патологии, обнаруженных при аутопсии, значительно превышает ее прижизненное выявление, проблема ранней диагностики кардиальных нарушений и факторов риска их развития у больных ВП по-прежнему остается актуальным вопросом клинической медицины [10, 11, 12].

Цель настоящего исследования — изучение частоты, синдромно-нозологической структуры, кли-

нико-патогенетической группировки заболеваний органов кровообращения у госпитализированных больных ВП, особенностей клинического течения, диагностики и лечения ВП, сочетанных с кардиальной патологией, оптимизация на этой основе диагностической и терапевтической тактики их ведения в условиях пульмонологического стационара крупного многопрофильного учреждения.

Материалы и методы

В пульмонологической клинике Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко (Москва) в течение 2 лет методом сплошной выборки были приглашены для участия в обследовании 158 больных ВП, сочетанной с разнообразными патологическими изменениями со стороны ССС. Возраст этих пациентов составил 17–89 лет (в среднем — $56,4 \pm 5,9$ года), все они вошли в основную группу наблюдения. Группа сравнения была сформирована из 148 больных ВП без кардиальной патологии в возрасте от 17 до 79 лет (средний возраст — $36,1 \pm 4,5$ года), отобранных аналогичным образом.

В работе применялся комплекс специальных клиничко-лабораторных и инструментальных методов: лучевое исследование органов грудной клетки (малодозовая цифровая рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковое исследование); оценка функции внешнего дыха-

ния (ФВД), гемореологии и микроциркуляции, уровня эндогенной интоксикации, гомеостатических изменений, морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (анализ данных электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), в отдельных случаях — сцинтиграфии миокарда). Указанные исследования выполнялись в динамике в остром периоде и в периоде разрешения ВП. Для референтной оценки результатов ряда специальных исследований их сравнивали с данными контрольной группы здоровых лиц.

Результаты

Изменения сердечно-сосудистой системы, патогенетически связанные с ВП, были обнаружены у 29,1 % обследованных основной группы; не имеющие патогенетической связи с пневмонией — у 87,3 %, в т. ч. с обострением на фоне ВП — у 27,8 %, а вне обострения — у 59,5 %. Наиболее частыми формами патологии ССС были гипертоническая болезнь, стенокардия напряжения, острый инфекционно-токсический миокардит (табл. 1). Наряду с этим у 57 пациентов основной группы (36,1 %) была диагностирована хроническая сердечная недостаточность различных функциональных классов (ФК).

В основной группе течение ВП было нетяжелым у 86,7 % больных, тяжелым — у 13,3 %. При этом общее состояние пациентов при поступлении оценивалось как удовлетворительное в 48,1 % случаев, средней тяжести — в 43,7 %, тяжелое — в 8,2 %. В сравнительной группе несколько иная картина. В то время как ВП в 89,9 % наблюдений была нетяжелого, в 10,1 % — тяжелого течения, общее состояние больных расценивалось как удовлетворительное

в 73,6 % ($p < 0,05$) случаев, средней тяжести — в 23,6 % ($p < 0,05$), тяжелое — лишь в 2,7 % ($p < 0,01$), что является косвенным свидетельством "долевого" участия сочетанной кардиоваскулярной патологии в формировании тяжести общего состояния у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Иными словами, наличие изолированного острого легочного воспаления, протекавшего в среднетяжелой и даже тяжелой форме, не всегда приводило к перенапряжению и срыву общих адаптационных возможностей организма, которые реализуются в развитии среднетяжелого и тяжелого состояния.

В основной выборке более значимыми были характеристики плотности и распространенности острого легочной инфильтрата. Так, сливная инфильтрация была в $> 1/2$ наблюдений основной группы (53,2 %) и лишь у 41,2 % пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). За пределы 1 легочного сегмента инфильтрация распространялась у 65,9 % больных при сочетании ВП с кардиальной патологией и лишь у 41,2 % обследованных с изолированной ВП ($p < 0,01$). Частота развития параневмонических плевральных осложнений в основной выборке была достоверно выше, нежели в группе сравнения: соответственно в 26,6 % vs 18,9 % наблюдений ($p < 0,05$).

В раннем периоде стационарного лечения неотложные клинические состояния регистрировались у 28,2 % больных основной группы. Были диагностированы синдромы, связанные как с тяжелым легочным воспалением (острая дыхательная недостаточность (ОДН) — 8,2 %, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — 12,0 %, инфекционно-токсический шок (ИТШ) — 7,0 % и обусловленная им острая почечная недостаточность — 3,8 %, сепсис — 1,3 %), так и с сочетанной кардиальной патологией (пароксизмы мерцания предсердий — 6,3 %, гипертонический криз — 3,8 %, прогрессирующая стенокардия — 2,5 %). В группе сравнения развитие urgentных состояний в целом отмечалось достоверно реже (в 10,1 % случаев, $p < 0,001$), и по своему патогенезу они полностью относились к синдромам, непосредственно сопряженным с ВП: ССВО — в 8,8 % наблюдений, ИТШ — в 5,4 %, ОДН — в 4,7 %, массивное кровохарканье — в 0,7 %. Как правило, больных с развитием указанных неотложных состояний лечили в отделениях реанимации и интенсивной терапии, и лишь после разрешения этих состояний пациенты переводились в пульмонологические отделения.

Исходы лечения больных ВП в сопоставляемых группах распределились следующим образом. Полное клинко-рентгенологическое выздоровление отмечалось в основной группе лишь у 54,4 % больных, в группе сравнения — у 89,9 %, выздоровление с остаточными изменениями — у 45,6 % и 10,1 % реконвалесцентов соответственно ($p < 0,001$). Чаше всего остаточные явления были связаны с формированием очагового пневмофиброза (у 28,5 % и 2,0 % больных сопоставляемых групп), плевральной адгезии (5,7 % и 2,0 %), а также с сохранением усиленного легочного рисунка и остаточного бронхита (15,2 %

Таблица 1
Синдромно-нозологическая структура сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы у госпитализированных больных ВП

Нозологические формы патологии органов кровообращения	Основная группа (n = 158)	
	n	%
Гипертоническая болезнь I стадии	20	12,7
Гипертоническая болезнь II стадии	75	47,5
Гипертоническая болезнь III стадии	6	3,8
Диффузный мелкоочаговый (атеросклеротический) кардиосклероз	68	43,0
Постинфарктный кардиосклероз	23	14,6
Постмиокардитический кардиосклероз	8	5,1
Стенокардия напряжения I ФК	7	4,4
Стенокардия напряжения II ФК	33	20,9
Стенокардия напряжения III ФК	4	2,5
Прогрессирующая стенокардия	4	2,5
Нейроциркуляторная астенія гипертонического типа	4	2,5
Пролапс митрального клапана	3	1,9
Мерцание предсердий	18	11,4
Трепетание предсердий	2	1,3
Острый инфекционно-токсический миокардит	21	13,3
Миокардиодистрофия	25	15,8

и 6,8 %). Средний срок лечения больных сравнимых групп в пульмонологическом стационаре составил $19,1 \pm 2,2$ и $15,5 \pm 1,9$ дня ($p < 0,05$).

Практически все основные симптомы, характеризующие субъективные и объективные клинические, а также лабораторные проявления синдрома эндогенной интоксикации — одного из наиболее ярких маркеров активности легочного воспаления — оказались более выраженными у больных с сочетанием ВП и патологии ССС. Как плазменный уровень среднемолекулярных пептидов (СМП), так и показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в остром периоде пневмонии достоверно преобладали у больных с сочетанной ВП. В исследованиях, выполненных в динамике, оба показателя равномерно снижались, однако концентрация СМП в плазме так и не достигала нормы (табл. 2, 3).

Рентгенологическая визуализация как верифицирующий метод наличия, массивности и плотности воспалительного легочного инфильтрата выявляла преобладание в основной выборке острого инфильтративного синдрома, что подтверждалось и различием в сроках разрешения легочной инфильтрации — $15,1 \pm 1,8$ дня vs $11,3 \pm 0,6$ дня ($p < 0,05$).

Как клинично-эндоскопические, так и функциональные проявления бронхитического синдрома были более выраженными при ВП изолированного течения. Что касается бронхообструктивного синдрома, то он явно преобладал в основной группе пациентов, средний возраст которых был выше, у 55 % из них имелась хроническая респираторная патология (хронический бронхит, ХОБЛ, бронхиальная астма), в $1/2$ случаев обострявшаяся на фоне ВП.

При анализе данных физикального исследования сердечно-сосудистой системы у больных с сочетанным и изолированным течением ВП достоверное преобладание частоты патологических изменений (расширения левой границы относительной сердечной тупости, глухости сердечных тонов, наличия шумов) в основной группе может быть объяснено как органами кардиальными осложнениями, так

и возрастными морфо-функциональными изменениями миокарда и фоновой патологией сердечно-сосудистой системы.

Нормальные результаты ЭКГ в основной выборке регистрировались лишь у каждого 5-го больного, в группе сравнения — в каждом 9-м случае. У пациентов с сочетанным течением ВП безусловно преобладали нарушения электрической активности и сердечного ритма; также гораздо чаще обнаруживались признаки гипертрофии левого желудочка (проявления гипертонической болезни), гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца, обусловленные вторичной легочной гипертензией вследствие хронической бронхообструктивной патологии. Нарушения электрической проводимости, в частности атрио-вентрикулярные блокады, также выявлялись при ЭКГ у пациентов с ВП и сочетанной патологией ССС.

Все основные параметры ЭхоКГ в основной группе, в т. ч. интегральный показатель фракции изгнания левого желудочка, отражающий наличие и степень систолической дисфункции сердца, формально находились в пределах нормальных величин, но существенно отставали от аналогичного показателя у пациентов с изолированным течением ВП.

Ведущим методом диагностики ВП в обеих выборках была рентгенология. Различные методики визуализации легких применяли как при поступлении, так и в динамике заболевания, причем в основной группе достоверно чаще. В программе комплексного обследования больных ВП с сочетанной патологией ССС уже на раннем этапе их пребывания в пульмонологическом стационаре представляется целесообразным широкое использование исследования ФВД, динамической ЭКГ, ЭхоКГ, определения кардиоспецифических ферментов крови, исследования коагулограммы, маркеров уровня интоксикации (концентрации СМП, ЛИИ), газов крови, вегетативного статуса.

В этиологическом спектре возбудителей ВП достоверных различий в сопоставляемых группах не

Таблица 2
Показатели плазменной концентрации среднемолекулярных пептидов у больных ВП в остром периоде и в периоде разрешения

Период обследования	Плазменная концентрация СМП, у. е., при $\gamma = 240$ нм		
	Основная группа (n = 105 / 84)	Сравнительная группа (n = 74 / 69)	Контрольная группа (n = 20)
Острый период	$0,414 \pm 0,035^*, **$	$0,365 \pm 0,012^{**}, ***$	$0,207 \pm 0,011$
Период разрешения	$0,307 \pm 0,058^{***}$	$0,285 \pm 0,048^{***}$	

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к группе сравнения; ** — $p \leq 0,01$ по сравнению с периодом разрешения легочных осложнений; *** — $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3
Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у больных ВП в остром периоде и в периоде разрешения

Период обследования	ЛИИ, у. е.		
	Основная группа (n = 158 / 138)	Сравнительная группа (n = 148 / 126)	Контрольная группа (n = 20)
Острый период	$4,8 \pm 0,7^*, **$	$3,8 \pm 0,6^*, **$	$2,0 \pm 0,1$
Период разрешения	$2,2 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; ** — $p \leq 0,01$ по сравнению с периодом разрешения пневмонии; *** — $p < 0,05$ (различия основной и сравнительной групп статистически достоверны).

отмечено: в обеих преобладал *Streptococcus pneumoniae*, чувствительный к β -лактамным антибиотикам. Однако обнаруживалась тенденция к более частому выявлению грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, *Proteus*) у больных ВП с кардиопатологией, а группе сравнения – атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*). У 56,3 % больных основной и 52,0 % сравнительной групп этиологию заболевания установить не удалось, что, впрочем, не противоречит данным литературы [2, 4, 5].

Лечение в пульмонологическом стационаре пациентов обеих групп, несмотря на наличие ряда особенностей, характеризовалось общими стратегическими и тактическими подходами. С учетом инфекционной природы заболевания его основу составила антибактериальная химиотерапия. Вместе с тем, лечение больных было комплексным и включало в себя патогенетические и симптоматические средства, физиотерапию и лечебную физкультуру (табл. 4).

Антибиотики назначали с учетом чувствительности флоры, высеянной из мокроты или бронхиального содержимого. Если чувствительность своевременно определить не удавалось, то начинали лечение с β -лактамов антибиотиков (полусинтетических амоксициллинов, цефалоспоринов II–III поколений), а при их непереносимости (в виде аллергической реакции) – с макролидов. При нетяжелом течении ВП предпочтение отдавалось пероральным антибактериальным средствам. Препаратом выбора для стартовой эмпирической антибактериальной химиотерапии нетяжелых ВП является амоксициллин / клавуланат, пред-

ставленный в диспергируемой таблетированной форме "солютаб" – Флемоклав Солютаб.

При этом, если в лечении ВП изолированного течения наиболее востребованными были β -лактамы антибиотиков (защищенные амоксициллины, цефалоспорины III поколения), а также макролиды, в то время как респираторные фторхинолоны использовались в ≤ 10 % случаев, то в основной группе, наряду с β -лактамами и макролидами, хинолоны применялись у каждого 3-го больного. Это объяснялось частым сочетанием у пациентов основной группы ВП с хронической воспалительной висцеральной патологией, более чем в $1/2$ наблюдений – в фазе обострения.

При тяжелом течении ВП для этиотропной терапии в обеих группах применялись цефалоспорины IV поколения, респираторные фторхинолоны, карбапенемы II группы.

Наряду с этим в основной выборке комбинации антибактериальных средств различных классов использовались достоверно чаще, чем у пациентов с изолированным течением ВП – в 38,6 % vs 22,3 % случаев ($p < 0,02$), причем это было обусловлено как большей тяжестью ВП, так и полиморбидностью и тяжестью сочетанной воспалительной висцеральной патологии, сочетанным спектром возбудителей у пациентов старшего возраста.

Безусловно, радикальной особенностью лечения больных ВП с заболеваниями органов кровообращения было подавляющее превосходство в частоте использования и спектре применяемых сердечно-сосудистых средств в сопоставлении со сравнительной группой (табл. 5).

Таблица 4
Использование ключевых методов лечения и реабилитации

Методы лечения	Частота применения методов				p
	Основная группа (n = 158)		Группа сравнения (n = 148)		
	n	%	n	%	
Антибактериальная терапия	158	100,0	148	100,0	–
Противовоспалительная терапия	112	70,9	80	54,1	0,02
нестероидные противовоспалительные препараты	87	55,1	80	54,1	0,6
кортикостероиды	25	15,8	–	–	–
Оксигенотерапия	69	43,8	23	15,5	0,008
Инфузионная терапия	67	42,4	48	32,4	0,04
Дезинтоксикационная терапия	69	43,7	43	29,1	0,01
Противошоковая терапия	13	8,2	8	5,4	0,04
Сердечно-сосудистые средства	128	81,1	33	22,3	0,0007
Антикоагулянты	71	44,9	30	20,3	0,009
прямые	68	43,0	30	20,3	0,01
непрямые	3	1,9	–	–	–
Антиагреганты	105	66,5	67	45,3	0,02
Муколитические средства	131	82,9	131	88,5	0,07
Бронхолитические средства	91	57,6	75	50,7	0,045
Анальгетики	43	27,2	39	26,4	0,2
Антигистаминные препараты	21	13,3	31	20,9	0,02
Иммуноотерапия	9	5,7	4	2,7	0,01
Аналгетики	10	6,3	4	2,7	0,001
Плевральные пункции	4	2,5	3	2,0	0,08
Пункция придаточных пазух носа	5	3,2	19	12,8	0,001
Физиотерапия	59	37,3	981	66,2	0,01
Лечебная физкультура	153	96,8	146	98,6	0,4

ТОЧНО В ЦЕЛЬ



ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксциллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг; 875/125 мг



- Защищенный аминопенициллин в инновационной лекарственной форме
- Лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильно высокую биодоступность амоксициллина и минимальную вариабельность всасывания клавулановой кислоты¹
- Достоверно снижает частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи²

1. Soergens H, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(2): 75-82.
2. Карпов С. М. Клиническая фармакология и терапия, 2006; 15 (6): 1-4.
Лунин И. А., Казлов Р. С. *Пулмонология* 2008; 2: 73-80.

Таблица 5

Частота применения различных групп сердечно-сосудистых лекарственных средств в лечении больных основной и сравнительной групп

Группы сердечно-сосудистых лекарственных средств	Частота применения сердечно-сосудистых препаратов				p
	Основная группа (n = 158)		Группа сравнения (n = 148)		
	n	%	n	%	
Антибактериальная терапия	158	100,0	148	100,0	–
Сердечно-сосудистые препараты в целом	128	81,0	33	22,3	0,0008
Нитраты	43	27,2	–	–	–
Ингибиторы АПФ	77	48,7	–	–	–
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	13	8,2	–	–	–
Антагонисты ионов кальция	30	19,8	–	–	–
β-адреноблокаторы	20	12,7	–	–	–
Кордарон	14	8,9	–	–	–
Препараты калия	27	17,1	2	1,4	0,0006
Метаболические препараты	38	24,1	–	–	–
Мочегонные	23	14,6	–	–	–
Спазмолитики	3	1,9	–	–	–
Вазоконстрикторы	9	5,7	31	20,9	0,006
Катехоламины	11	7,0	2	1,4	0,002

Перед специалистами в приемном отделении стояли 2 основные организационно-диагностические задачи: 1) подтверждение или первичная диагностика ВП с целью исключения госпитализации в специализированные пульмонологические отделения непрофильных (инфекционных, урологических, кардиологических и пр.) больных; 2) адекватная оценка степени тяжести заболевания и общего состояния, усугубляемого обострением сочетанной кардиальной патологии, выявление угрожающих жизни неотложных состояний, связанных как с ВП, так и с коморбидными заболеваниями, в частности, органов кровообращения, с целью помещения таких больных в подразделения, наиболее точно отвечающие задачам проведения интенсивной терапии и мониторинга.

Заключение

Таким образом, оптимизация всестороннего обследования больных ВП в начальном периоде их лечения в условиях пульмонологического стационара с целью выявления сочетанных заболеваний органов кровообращения позволит произвести раннюю обоснованную коррекцию этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии имеющейся у них полиморбидной патологии, тем самым сократив сроки пребывания в госпитале без ущерба для качества лечения. Этой же цели служит ранний перевод на санаторный этап для завершения медицинской реабилитации реконвалесцентов с остаточными явлениями пневмонии, ее кардиальных осложнений и неполным разрешением обострений хронических заболеваний органов кровообращения.

Литература

1. Справка к коллегии МЗ РФ от 16.09.2003 "О концепции развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации". www.minzdrav-rf.ru/in.htm?rubr=19&doc=1763
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА; 2006.
3. Авдеев С.Н. Лечение внебольничных пневмоний. Рус. мед. журн. 2004; 2: 70–75.
4. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей. М.: Наш Город; 2007.
5. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (7): 1730–1754.
6. Дмитриев Ю.К. Особенности течения, диагностики и лечения внебольничной пневмонии, сочетанной с висцеральной патологией, у пожилых пациентов: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
7. Казанцев В.А., Удальцов Б.Б. Пневмония: Руководство для врачей. СПб.: Спецлит; 2002.
8. Цой А.Н., Архипов В.В., Антоновский Ю.К. и др. Клиническая и фармакоэкономическая оценка эффективности эмпирической терапии внебольничных пневмоний в условиях стационара. Клин. медицина 2002; 11: 37–41.
9. Bartolome M., Almirall J., Morera J. et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2004; 23 (4): 610–616.
10. Афонасков О.В. Острый миокардит у больных внебольничной пневмонией молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 2005.
11. Романова Н.Е. Факторы риска развития и особенности внебольничной пневмонии у больных с хронической сердечной недостаточностью: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
12. Ilten F. Cardiovascular changes in children with pneumonia. Turc. J. Pediatr. 2003; 45 (4): 306–310.
13. Смолянинов А.Б., Гресь С.Н. Внебольничные пневмонии: Учебное пособие. СПб.: Нормдиздат; 2002.

Информация об авторе

Шепеленко Алексей Федорович – д. м. н., проф. кафедры военно-полевой терапии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ, заместитель по медицинской части начальника Клинического госпиталя МСЧ ГУВД по г. Москве; тел.: 8 (499) 150-83-84; e-mail: a_shepelenko@list.ru

Поступила 19.02.10
© Шепеленко А.Ф., 2010
УДК 616.24-002-06:616.12

Н.Д.Сорока¹, Е.В.Коршунова¹, С.П.Гомозова², Т.Г.Власова³, В.Н.Котельникова⁴

Опыт применения фенспирида в раннем реабилитационном периоде после перенесенной пневмонии у детей

1 – кафедра педиатрии № 1 Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования: 193036, Санкт-Петербург, Суворовский пр-т, 4;

2 – Детская городская больница № 19 им. К.А.Раухфуса: 191036, Санкт-Петербург, Суворовский пр-т, 4;

3 – Детская городская поликлиника № 12: 196180, Санкт-Петербург, Загородный пр-т, 29;

4 – Детская городская поликлиника № 8: 191123, Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 73

N.D.Soroka, E.V.Korshunova, S.P.Gomozova, T.G.Vlasova, V.N.Kotelnikova

The experience of use of fenspirid in the early rehabilitation period of community-acquired pneumonia in children

Summary

The paper contains data on morbidity of childhood community-acquired pneumonia (CAP) at Sankt-Petersburg and describes peculiarities of current clinical and radiological course of pneumonia. Recently, CAP in children tends to slowly resolving course. The necessity and rationality of the patients' follow-up after clinical resolution of pneumonia and the need in prolonged pathogenic therapy till the complete resolution of the inflammatory bronchopulmonary process in ambulatory settings have been established. Results of the clinical study of efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drug fenspirid (Eurespal) for treatment of residual pneumonic lesions and indications for the administration in 44 children of 9 months to 17 years of age were highlighted. A high efficacy of fenspirid was noted along with good safety profile. There was no interaction between fenspirid and other drugs used in treatment of childhood pneumonia.

Key words: children, respiratory disease, community-acquired pneumonia, anti-inflammatory therapy, fenspirid.

Резюме

В статье представлены данные о заболеваемости пневмонией среди детского населения Санкт-Петербурга, определены особенности современного клинко-рентгенологического течения патологии. Выявлена склонность к затяжному течению бронхолегочного процесса у детей. Доказаны целесообразность диспансерного наблюдения после клинического завершения заболевания и необходимость патогенетического лечения до полного завершения бронхолегочного процесса в амбулаторных условиях. Обосновано применение и представлены данные клинического исследования эффективности нестероидного противовоспалительного препарата Эреспал (фенспирид) в лечении остаточных пневмонических изменений у 44 детей в возрасте от 9 мес. до 16 лет. Показана высокая эффективность фенспирида при высоком профиле безопасности. Не выявлено лекарственного взаимодействия с другими препаратами, применяемыми в комплексном лечении пневмонии у детей.

Ключевые слова: дети, заболевания органов дыхания, амбулаторная пневмония, противовоспалительная терапия, фенспирид.

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее частых инфекционных заболеваний в детском возрасте. Благодаря успехам последних лет, достигнутым в вопросах диагностики и лечения ВП у детей, изменилось ее течение, существенно уменьшилось число тяжелых форм болезни с катастрофическим течением, снизилась летальность. Однако актуальность данной проблемы сохраняется, распространенность заболевания все еще достаточно высока, и, несмотря на то, что ВП принято относить к управляемым инфекционным заболеваниям, летальность регистрируется ежегодно.

По данным медицинской статистики, в структуре болезней органов дыхания у детей Санкт-Петербурга доля ВП составляет 6 %, причем за последние 15 лет показатель практически не изменился, составляя в среднем 5,6 на 1 000 среднегодового детского населения и соответствуя данным начала 90-х гг. XX в. Динамика показателей заболеваемости ВП среди детей Санкт-Петербурга (за 1992–2008 гг.) представлена на рис. 1 [1].

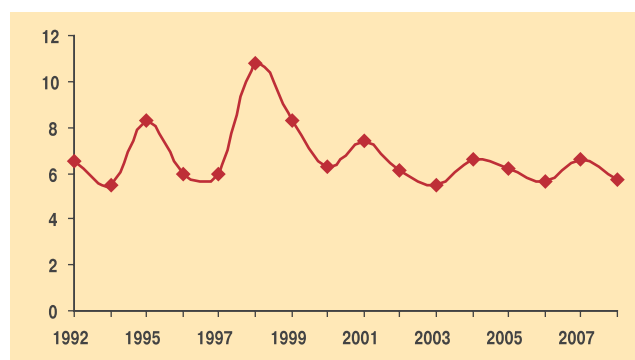


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВП детского населения Санкт-Петербурга (1992–2008 гг.)

Несмотря на относительно скромный удельный вес ВП в структуре заболеваний детского возраста, пневмония всегда относилась к социально значимым патологиям, какой считается и в настоящее время. Актуальность проблемы пневмонии очевидна и обусловлена следующими факторами:

- высокой распространенностью среди детского населения;
- тяжестью течения (пневмония не имеет легких вариантов течения);
- высокой потребностью в госпитализации (только в 2008 г. в Санкт-Петербурге было необходимо госпитализировать 45 % детей с ВП);
- риском хронизации бронхолегочного процесса и инвалидизации ребенка в случаях тяжелого, осложненного, деструктивного пневмонического процесса;
- сохраняющейся летальностью;
- ростом стоимости лечения, связанным, прежде всего, с проблемой нарастающей резистентности к традиционным антибактериальным препаратам ведущих пневмотропных патогенов.

Анализируя особенности ВП у детей, следует отметить тенденцию к затяжному течению заболевания. По данным Детского городского пульмонологического центра (Санкт-Петербург) длительный, вялотекущий бронхолегочный процесс наблюдается более чем у 30 % пациентов с ВП, и именно такой характер течения наиболее типичен для большинства часто болеющих детей, имеющих неблагоприятный преморбидный фон или сопутствующие коморбидные заболевания [1].

Полностью клинически и / или рентгенологически пневмонический процесс по окончании антибактериальной терапии не завершается у подавляющего большинства детей, что диктует необходимость продолжать лечение и проводить достаточно интенсивные лечебные мероприятия.

Выбирая методы и способы лечения ребенка в раннем реабилитационном периоде ВП, нередко приходится решать вопрос о необходимости и целесообразности проведения дополнительного курса антибиотикотерапии в связи с наличием отдельных сохраняющихся остаточных проявлений ВП, свидетельствующих о незавершенности воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Однако многочисленные исследования по антибактериальному лечению ВП в последнее время свидетельствуют о целесообразности и достаточности для достижения клинического эффекта и эрадикации возбудителя заболевания 1 курса эмпирически адекватно подобранного (с учетом тяжести течения, преморбидного состояния пациента и пр.) антибактериального препарата.

Рекомендуемая продолжительность антибиотикотерапии нетяжелой ВП для большинства препаратов обычно составляет 7–10 дней. Антибактериальная терапия может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3–4 дней [2].

Показаниями к завершению антибактериального лечения могут служить:

- нормализация температуры;
- отсутствие симптомов интоксикации;
- отсутствие проявлений дыхательной недостаточности;
- прекращение экспекторации гнойной мокроты;
- положительная динамика гематологических показателей активности воспалительного процесса (лейкоцитоз $< 10 \times 10^9/\text{л}$, юных форм $< 6 \%$);
- отсутствие инфильтративно-пневмонических изменений и / или наличие остаточных пневмонических изменений на рентгенограмме.

Известно, что запущенный причинно значимым возбудителем воспалительный процесс при ВП не заканчивается эрадикацией возбудителя: заболевание, как правило, переходит в фазу функционального и морфологического восстановления и период реконвалесценции. На этом этапе может потребоваться противовоспалительное лечение до полного завершения воспаления в легочной паренхиме, т. к. остаточные пневмонические изменения могут быть причиной рецидивов и хронизации бронхолегочного процесса [3].

Именно в ранний период реконвалесценции после завершения антибактериальной терапии крайне целесообразно проведение активной противовоспалительной терапии, не имеющей побочных эффектов, характерных для антибиотиков, не повреждающей симбионтную микрофлору организма. Современная противовоспалительная терапия должна быть направлена на снижение проявлений интенсивности уже запущенной воспалительной реакции путем блокады выработки медиаторов воспаления. Доказано, что именно неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов и их концентрация в слизистой оболочке дыхательных путей может играть решающую роль в морфологической перестройке эпителия дыхательных путей, имеющей ведущее значение в хронизации воспалительного процесса [4, 5].

Из современных нестероидных противовоспалительных препаратов наиболее предпочтительным для лечения ВП в период ее ранней реконвалесценции является Эrespал (фенспирид). Он зарегистрирован и применяется в РФ с 1998 г., имеет доказанное в многочисленных клинических испытаниях, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, многоплановое патогенетическое влияние на узловые моменты воспаления. В клинических испытаниях и экспериментально установлено, что противовоспалительный эффект фенспирида по механизму действия близок к кортикостероидам, однако препарат лишен многочисленных побочных явлений, характерных для стероидной терапии и, прежде всего, не влияет на функцию системы "гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников". Основой противовоспалительного воздействия фенспирида является блокада транспорта в клетки ионов кальция, необходимых для активации ключевого фермента — активатора каскада арахидоновой кислоты (фосфолипазы A2). Блокада активации арахидонового цикла препятствует выработке основных провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты — лейкотриенов и простагландинов.

К противовоспалительным фармакологическим эффектам фенспирида относятся:

- воздействие на сосудистый и клеточный компонент воспаления, результатом которого является

уменьшение проницаемости сосудистой стенки, ограничение экссудации и отека;

- частичная блокада α_1 -адренорецепторов, уменьшающая гиперпродукцию слизи;
- спазмолитический эффект за счет влияния на гладкую мускулатуру бронхов, способствующий улучшению бронхиальной проходимости;
- антагонистическое действие на H_1 -гистаминовые рецепторы, снижающее синтез и ингибирующее действие гистамина, а также блокирующее увеличение объема бронхиальной секреции;
- ограничение лейкоцитарной инфильтрации;
- снижение интенсивности экссудативного воспаления и, как результат этого процесса, косвенное влияние на его основные клинические проявления со стороны бронхолегочной системы (кашель, экспекторацию мокроты, бронхообструктивный синдром и пр.) [5–7].

В настоящее время доказана высокая клиническая эффективность фенспирида в лечении практически всех заболеваний верхних дыхательных путей, различных клинических вариантов бронхитов, обострений хронической обструктивной болезни легких. В данном исследовании препарат применяли в терапии остаточных воспалительных изменений в бронхолегочной системе после окончания курса антибиотикотерапии при ВП у детей.

С целью оценки клинической эффективности нестероидного противовоспалительного препарата фенспирид в комплексном лечении раннего реабилитационного периода ВП у детей проведено открытое многоцентровое исследование на базе Детской городской клинической больницы им. К.А. Раухфуса и ряда городских детских поликлиник Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 44 ребенка в возрасте от 9 мес. до 16 лет (25 мальчиков и 19 девочек) с ВП, у которых после завершения курса антибактериальной терапии имелись клиничко-рентгенологические и лабораторные признаки остаточных пневмонических изменений, т. е. не полностью завершённый бронхолегочный процесс. Все пациенты наблюдались и лечились в зимне-весенний период 2008 г. в лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга: 45 % были выписаны после завершения антибактериальной терапии из стационаров города и продолжали лечение в амбулаторных условиях, 55 % изначально наблюдались по поводу ВП в амбулатор-

ных условиях. Из исследования были исключены дети с тяжелыми фоновыми заболеваниями, такими как сахарный диабет, болезни сердца, печени, почек и других органов, а также тяжелыми, сопровождающимися функциональными расстройствами болезнями органов дыхания (деструктивными, хроническими, генетически детерминированными, врожденными, системными и пр.).

Среди испытуемых преобладали дети дошкольного и школьного возраста (старше 6 лет – 54,6 %). Возрастной состав включенных в исследование пациентов представлен в табл. 1.

Исследование проводилось по единому протоколу. Диагноз ВП у всех пациентов был документирован на основании типичных клинических проявлений, характерных лабораторно-воспалительных гематологических изменений и подтвержден рентгенологически.

По клиничко-рентгенологическому варианту подавляющее большинство детей (72 %) перенесли очагово-сливную бронхопневмонию с преимущественной локализацией пневмонического процесса в средней (25 %) и нижней (20,5 %) долях правого легкого; у 6,8 % пациентов был 2-сторонний пневмонический процесс. Крупно-фокусные и сегментарные пневмонии диагностировались реже (28 %), преимущественно у детей > 10 лет, с наиболее частой локализацией в базальных сегментах легких. Осложненное течение ВП (плевральная реакция, субсегментарные ателектазы, бронхообструктивный синдром, острый средний отит) зарегистрировано у 16 % пациентов. Течение заболевания у всех пациентов было среднетяжелым.

Среди включенных в исследование детей у подавляющего большинства (84 %) имелся неблагоприятный преморбидный фон, который с большой долей вероятности влиял на характер течения ВП, и только у 16 % пациентов не было коморбидных заболеваний или патологических состояний, и они считались здоровыми. Из фоновых состояний следует отметить, прежде всего, высокую частоту заболеваний аллергической природы (43 %): атопического дерматита, аллергического ринита, пищевой аллергии. Как часто и длительно болеющие наблюдались 23 % детей, у 18 % были более редкие патологические состояния (дисфункция желчевыводящих путей, инфекция мочевыводительной системы и пр.). Характеристика преморбидного фона представлена на рис. 2.

Таблица 1
Возрастной состав детей, включенных в исследование эффективности фенспирида

Возраст, лет	n (%)
< 1	2 (4,5)
1–5	18 (40,9)
6–10	14 (31,8)
≥ 11	10 (22,8)
Всего	44 (100,0)

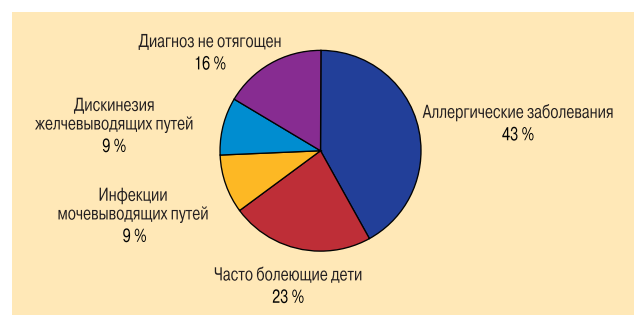


Рис. 2. Структура преморбидного фона у детей с ВП



Рис. 3. Характеристика антибактериальной терапии ВП у детей

Все дети получили в амбулаторных или госпитальных условиях комплексное лечение ВП, включавшее в себя эмпирически подобранную антибактериальную терапию (рис. 3), причем его продолжительность к моменту включения в исследование у большинства больных (70,5 %) составляла ≥ 1 мес., что свидетельствовало о тенденции к затяжному течению бронхолегочного процесса.

Следует отметить, что при лечении детей с ВП в амбулаторных условиях использовались преимущественно антибиотики-пенициллины (Амоксиклав, Аугментин, Флемоксин Соллютаб – у 36,4 %) или макролиды (Хемомицин, Азитромицин, Клаксид, Рулид – у 34,1 %). При лечении в стационаре предпочтение отдавалось цефалоспорином: Цефалексину, Зиннату, Супраксу, Цефатоксиму (29,5 %). Антибактериальная терапия у 30 % пациентов включала в себя несколько курсов антибактериальных препаратов. В патогенетическом и симптоматическом лечении ВП применялись мукоактивные и антигистаминные препараты, ингаляционная терапия.

По завершении курса этиопатогенетического лечения ВП все дети имели отчетливую положительную динамику бронхолегочного процесса: устранялись проявления интоксикации и дыхательной недостаточности, происходило обратное развитие физических и рентгенологических изменений,

Таблица 2
Характеристика периода ранней реконвалесценции у детей с ВП (n = 44)

Показатель	n (%)
Клинический симптом	
кашель	100,0
мокрота	90,9
преходящие хрипы	79,5
субфебрилитет	9,1
Лабораторные изменения с учетом возраста детей	
умеренный лейкоцитоз ($> 11 \times 10^9/\text{л}$)	32,1
нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных нейтрофилов	39,4
повышенная СОЭ ($> 15 \text{ мм/ч}$)	78,0
Рентгенологические изменения	
остаточная пневмоническая инфильтрация	21,9
усиление, деформация легочного рисунка, перибронхиальные, периваскулярные изменения	100,0
реакция корней легкого (нечеткость контуров, расширение и пр.)	81,8
реакция плевры	9,1

Таблица 3

Характеристика степени выраженности основных симптомов ВП в период ранней реконвалесценции до начала лечения фенспиридом

Симптом	Степень выраженности				
	0 баллов, n (%)	1 балл, n (%)	2 балла, n (%)	3 балла, n (%)	4 балла, n (%)
Кашель	0 (0)	4 (9,1)	16 (36,3)	15 (34,1)	9 (20,5)
Мокрота	4 (9,1)	29 (65,9)	11 (25,0)	0 (0)	0 (0)
Хрипы	9 (20,5)	22 (50,0)	13 (29,5)	0 (0)	0 (0)

Примечание: по шкале оценки кашля, 0 – отсутствует, 1 балл – редкий сухой, 2 балла – частый сухой, 3 балла – редкий влажный, 4 балла – частый влажный; по шкале оценки мокроты, 0 – отсутствует, 1 балл – скудная, сложно откашливаемая, 2 балла – умеренное количество, 3 балла – жидкая в значительном количестве; по шкале оценки хрипов, 0 – отсутствуют, 1 балл – сухие, 2 балла – влажные.

улучшались гематологические показатели. Однако полного клинического, лабораторного и рентгенологического завершения бронхолегочного процесса не было ни у одного пациента.

Анализ периода реконвалесценции ВП выявил некоторые клинические, рентгенологические и лабораторные особенности этого этапа заболевания (табл. 2).

Наблюдение пациентов в ранний период реконвалесценции ВП свидетельствовало в пользу сохранения отдельных клинических, лабораторных и рентгенологических признаков текущего воспаления, требующего продолжения лечения, несмотря на отсутствие проявлений бактериального процесса (лихорадки, интоксикации, проявлений дыхательной недостаточности, локальных изменений в легких). Следует подчеркнуть, что прямых показаний к проведению или модификации антибактериальной терапии не имел ни один пациент, однако ее необходимость была очевидна.

В качестве противовоспалительного препарата для лечения детей с ВП был выбран фенспирид с учетом доказанного в многочисленных научных исследованиях последних лет многогранного противовоспалительного эффекта. Он назначался после завершения антибиотикотерапии в составе комплексного патогенетического, симптоматического и немедикаментозного лечения в периоде реконвалесценции ВП: в таблетированной форме или в виде сиропа (с учетом возраста ребенка), в рекомендуемой дозе 4 мг на 1 кг массы тела в сутки, с кратностью приема 3 раза в день. Продолжительность лечения составила 10 дней.

Для оценки степени выраженности ведущих симптомов ВП до начала лечения и в динамике лечебного процесса использовалась балльная система. Характеристика степени выраженности основных симптомов ВП в период ранней реконвалесценции до начала лечения фенспиридом представлена в табл. 3.

Анализ основных клинических проявлений периода ранней реконвалесценции ВП до начала лечения фенспиридом позволил выявить следующие особенности: кашель был ведущим симптомом этого периода заболевания и в разной степени выражен-

ности отмечался у всех детей, включенных в исследование (100 %). По характеру кашля преобладали пациенты с сухим, навязчивым кашлем (36,3 %), сопровождающимся явлениями дискринии со скудной, с трудом отделяемой мокротой (65,9 %) или полным отсутствием ее экспекторации (9,1 %), с сухими (50 %), реже влажными (29,5 %) хрипами в легких.

Результаты и обсуждение

Противовоспалительная эффективность фенспирида оценивалась по единому протоколу согласно динамике обратного развития основных клинических проявлений остаточных воспалительных изменений ВП до приема препарата, на 3, 7 и 10-й дни лечения.

Лечебному эффекту соответствовали следующие показатели:

- обратное развитие клинической симптоматики (улучшение самочувствия, исчезновение кашля, экспекторация мокроты, субфебрилитет и пр.);
- нормализация физикальных данных со стороны бронхолегочной системы;
- нормализация лабораторных и рентгенологических показателей.

В ходе исследования оценивались также противокашлевые и мукоактивные лечебные возможности препарата, особенности его взаимодействия с другими лекарственными средствами, традиционно используемыми для патогенетического и симптоматического лечения ВП в детском возрасте, влияние его на сопутствующие коморбидные состояния.

Кашель по мере лечения фенспиридом постепенно ослабевал, изменялись его клинические характеристики. Так, до назначения препарата он был зарегистрирован у 100 % детей, к 3-му дню терапии сохранялся у 68,2 %, к 7-му дню — у 59,1 % пациентов, существенно стихая к 10-му дню приема препарата (20,5 %). Динамика кашля на фоне лечения фенспиридом у детей в раннем реабилитационном периоде ВП представлена на рис. 4. Следует отметить, что у 20,5 % детей, имеющих отягощенный фон по аллергическим заболеваниям, редкое сухое покашливание сохранялось после окончания курса лечения.

Уже к 3-му дню лечения у большинства пациентов кашель стал мягче, уменьшилась его интенсив-

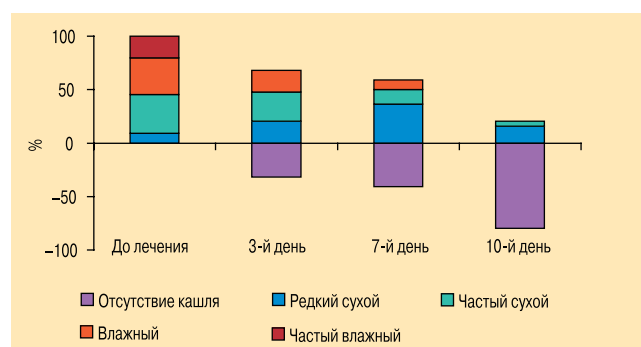


Рис. 4. Динамика кашля на фоне лечения фенспиридом детей в раннем реабилитационном периоде

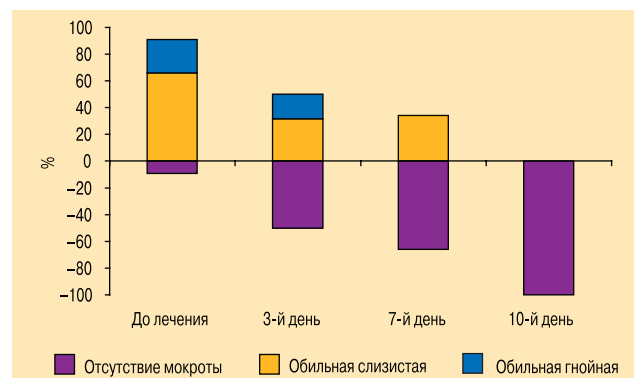


Рис. 5. Динамика экспекторации мокроты на фоне лечения фенспиридом

ность, исчезли сопутствующие симптомы: тяжесть и болезненность за грудиной, преходящие боли в животе во время кашля, неприятные ощущения при дыхании. В ходе терапии менялся и характер кашля: число детей с частым, непродуктивным кашлем снизилось до 27,2 % к 3-му дню, до 13,6 % — к 7-му и до 4,6 % — к 10-му дню. Следует отметить выраженное влияние фенспирида на влажный кашель. Уже к 7-му дню лечения практически не было пациентов с продуктивным кашлем.

Наиболее заметным было изменение экспекторации мокроты (рис. 5). До начала лечения мокрота полностью отсутствовала у 9,1 % детей при наличии сухого навязчивого кашля, а 65,9 % пациентов отмечали сложность при откашливании скудной, вязкой мокроты. Уже к 3-му дню терапии у 54,4 % больных мокроты не было, а 45,6 % откашливали ее в незначительном количестве, при этом затруднений в экспекторации мокроты не испытывал ни один пациент. К 7-му дню лечения параллельно с постепенным прекращением кашля существенно уменьшилось количество пациентов, откашливающих мокроту (до 91 %), а скудное количество легко отделяемой мокроты сохранилось лишь у 9 % пациентов. Такое влияние препарата на продуктивность кашля и объем мокроты можно объяснить эффектом ингибирования α_1 -адренорецепторов, которые стимулируют секрецию слизи.

Динамика аускультативных изменений зависела от состояния трахеобронхиальной секреции (рис. 6). До лечения фенспиридом у 50 % пациентов выслушивались преимущественно сухие хрипы и лишь

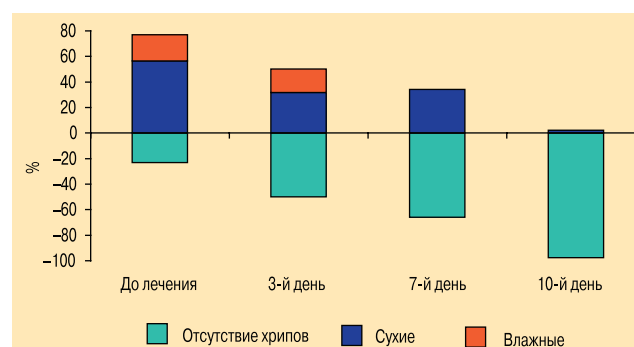


Рис. 6. Динамика аускультативных изменений в легких на фоне лечения фенспиридом

у 29,5 % — влажные; у 20,5 % детей хрипов в легких вообще не было. В ходе терапии зарегистрировано постепенное уменьшение числа больных с хрипами. Так, к 10-му дню лечения только у 4,5 % детей были единичные сухие хрипы в легких. Можно отметить быструю обратную динамику влажных хрипов на фоне лечения, которые не определялись ни у одного пациента уже к 7-му дню наблюдения.

На фоне лечения фенспиридом параллельно с редукцией клинических проявлений получена отчетливая положительная лабораторная и рентгенологическая динамика. К 10-му дню терапии у 98 % детей полностью нормализовались гематологические показатели, а на рентгенограммах легких сохранялись лишь умеренно выраженное усиление и нечеткость легочного рисунка в области бывших пневмонических фокусов, у 9 % — некоторая неструктурность правого корня легких. Нетяжелые побочные явления, возможно связанные с приемом препарата, зарегистрированы у 2 пациентов (4,5 %) с неблагоприятным преморбидным фоном: в 1 случае — аллергическая сыпь, возникшая через несколько часов после приема препарата, в другом — крапивница, боли в животе. Побочные эффекты носили временный характер и были быстро ликвидированы посредством антигистаминных препаратов. Отрицательного лекарственного взаимодействия фенспирида с лекарствами, используемыми для комплексного лечения остаточных явления ВП у детей (антигистаминными, мукоактивными, иммуностимулирующими), не выявлено.

Следует отметить хорошую переносимость препарата детьми раннего возраста (до 1 года) и пациентами с неблагоприятным аллергологическим преморбидным фоном или коморбидными заболеваниями, такими как атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма.

Лечебный эффект был оценен как отличный у 60 % больных, хороший — у 38 % и удовлетворительный — только у 2 % аллергиков. Отсутствие эффекта не зарегистрировано ни в одном случае.

Проведенное анкетирование пациентов и / или их родителей выявило удовлетворенность лечебным эффектом фенспирида, удобством его дозирования и применения.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного открытого многоцентрового исследования можно сделать вывод, что фенспирид в комплексном лечении раннего реабилитационного периода ВП:

- является эффективным противовоспалительным препаратом, подавляющим основные симптомы

воспалительного процесса, характерные для раннего реабилитационного периода ВП;

- обладает косвенным мукоактивным и противокашлевым эффектом, связанным с подавлением воспаления и со снижением слизиобразования в дыхательных путях;
- может использоваться в качестве основного противовоспалительного препарата в лечении незавершенной ВП по окончании курса антибактериального лечения как альтернатива последнему;
- является безопасным лекарственным препаратом с незначительными побочными и нежелательными эффектами, без выраженного лекарственного взаимодействия, хорошо сочетающимся с наиболее часто используемыми в лечении ВП лекарственными средствами;
- имеет хороший профиль безопасности.

Литература

1. Сорока Н.Д., Коршунова Е.В. Анализ тенденций в динамике статистических показателей заболеваемости болезнями органов дыхания у детей Санкт-Петербурга. В кн.: Мизерницкий Ю.Л. и Царегородцев А.Д. (ред.) Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.; 2009; вып. 9: 171–176.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практик. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.; 2005.
3. Клячкин Л.М. Принципы реабилитации больных пневмонией. Пульмонология 1997; Прил.: Пневмония: Актуальная проблема медицины: 58–64.
4. Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C. et al. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 93–100.
5. Середя Е.В., Розина Н.Н., Генне Н.А. и др. Фенспирид (Эреспал) в терапии бронхитов у детей. 2001.
6. Сорока Н.Д. Бронхиты у детей. Пособие для врачей. СПб.: Изд. дом СПбМАПО; 2006. 77–81.
7. Дроздова М.В., Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Высокая клиническая эффективность Эреспала при лечении заболеваний верхних дыхательных путей. Новости оторинолар. и логопатол. 1999; 2.

Информация об авторах

Сорока Наталья Дмитриевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии № 1 Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, главный детский пульмонолог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга; тел.: (812) 717-77-28; e-mail: sorokand@mail.ru
 Коршунова Елена Валерьевна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии № 1 Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; тел.: (812) 717-77-28; e-mail: kittenspb@mail.ru
 Гомозова Светлана Петровна — врач-пульмонолог амбулаторно-консультативного отделения Детской городской больницы № 19 им. К.А. Раухфуса, заслуженный врач РФ; тел.: (812) 164-99-58
 Власова Татьяна Георгиевна — врач-пульмонолог Детской городской поликлиники № 12; тел.: (812) 570-12-56
 Котельникова Валентина Николаевна — врач-пульмонолог Детской городской поликлиники № 8; тел.: (812) 272-13-00

Поступила 25.01.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-002-053.2-085.276



НОВЫЙ

Биопарокс®

✓ НОВЫЙ УДОБНЫЙ
РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

↑↑↑ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
↓↓↓ ЗАТРАТЫ

✓ УЛУЧШЕННЫЕ НАСАДКИ
ДЛЯ НОСА И ГОРЛА

+ ДЕТСКАЯ НАСАДКА
ДЛЯ НОСА!!!

✓ НОВАЯ УПАКОВКА

с 2,5 до 14 лет

по 2 ингаляции через рот
или

по 1 ингаляции
в каждый носовой ход
4 раза в день

взрослые

по 4 ингаляции через рот
или

по 2 ингаляции
в каждый носовой ход
4 раза в день

Рег. уд. П № 015029/01 от 10.07.2006

Эреспал®

фенспирид

Новое эффективное противовоспалительное средство

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхokonстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



Рег. уд. П № 012457/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П № 012457/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)



Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца

1 – Городская клиническая больница № 57: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

2 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

I.L.Gorelik, E.N.Kalmanova, Z.R.Aisanov, A.G.Chuchalin

Functional and structural disorders in patients with co-existing chronic obstructive lung disease and ischaemic heart disease

Summary

The present study was aimed at evaluation of functional and structural disorders in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischaemic heart disease (IHD). Methods of conventional and tissue Doppler echocardiography were used. The study involved 144 patients divided into 3 groups: 59 patients with stage I–III COPD (the 1st group), 56 patients with co-existing COPD and IHD (the 2nd group), and 29 smokers without clinical and functional signs of cardiac and respiratory pathology as controls (the 3rd group). All the patients were examined using lung function tests and echocardiography. Planimetric and haemodynamic parameters of tissue Doppler echocardiography were compared between groups. The left atrium volume index differed between all the groups: 29.2 ± 3.5 in the 1st group, 33.7 ± 2.95 in the 2nd group and 24.1 ± 2.3 in the 3rd group. The most remarkable difference between the groups was seen for E / Em ratio of the left ventricle: this value increased by 49.1 % in the 1st group and by 132.7 % in the 2nd group compared to controls. Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) was revealed in 57.6 % of the 1st group patients and 98.2 % of the 2nd group patients. Systolic pulmonary artery pressure was 15 % higher in the 1st group patients and 55 % higher in the 2nd group when compared to controls. Significant pulmonary arterial hypertension in the 2nd group patients affected right ventricular function: the myocardial performance index (MPI) of the right ventricle was twice higher in COPD patients and even more in patients with combined pathology. The 1st group and especially the 2nd group patients showed decreased ratio of early and late diastolic waves in the tissue Doppler image in the lateral tricuspid annulus; this fact confirms worsening of LVDD in patients with combined pathology vs COPD patients. Therefore, tissue Doppler echocardiography could be useful to detect early stage diastolic dysfunction of both the ventricles which could not be found with the impulse-wave mode.

Key words: chronic obstructive lung disease, ischaemic heart disease, diastolic dysfunction.

Резюме

Целью настоящего исследования была оценка функционально-структурных изменений сердца у пациентов с изолированным течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Использовались методы стандартной и тканевой доплерэхокардиографии. В исследовании участвовали 144 пациента, которые были разделены на 3 группы: 1-я – 59 больных ХОБЛ (I–III стадии), 2-я – 56 пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, 3-я (контрольная) – 29 курящих пациентов без клинических и функциональных проявлений сердечно-легочной патологии. Проводились исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография у больных всех групп. Сравнивались планиметрические, гемодинамические, параметры тканевой доплерографии. Индекс объема левого предсердия достоверно различался во всех группах: в 1-й – $29,2 \pm 3,5$; во 2-й – $33,7 \pm 2,95$; в 3-й – $24,1 \pm 2,3$. Наиболее выраженными различия между группами были при сравнении параметра E / Em левого желудочка. В 1-й группе данный показатель возрастал на 49,1 % по отношению к контрольной группе, а во 2-й – на 132,7 %. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) развивалась у 57,6 % пациентов 1-й группы и у 98,2 % – 2-й группы. Систолическое давление в легочной артерии в 1-й группе было на 15 % выше, а во 2-й – на 55 % выше, чем в группе контроля. Выраженная легочная гипертензия у пациентов 2-й группы приводила к ухудшению работы правого желудочка: индекс миокардиальной производительности правого желудочка почти в 2 раза увеличивался у больных ХОБЛ и еще более – у пациентов с сочетанной патологией. Уменьшение соотношения показателей ранней и поздней диастолической волн при использовании тканевого доплера с латерального кольца трикуспидального клапана регистрировалось у пациентов 1-й группы и было более выраженным во 2-й группе, что подтверждает усиление степени ДДЛЖ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, по сравнению с больными ХОБЛ. Таким образом, метод тканевой доплерографии помогает обнаружить ДД обоих желудочков на более ранней стадии, когда посредством импульсно-волновой доплерографии изменения не выявляются.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, диастолическая дисфункция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) нередко сочетаются. На их долю приходится ~62 % в структуре заболеваемости пациентов старших возрастных групп [1, 2]. В их возникновении особую роль играют общие факторы риска. Так, курение, низкая физическая активность, стрессы, артериальная гипертензия, отягощенная ИБС наследственность встречаются более чем у 50 % больных ХОБЛ.

Длительное течение ХОБЛ приводит к гемодинамическим изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы и формированию легочного сердца (ЛС), которое характеризуется гипертрофией, дилатацией, дисфункцией правого желудочка (ПЖ) на фоне легочной гипертензии. Считается, что ~50 % больных ХОБЛ старше 50 лет страдают ЛГ и ЛС. По данным аутопсий, у ~70 % пациентов единственной причиной изолированной гипертрофии правого же-

лудочка (ПЖ), которая служит морфологическим проявлением ЛГ и дисфункции ПЖ, является ХОБЛ.

С развитием ультразвуковой техники появилась возможность более детальной оценки структурно-функциональных изменений со стороны сердца у пациентов с ХОБЛ на различных стадиях заболевания. В литературе достаточно четко описаны критерии диагностики легочного сердца по эхокардиографии. В настоящее время рядом исследователей доказано развитие диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) уже на ранней стадии ХОБЛ. Нельзя не отметить, что при ХОБЛ не всегда удается достаточно хорошо визуализировать полости сердца из-за сопутствующей эмфиземы, а появление современной ультразвуковой методики тканевого доплера позволяет с высокой степенью достоверности определять основные параметры работы ПЖ [3]. Важным представляется и тот факт, что ХОБЛ часто встречается у пациентов старшей возрастной группы, которые, как правило, имеют уже сопутствующие заболевания, такие как ИБС. Известно, что ИБС приводит к развитию ДДЛЖ. Повышение конечного диастолического давления в ЛЖ способствует присоединению посткапиллярной гипертензии, которая усугубляет дисфункцию правых отделов сердца.

Цель настоящего исследования — оценить функционально-структурные изменения сердца у пациентов с изолированным течением ХОБЛ и в сочетании с ИБС методом стандартной и тканевой доплерэхокардиографии.

Материалы и методы

Исследование было 1-моментным, поперечным, observational. В нем участвовали 144 пациента, которые находились на стационарном и амбулаторном лечении в ГКБ № 57. Все они были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены пациенты ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени — 59 человек (49 мужчин и 10 женщин). Их средний возраст составлял $63,1 \pm 5,9$ года. Диагноз ХОБЛ подтверждался данными анамнеза, клинической картины, функциональных и рентгенологических методов диагностики в соответствии с критериями GOLD пересмотра 2008 г. Основным критерий включения пациентов — наличие обструкции дыхательных путей, которая определялась методом спирометрии по показателю объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$). Во 2-ю группу вошли пациенты с ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени в сочетании с ИБС — 56 человек, из них 47 мужчин (83,9 %) и 9 женщин (16,1 %). Средний возраст — $62,9 \pm 6,4$ года. ХОБЛ диагностировали так же, как и в 1-й группе. Во 2-ю группу включались больные ИБС с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе и нормальной систолической функцией ЛЖ.

Пациентам обеих групп было проведено суточное мониторирование артериального давления (АД), чтобы исключить тяжелую форму артериальной гипертензии (по классификации ВОЗ 1999 г.). На момент

исследования ни у одного пациента не было обострения. Больные обеих групп получали стандартную терапию (бронхолитики, муколитики, антиагреганты, нитраты), однако за 24 ч до исследования отменялись все препараты, чтобы избежать их влияния на сердечную гемодинамику. В 3-ю группу, контрольную, вошли 29 человек, из них 24 мужчины (82,8 %) и 5 женщин (17,2 %) с длительным стажем курения > 10 пачек / лет. Средний возраст — $63,0 \pm 5,4$ года. У этих пациентов не было выявлено легочных или сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждалось клиническими и инструментальными исследованиями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Критериями включения были показатели спирометрии в пределах возрастной нормы ($ОФВ_1 > 80 \%$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ > 70 \%$), отсутствие патологических изменений электрокардиограммы (ЭКГ) в покое и при проведении велоэргометрического нагрузочного теста.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с использованием аппаратуры *MasterScreen (Erich Jaeger, Германия)*. Ультразвуковое исследование сердца выполнялось на аппарате *VIVID-7 (General Electric, США)* с использованием датчика 3,5 мГц. Эхокардиографическая запись была синхронизирована с ЭКГ.

Измерялись левые отделы сердца в парастернальной позиции в режимах В и М. Определялись следующие параметры ЛЖ: конечно-диастолический (КДРЛЖ) и конечно-систолический размеры (КСРЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастоле, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастоле, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ, %) по Тейхольцу, фракция укорочения левого желудочка (ФУЛЖ, %). В апикальной позиции в В-режиме выявлялись линейные размеры ЛЖ и левого предсердия (ЛП). Индекс объема ЛП (ИОЛП) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИОЛП} = \text{ОЛП} : \text{ППТ},$$

где ОЛП — объем ЛП, ППТ — площадь поверхности тела.

Диастолическую функцию ЛЖ (ДФЛЖ) оценивали с использованием импульсно-волнового доплера:

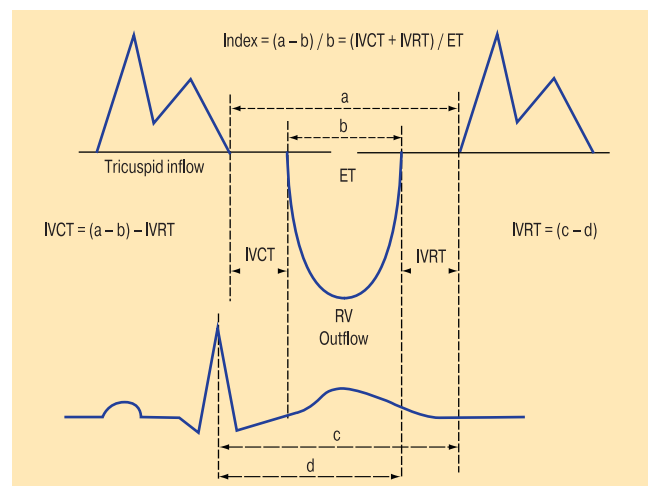


Рис. 1. Расчет индекса MPI [4]

измеряли пик Е и пик А над створками митрального клапана, время замедления пика Е (DT пика Е), рассчитывали отношение Е / А. Для более точной оценки диастолической и систолической функций ЛЖ на уровне митрального фиброзного кольца использовали метод тканевого доплера. Измеряли пик S, пик Am и пик Em, отношение Em / Am, время изоволюметрического сокращения ЛЖ (IVCT), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), время выброса (ET). Затем рассчитывали индекс миокардиальной производительности (MPI) (рис. 1):

$$\text{MPI LV} = \text{IVRT} + \text{IVCT} : \text{ET}$$

Давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) определяли по формуле:

$$\text{ДЗЛА} = 1,3 \times \text{Е} : \text{Em} + 1,2$$

Для правых отделов измерялись следующие показатели: толщина стенки ПЖ, линейный размер ПЖ и ПП, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.). Диастолическую функцию ПЖ (ДФПЖ) оценивали с использованием импульсно-волнового доплера: измеряли пик Е и пик А над створками 3-створчатого клапана, DT пика Е,

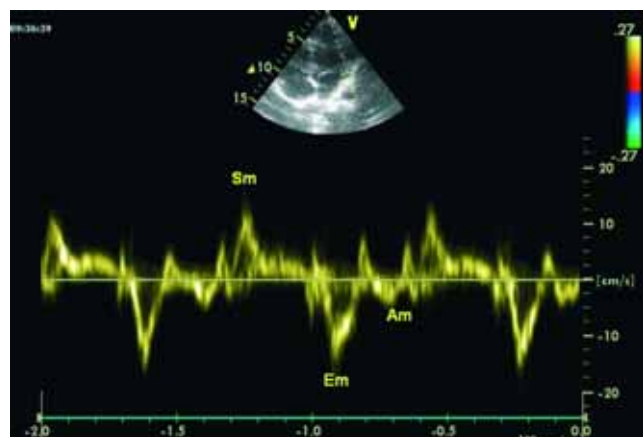


Рис. 2. Тканевой доплер (латеральное кольцо митрального клапана)

рассчитывали Е / А. Для более точной оценки диастолической и систолической функций ПЖ на уровне 3-створчатого фиброзного кольца использовали метод тканевого доплера (рис. 2). Измеряли пик S, пик Am и пик Em, отношение Em / Am, время изоволюметрического сокращения ПЖ (IVCT), время изоволюметрического расслабления ПЖ (IVRT), время выброса (ET). Кроме того, рассчитывался MPI по формуле:

$$\text{MPI RV} = \text{IVRT} + \text{IVCT} : \text{ET}$$

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики, применяя программу *Statistica 6.0*. Статистическую значимость различия средних определяли посредством критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведена сравнительная характеристика пациентов. Все они не отличаются по полу, возрасту, частоте сердечных сокращений (ЧСС). Различия в АД между группами закономерны; уровень АД в 1-й и 2-й группах был незначительно выше, чем в группе контроля. Стаж курения значительно больше (в 3,5 раза) у больных 1-й и 2-й групп, по сравнению с 3-й. Спирометрические параметры в контрольной группе находились в пределах нормальных величин. Показатели ЖЕЛ были ниже в 1-й и 2-й группах, по сравнению с контрольной, на 6,9 % и 14,2 % соответственно. Показатели ОФВ₁ снижены в 1-й и 2-й группах, по сравнению с 3-й, на 44 % и 48,7 % соответственно. Индекс Тиффно в 1-й группе меньше на 46,2 %, а во 2-й – на 44,4 %, по сравнению с 3-й.

Исследование функции левых отделов

В ходе межгруппового анализа параметров (табл. 2) было выявлено, что ИОЛП достоверно ($p < 0,001$) различался во всех 3 группах, увеличиваясь от группы контроля ($24,1 \pm 2,3$) к 1-й ($29,2 \pm 3,5$; прирост – 21,2 %) и 2-й группе ($33,7 \pm 2,95$; прирост – 39,8 %).

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов

Характеристика	Контроль, 3-я группа (n = 29)	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 56)	Достоверность различий
Мужчины, n (%)	24 (82,8)	49 (83,1)	47 (83,9)	НД
Женщины, n (%)	5 (17,2)	10 (16,9)	9 (16,1)	НД
Возраст, лет	63,0 ± 5,4	63,1 ± 5,9	62,9 ± 6,4	НД
Стаж курения, пачек / лет	10,6 ± 7,6	35,5 ± 10,2	35,4 ± 12,8	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; p_3 – НД
ХОБЛ: легкая степень, n (%)	0	2 (3,4)	1 (1,8)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; p_3 – НД
ХОБЛ: средняя степень, n (%)	0	28 (47,5)	21 (37,5)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; p_3 – НД
ХОБЛ: тяжелая степень, n (%)	0	29 (49,1)	34 (60,7)	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; p_3 – НД
ЧСС, мин ⁻¹	70,4 ± 6,3	67,00 ± 7,75	68,1 ± 10,1	НД
Систолическое АД, мм рт. ст.	126,4 ± 10,3	131,0 ± 5,5	138,9 ± 10,5	$p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	74,3 ± 9,1	76,8 ± 6,1	82,6 ± 10	p_1 – НД; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
ЖЕЛ, %	101,0 ± 10,2	94,0 ± 15,2	86,7 ± 10,7	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,01$
ОФВ ₁ , %	93,5 ± 10,2	52,1 ± 12,6	48,0 ± 12,6	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; p_3 – НД
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	80,1 ± 7,1	43,1 ± 10,9	44,5 ± 11,1	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; p_3 – НД

Примечание: p_1 – различия между 1-й и 3-й группами; p_2 – 2-й и 3-й группами; p_3 – 1-й и 2-й группами; НД – различия не достоверны.

Наиболее выраженными различия между группами были при сравнении параметра E / Em ЛЖ. В группе ХОБЛ данный показатель был выше на 49,1 %, по сравнению с контрольной, в группе с сочетанной патологией — на 132,7 %. Диастолические пики тканевого доплера с латеральной части митрального клапана, за исключением пика Am , отличаются между группами с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$). По сравнению с контролем, пик Em ЛЖ ниже в 1-й и 2-й группах — на 31,5 % и 48,5 % соответственно. Соотношение диастолических пиков тканевого доплера Em / Am уменьшается в группе ХОБЛ и еще больше — в группе с сочетанием ХОБЛ и ИБС (на 17 % и 41,5 % соответственно). МРІ ЛЖ достоверно повышался в 1-й и 2-й группах на 15,1 % и 30,2 % соответственно.

Исследование функции правых отделов

Размер ПЖ в 3 группах не различался. Размер ПП был увеличен у пациентов с ХОБЛ и с сочетанием ХОБЛ и ИБС. Самая большая толщина МЖП была зарегистрирована во 2-й группе, что, вероятно, связано с большим количеством случаев артериальной гипертензии у таких больных. Толщина свободной стенки ПЖ была значительно увеличена в 1-й и 2-й группах, но различий между ними не выявлено. СДЛА у пациентов с ХОБЛ было на 15,7 % выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), а в группе с сочетанной патологией — на 55 % выше ($p < 0,001$). Различия СрДЛА более достоверны: во 2-й группе — на 116,9 %, в 1-й — на 42,2 % выше, чем в 3-й группе.

Различия показателей диастолических пиков, полученных посредством традиционного импульсно-волнового доплера и тканевого доплера, были менее выраженными. Отношение диастолических пиков ПЖ E / A выше в группе контроля на 15,5 %, по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$), и на 24 % больше, чем во 2-й группе ($p < 0,001$). Соотношение Em / Am ПЖ ниже в 1-й группе на 40,4 %, а во 2-й — на 48,9 %, чем в группе контроля. Наиболее важным интегральным показателем функции ПЖ является его МРІ, который в 3-й группе составил $0,37 \pm 0,03$, что незначительно превышает нормальное значение. В 1-й группе он был выше на 70,3 %, а во 2-й — на 110,8 %.

Обсуждение

Сравниваемые группы не отличались по полу, возрасту, но стаж курения и проявления артериальной гипертензии были разными. Дополнительный стратификационный анализ по стадиям ХОБЛ не проводился. Не было получено зависимости между параметрами ФВД (ОФВ₁ и ЖЕЛ) и эхокардиографическими данными, что не противоречит данным других исследований [5]. Линейные размеры правого желудочка не отличаются между группами. Однако есть различия между группами в размерах правого предсердия, что связано с увеличением СДЛА и СрДЛА во 2-й и 3-й группах. Данные изменения могут быть обусловлены присоединением посткапиллярной (венозной) гипертензии у пациентов с сочетанной патологией, что приводит к более значимому повышению давления в легочной артерии.

О развитии посткапиллярной гипертензии у таких больных может свидетельствовать и увеличение ИОЛП во 2-й группе. Обращают на себя внимание и более выраженные изменения в ПЖ у пациентов с сочетанной патологией, например гипертрофия свободной стенки ПЖ и МЖП. Достаточно информативным показателем оценки систоло-диастолической функции ПЖ является его МРІ, который

Таблица 2
Межгрупповой сравнительный анализ параметров левых отделов сердца

Характеристика	Контроль, 3-я группа (n = 29)	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 56)	Достоверность различий
КДР, мм	43,7 ± 3,1	41,4 ± 4,7	43,4 ± 5,8	НД
КСР, мм	27,5 ± 2,9	27,4 ± 4,5	28,8 ± 7,5	НД
ФВ, %	66,7 ± 4,6	65,7 ± 6,2	66,4 ± 7,8	НД
ЛЖ, мм	39,4 ± 2,0	40,8 ± 4,4	41,6 ± 5,6	НД
ЛП ₁ , мм	40,3 ± 3,2	42,2 ± 5,0	46,6 ± 6,7	p_1 – НД; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
ЛП ₂ , мм	34,4 ± 4,3	36,3 ± 5,9	38,9 ± 8,8	p_1 – НД; $p_2 < 0,05$; p_3 – НД
ИОЛП, мл/м ²	24,1 ± 2,3	29,2 ± 3,5	33,70 ± 2,95	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
Е ЛЖ, см/с	68,7 ± 7,0	66,7 ± 11,9	75,5 ± 18,7	p_1 – НД; p_2 – НД; $p_3 < 0,01$
А ЛЖ, см/с	61,9 ± 6,4	75,9 ± 12,4	73,3 ± 14,4	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; p_3 – НД
Е / А ЛЖ	1,110 ± 0,062	0,910 ± 0,204	1,090 ± 0,417	$p_1 < 0,001$; p_2 – НД; $p_3 < 0,01$
Е / Em ЛЖ	5,50 ± 0,96	8,20 ± 2,50	12,80 ± 5,65	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
Em ЛЖ, см/с	12,40 ± 1,40	8,50 ± 2,18	6,40 ± 1,43	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
Am ЛЖ, см/с	11,80 ± 1,26	10,20 ± 2,41	10,50 ± 2,40	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$; p_3 – НД
Em / Am	1,060 ± 0,090	0,880 ± 0,214	0,620 ± 0,141	$p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
DT пика Е, мс	184,4 ± 12,0	217,5 ± 34,3	197,5 ± 57,9	$p_1 < 0,01$; p_2 – НД; $p_3 < 0,05$
IVCT ЛЖ, мс	75,3 ± 6,7	75,7 ± 14,4	80,3 ± 22,0	НД
IVRT ЛЖ, мс	78,7 ± 6,5	94,7 ± 18,6	88,2 ± 31,5	$p_1 < 0,001$; p_2 – НД; p_3 – НД
ЕТ ЛЖ, мс	294,1 ± 10,0	282,2 ± 24,7	245,8 ± 33,5	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
МРІ ЛЖ	0,530 ± 0,041	0,610 ± 0,134	0,690 ± 0,187	$p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,01$

Примечание: p_1 – различия между 1-й и 3-й группами; p_2 – 2-й и 3-й группами; p_3 – 1-й и 2-й группами; НД – различия не достоверны.

Таблица 3

Межгрупповой сравнительный анализ параметров правых отделов сердца

Параметр	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 56)	Контроль, 3-я группа (n = 29)	Достоверность различий
ПЖ, мм	29,8 ± 3,1	31,0 ± 4,5	29,6 ± 2,7	НД
ПП ₁ , мм	43,3 ± 3,1	43,8 ± 7,2	39,2 ± 5,0	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,01; p ₃ – НД
ПП ₂ , мм	35,5 ± 4,5	39,7 ± 7,6	33,2 ± 3,9	p ₁ < 0,05; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
МЖП, мм	12,4 ± 1,4	13,3 ± 2,1	9,9 ± 1,7	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,01
Толщина ПЖ, мм	7,6 ± 7,7	8,00 ± 1,61	5,60 ± 0,56	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ – НД
СДЛА, мм рт. ст.	22,1 ± 6,3	29,60 ± 10,83	19,10 ± 1,35	p ₁ < 0,05; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
СрдЛА, мм рт. ст.	11,8 ± 5,1	18,00 ± 9,01	8,30 ± 0,72	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
Е ПЖ, см/с	53,5 ± 9,1	49,6 ± 8,8	49,1 ± 4,1	p ₁ < 0,05; p ₂ – НД; p ₃ < 0,05
А ПЖ см/с	49,9 ± 7,4	50,9 ± 5,9	38,00 ± 4,06	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ – НД
Е / А ПЖ	1,09 ± 0,16	0,980 ± 0,173	1,290 ± 0,075	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,01
DT пика Е, мс	164,6 ± 25,3	192,6 ± 45,5	187,3 ± 7,4	p ₁ < 0,001; p ₂ – НД; p ₃ < 0,001
Em ПЖ	14,70 ± 2,17	15,20 ± 2,32	16,20 ± 1,34	p ₁ < 0,01; p ₂ < 0,05; p ₃ – НД
Am ПЖ	17,90 ± 3,98	21,80 ± 4,75	11,60 ± 1,24	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
Em / Am ПЖ	0,840 ± 0,125	0,720 ± 0,136	1,410 ± 0,110	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
IVCT ПЖ	73,5 ± 6,3	76,70 ± 6,15	52,9 ± 4,1	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,01
IVRT ПЖ	78,4 ± 17,0	98,6 ± 26,4	57,7 ± 4,1	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
ЕТ ПЖ	243,0 ± 20,7	228,8 ± 18,8	290,8 ± 9,8	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
МРП ПЖ	0,630 ± 0,139	0,780 ± 0,189	0,370 ± 0,030	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001

Примечание: p₁ – различия между 1-й и 3-й группами; p₂ – 2-й и 3-й группами; p₃ – 1-й и 2-й группами; НД – различия не достоверны.

почти в 2 раза увеличивался в 1-й группе и еще более – во 2-й.

Использование тканевого доплера позволяет более точно охарактеризовать дисфункцию ПЖ в исследуемых группах. Так, в отличие от отношения диастолических пиков импульсно-волнового доплера (Е / А ПЖ), которое показало дисфункцию только во 2-й группе, изменение отношения Em / Am тканевого доплера отмечалось уже в 1-й группе, что свидетельствует о его большей чувствительности в диагностике ДДПЖ (рис. 3).

Данные о вовлечении ЛЖ в патологический процесс у пациентов с ХОБЛ достаточно противоречивы. Присоединение к ХОБЛ ИБС значительно усугубляет изменения в ЛЖ. Сложной представляется диагностика этих изменений, до снижения систолической функции ЛЖ. Известно, что структурные изменения ЛЖ при ИБС могут быть связаны с нако-

плением коллагена II типа в межклеточном пространстве, что приводит к повышению диастолической жесткости стенок ЛЖ [6]. Методика импульсно-волнового доплера недостаточно чувствительна для оценки диастолической дисфункции ЛЖ, что затрудняет интерпретацию данных. При анализе скоростных параметров импульсно-волнового доплера в 1-й и 2-й группах были получены противоречивые данные (рис. 4). Отношение Е / А в группе контроля составляло 1,110 ± 0,062, а во 2-й группе – 1,09 ± 0,417, т. е. достоверные отличия отсутствовали. Однако известно, что диастолической дисфункции ухудшается уже с I стадии ДД (нарушение ДДЛЖ по 1 типу). Хотя II стадия ДД (псевдонормальная) характеризуется тем, что скоростные параметры импульсно-волнового доплера соответствуют норме, она является переходной от I стадии ДД к более тяжелой III стадии – рестриктивной. Представляется,

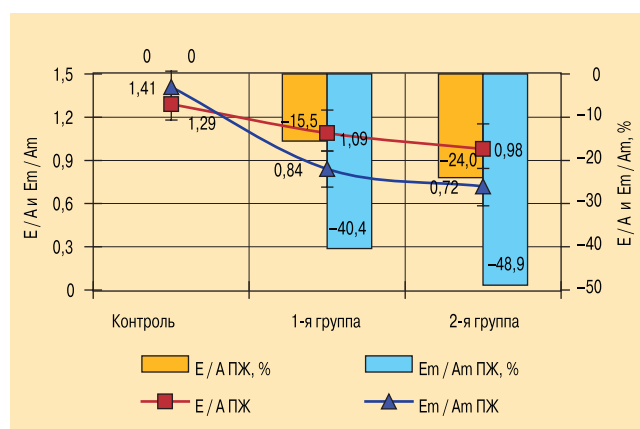


Рис. 3. Сравнительный анализ изменений Е / А и Em / Am ПЖ: комбинированная диаграмма абсолютных (точечные маркеры) значений параметров Е / А и Em / Am и процентных изменений между группами (столбчатая диаграмма) по отношению к контрольной группе

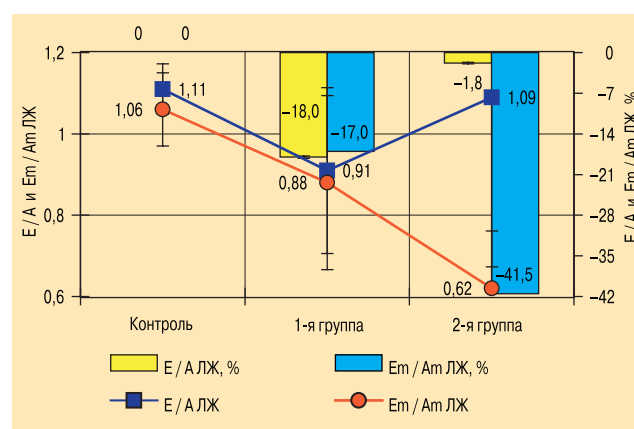


Рис. 4. Сравнительный анализ изменений Е / А и Em / Am ЛЖ: комбинированная диаграмма абсолютных (точечные маркеры) значений параметров Е / А и Em / Am и процентных изменений между группами (столбчатая диаграмма) по отношению к контрольной группе

что такие показатели по группам были получены в значительной степени именно из-за "псевдонормализации" скоростных параметров импульсно-волнового доплера на II стадии ДД у пациентов с ХОБЛ и ИБС. Параметры тканевого доплера изменяются более закономерно: диастолический пик E_m наиболее высок в группе контроля, ниже — у больных ХОБЛ и минимальный — при сочетанной патологии. Это оказывает влияние на отношение E_m / A_m , которое изменяется следующим образом: максимальное среднее значение — в группе контроля ($1,06 \pm 0,09$), что подтверждает отсутствие диастолической дисфункции. Во 1-й и 2-й группах этот показатель был ниже: $0,880 \pm 0,214$ и $0,620 \pm 0,141$ соответственно, что свидетельствует о функциональных проявлениях ДДЛЖ. Кроме того, показатель соотношения первых пиков импульсного и тканевого доплера E / E_m ЛЖ от группы к группе изменяется линейно, что подтверждает усиление степени ДДЛЖ у больных ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ИБС, по сравнению с группой контроля.

Заключение

1. ДДЛЖ развивалась у 57,6 % больных ХОБЛ и у 98,2 % пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС.
2. При сочетании ХОБЛ и ИБС выявлено более значимое увеличение СДЛА, в сравнении с пациентами в группе ХОБЛ.
3. Выраженная легочная гипертензия приводит к ухудшению работы ПЖ, а именно усилению ДДПЖ в группе с сочетанной патологией, по сравнению с больными ХОБЛ, что проявляется увеличением МРП ПЖ, а также достоверными изменениями соотношений E_m / A_m , E / E_m и IVRT ПЖ.
4. Применение технологии тканевого доплера позволяет на ранней стадии и с большей достоверностью выявить ДДЛЖ, используя соотношение показателей тканевой доплерографии с латерального кольца митрального клапана E_m / A_m и выявить диастолическую дисфункцию ПЖ, ис-

пользуя соотношение показателей тканевой доплерографии с латерального кольца трикуспидального клапана E_m / A_m .

Литература

1. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
2. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiol. Eur. Heart J. 2007; 28 (20): 2539–2550.
3. Caso P., Galderisi M., Cicala S. et al. Cioppa association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2001; 14 (10): 970–977.
4. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J. Cardiol. 1995; 26 (2): 135–136.
5. Yilmaz R., Gencer M., Ceylan E., Demirbag R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2005; 18 (8): 873–881.
6. Spinale F.G., Coker M.L., Bond B.R., Zellner J.L. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. Cardiovasc. Res. 2000; 46 (2): 225–238.

Информация об авторах

Горелик Ирина Львовна – врач отделения функциональной диагностики ГКБ № 57; тел.: (495) 465-53-37

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., зав. отделением функциональной диагностики ГКБ № 57; тел.: (495) 465-53-37; e-mail: kalmanova@mail.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., проф., зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: aisanov@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 26.01.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-036.12-06:616.127-005.8

Применение тинростима для коррекции нарушений иммунитета и гемостаза в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

1 – лаборатория иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН: 690087, Владивосток, ул. Сельская, 1;

2 – кафедра госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава": 690950, Владивосток, пр-т Острякова, 2

T.A.Kuznetsova, M.F.Kinyaikin, G.I.Sukhanova, N.N.Besednova

Use of tinrostim for treatment of immune and hemostasis disorders as a part of combined therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The trial was aimed to evaluate effects of tinrostim, which is a complex of low molecular weight peptides, on immunity and hemostasis and to show its clinical efficacy in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This randomized study of 108 patients showed that inclusion of tinrostim in the combined treatment improved the immune system resulting in normalization of cellular and humoral immunity (increase in numbers of CD3⁺-, CD4⁺-lymphocytes and complement components, decrease in concentrations of circulating immune complexes, serum TNF- α , IL-6, and IL-10), and increase in phagocyte activity of neutrophil leukocytes. In patients received tinrostim, results of the ortofenantrolin test decreased from 21.4 ± 2.5 to 14.4 ± 2.2 mg/% ($p = 0.026$) and blood fibrinolytic activity increased from 6.9 ± 0.59 to 10.7 ± 1.6 % ($p = 0.037$) that could be a sign of resolution of disseminated intravascular coagulation and prevention of fibrosis in the bronchial tree. Clinical effect of Tinrostim were seen as an improvement in symptoms such as cough ($p < 0.02$) and dyspnea ($p < 0.05$) and in the lung ventilation (increase in FEV₁) ($p < 0.05$).

Key words: immunity, hemostasis, chronic obstructive pulmonary disease.

Резюме

Целью исследования стала оценка влияния тинростима (комплекса низкомолекулярных пептидов) на систему иммунитета и гемостаза и его клинической эффективности у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких. В рандомизированном исследовании 108 больных показано, что включение тинростима в состав комплексной терапии оказывает корригирующий эффект на состояние иммунной системы: нормализуются показатели клеточного и гуморального иммунитета (повышается содержание CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов и уровня компонентов комплемента, снижается концентрация циркулирующих иммунных комплексов и про-воспалительных цитокинов в сыворотке крови), усиливается фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов. Под влиянием тинростима снижались показатели ортофентролинового теста ($с\ 21,4 \pm 2,5$ до $14,4 \pm 2,2$ мг/%; $p = 0,026$) и возрастала фибринолитическая активность крови ($с\ 6,9 \pm 0,59$ до $10,7 \pm 1,6$ %; $p = 0,037$), что свидетельствует о купировании внутрисосудистого свертывания крови и способствует предотвращению процессов фиброобразования в бронхиальном дереве. Клинический эффект исследуемого препарата проявлялся в уменьшении выраженности основных симптомов заболевания: кашля ($p < 0,02$) и одышки ($p < 0,05$), улучшении вентиляционной функции легких (увеличение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с; $p < 0,05$).

Ключевые слова: иммунитет, гемостаз, коррекция, хроническая обструктивная болезнь легких.

Широкое распространение во всем мире хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) делает проблему ее лечения и профилактики одной из наиболее актуальных. В частности, поиск и разработка новых препаратов, усиливающих эффективность патогенетической терапии при ХОБЛ, составляют важное направление современной медицины [1, 2].

В связи с тем, что в патогенезе ХОБЛ имеет место вторичная иммунологическая недостаточность, затрагивающая различные звенья иммунитета, в составе комплексной терапии показано использование иммунокорректоров. Широко применяются препараты полипептидной природы. В частности, тактивин, тималин, вилон у больных ХОБЛ оказывали выраженный клинический эффект, нормализуя показатели иммунитета [3, 4].

Патология системы гемостаза при ХОБЛ проявляется внутрисосудистым свертыванием крови, что связано с поступлением из тканей в кровь стимуляторов свертывания и активаторов агрегации тромбоцитов, повреждением эндотелия сосудов токсинами, иммунными комплексами, продуктами клеточного распада. Лабораторные признаки нарушения в системе гемостаза — гиперкоагуляция крови и гиперфибриногенемия.

Маркерами внутрисосудистого свертывания крови, имеющими большое диагностическое значение при ХОБЛ, служат растворимые фибрин-мономерные комплексы и продукты деградации фибрина [5, 6]. Характерными признаками являются активация и истощение компонентов свертывающей и фибринолитической систем [7, 8].

Существуют многочисленные примеры использования в клинической практике полипептидов природного и синтетического происхождения для коррекции не только нарушений в системе иммунитета, но и в системе гемостаза при различных заболеваниях [9, 10].

Цель данного исследования — оценить влияние тинростима на систему иммунитета и гемостаза и показать его клиническую эффективность у больных с обострением ХОБЛ.

Тинростим как иммунокорректор достаточно широко применяется в виде биологически активной добавки к пище при лечении различных бактериальных и вирусных инфекций, онкогематологических, соматических и других заболеваний [11]. Влияние этого пептида на систему гемокоагуляции ранее не исследовалось. В настоящее время тинростим находится на стадии предклинических испытаний для создания на его основе лекарственной формы. Разработана технология получения лекарственной формы для внутримышечного введения, и выпущена опытная партия для клинических испытаний.

Материалы и методы

Обследованы 108 больных с обострением ХОБЛ средней и тяжелой степени, находившихся в отделении пульмонологии краевой клинической больницы. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 2,4$ года. Всех включенных в обследование больных рандомизировали методом случайной выборки на однородные, сопоставимые по возрасту и клинической картине группы. Формирование групп испытуемых проводили с учетом принципов доказательной медицины. Постановку диагноза и оценку степени тяжести осуществляли на основании анамнеза, общеклинических, функциональных (состояние функции внешнего дыхания) и лабораторных методов обследования, согласно рекомендациям GOLD [2].

Базисная терапия больных включала в себя стандартные средства для лечения обострения ХОБЛ: глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), бронходилататоры (сальбутамол, ипратропиума бромид), антибиотики широкого спектра действия (ампициллин, цефалоспорины, макролиды, респираторные фторхинолоны).

С целью оценки эффективности применения тинростима пациенты были поделены на 2 группы. В 1-ю группу (основную) вошли больные, которые помимо базисного курса лечения принимали тинростим. Вторую группу (сравнения или контрольная) составили пациенты, которые получали аналогичный курс терапии без тинростима (базисная терапия). Обследование проводили до и по окончании курса лечения. От каждого испытуемого получали добровольное информированное согласие, что регистрировали в специальной карте. Также обследовали группу практически здоровых лиц (25 доноров краевой станции переливания крови), не имеющих хронической бронхолегочной патологии и аллергических заболеваний (показатели которых принимали за среднее значение нормы).

Тинростим назначали по 1 таблетке 2 раза в день до еды утром и вечером в комплексе с базисной терапией, курс приема — 15 дней. Действующее вещество тинростим представляет собой комплекс низкомолекулярных пептидов, выделенных из оптических ганглиев кальмаров промысловых видов. Тинростим разрешен к производству, реализации и применению на территории РФ (регистрационное удостоверение № 77.99.04.928.Б.000663.08.03 от 29.08.03).

В комплекс лабораторного обследования помимо общеклинических методов включали оценку параметров иммунной системы: показателей клеточного звена иммунного ответа (общее число лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови и их субпопуляционный состав, иммунорегуляторный индекс — $CD4^{+} / CD8^{+}$), фагоцитарный показатель (в %) и фагоцитарное число (ФЧ в у. е.) нейтрофилов. Изучали также показатели гуморального иммунитета: спектр про- и противовоспалительных цитокинов, компонентов комплемента, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови. Кроме того, исследовали параметры коагулограммы, позволяющие судить о состоянии плазменного звена гемостаза: тромбиновое время, протромбиновый индекс; маркеры тромбоза: ортофенантролиновый тест (ФТ); содержание естественных антикоагулянтов; уровень антитромбина III, а также фибринолитическую активность крови (ФА) и уровень фибриногена.

Клиническую эффективность оценивали после лечения по проявлению основных симптомов: кашля и одышки (по 4-балльной шкале), продолжительности показателей общей слабости, потливости, субфебрильной температуры (в днях), а также по показателю вентиляционной функции легких — объему форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$, %_{долж.}).

Данные представлены как $M \pm m$, критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p < 0,05$). Оценка значимости различий при нормальном распределении проводилась с использованием t-критерия Стьюдента (для независимых выборок и для попарно связанных вариационных рядов). При ненормальном распределении количественных признаков применяли непараметрический W-критерий Вилкоксона (для сравнения показателей до и после лечения или 2 попарно связанных показателей). Наличие взаимосвязей показателей оценивали посредством коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования состояния иммунной системы больных ХОБЛ до лечения свидетельствуют о нарушении клеточных (снижение содержания общей и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов) и гуморальных (повышение уровня IgM и снижение IgA, повышение концентрации ЦИК, дефицит C3-, C4-, C5-компонентов комплемента, существенное превышение нормального содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови)

механизмов иммунитета у больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми. Показатели фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов крови у пациентов с ХОБЛ также были снижены.

Из числа обследованных больных ХОБЛ нарушения в системе гемостаза, характерные для латентного внутрисосудистого свертывания, были выявлены в 57 % случаев. До лечения значения ФТ — наиболее информативного и стандартизованного показателя течения диссеминированного внутрисосудистого свертывания, выявляющего циркуляцию в крови активного тромбина и растворимых фибрин-мономерных комплексов, значительно превышали таковые у здоровых лиц ($20,1 \pm 2,4$ мг/% у больных ХОБЛ и $3,38 \pm 0,39$ мг/% у здоровых; $p = 0,001$). Кроме того, у пациентов с ХОБЛ вдвое снижались показатели ФА ($6,9 \pm 0,59$ % и $14,0 \pm 2,1$ % соответственно; $p = 0,001$), что свидетельствует об угнетении фибринолитической активности крови и является прогностически неблагоприятным признаком, т. к. способствует отложению избытка фибрина, являющегося матрицей для фибробластов, и ведет к формированию фиброза.

В связи с тем, что иммунные механизмы имеют особое значение в регуляции системы гемостаза, в ряде работ показано, что нарушения в иммунной системе коррелируют с таковыми в системе гемостаза при различных заболеваниях [9, 10, 12, 13]. Было проведено исследование подобных взаимосвязей у пациентов с ХОБЛ между исходными (до лечения) показателями Т-клеточного звена иммунитета, цитокинового статуса и показателями системы гемостаза, характерными для латентного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Установлена прямая значимая тесная связь уровня фактора некроза опухоли- α (TNF- α) с ФТ ($r = 0,816$; $p = 0,006$), умеренная связь уровня интерлейкина-6 (IL-6) с ФТ ($r = 0,676$; $p = 0,004$) и обратная слабая связь между содержанием CD3⁺-лимфоцитов и показателями ФТ ($r = -0,234$; $p = 0,017$). Взаимосвязь уровня цитокинов в сыворотке крови с ФА у больных ХОБЛ представляла собой обратную умеренную корреляцию с уровнем TNF- α ($r = -0,489$; $p = 0,05$) и с уровнем IL-6 ($r = -0,416$; $p = 0,04$). Кроме того, выявлена умеренная прямая корреляционная связь между содержанием CD3⁺-лимфоцитов и показателями ФА ($r = 0,423$; $p = 0,024$). Для остальных показателей корреляционные взаимосвязи либо не были установлены, либо были статистически незначимы.

Включение тинростима в курс лечения проводило к повышению, по сравнению с исходным значением, относительного содержания CD3⁺-лимфоцитов до $60,9 \pm 3,13$ % ($p = 0,01$), тогда как у больных 2-й группы оно лишь имело тенденцию к увеличению. У пациентов, принимавших тинростим, также увеличивалось содержание CD4⁺-лимфоцитов ($p = 0,01$). Выраженное стимулирующее влияние тинростима отмечено в отношении показателей фагоцитарной активности нейтрофилов.

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов после лечения с применением тинростима свидетельствует о повышении концентрации имму-

ноглобулина А ($1,01 \pm 0,09$ г/л до $1,25 \pm 0,08$ г/л; $p = 0,03$) и снижении иммуноглобулина М ($1,58 \pm 0,17$ г/л до $1,3 \pm 0,09$ г/л; $p = 0,05$). Уровень ЦИК в сыворотке крови больных снижался со $112,6 \pm 10,1$ до $70,9 \pm 6,9$ у. е. ($p = 0,001$), а содержание С3-, С4- и С5-компонентов комплемента повышалось по сравнению с исходным и приближалось к показателям нормы.

Снижение у больных ХОБЛ содержания Т-клеточных субпопуляций лимфоцитов (как хелперов, так и супрессоров) влечет за собой нарушения регуляторных взаимоотношений иммунокомпетентных клеток, а следовательно, и продукции цитокинов. Исходный уровень про- (TNF- α , IL-1 α , IL-6) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов у больных ХОБЛ существенно (5–10-кратно) превышал средние показатели нормы, что свидетельствует о системной воспалительной реакции [14, 15]. Динамика цитокинов под влиянием тинростима была следующей: снижался уровень TNF- α ($52,9 \pm 5,4$ пг/мл до $30,8 \pm 4,6$ пг/мл; $p < 0,05$) и уровень IL-6 ($103,4 \pm 26,2$ пг/мл до $67,5 \pm 25,9$ пг/мл; $p < 0,05$) при отсутствии положительной динамики отмеченных показателей в группе контроля.

Исследование показателей системы гемостаза у больных, принимавших тинростим, показало, что значение ФТ снижалось с $21,4 \pm 2,5$ мг/% при поступлении до $14,4 \pm 2,2$ мг/% при выписке ($p = 0,026$), а ФА, напротив, возросла соответственно с $6,9 \pm 0,59$ % до $10,7 \pm 1,6$ % ($p = 0,037$). В процессе лечения у больных 2-й группы положительная динамика показателей ФТ и ФА отсутствовала, что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой терапии. Полученные данные (снижение показателей ФТ, повышение параметров ФА) указывают на то, что тинростим приводит к уменьшению тромбоинемии и увеличению фибринолитического потенциала крови. Последнее способствует предотвращению отложения на стенках сосудов избытка фибрина, а следовательно, и купированию процессов фиброобразования и обструкции в бронхиальном дереве.

В результате комплексной терапии отмечалась статистически значимая положительная динамика клинического состояния пациентов, выражающаяся в редукции основных симптомов заболевания и их продолжительности. При этом на фоне приема тинростима была более выраженной регрессия характера кашля (в 2,1 раза по сравнению с 1,5 раза в группе контроля; $p < 0,05$). Кроме того, в основной группе отмечено уменьшение одышки ($p < 0,05$) и продолжительности субфебрильной температуры ($p < 0,05$). В результате лечения с применением тинростима у больных ХОБЛ также регистрировалась достоверная динамика ОФВ₁, который в 1-й группе увеличивался на 12,2 % ($p < 0,05$), а во 2-й — на 5,6 % ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных ХОБЛ выявлены признаки вторичной иммунной недостаточности (нарушение клеточных и гуморальных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета), а также латентного внутрисосудистого свертывания крови (повышение уровня активного тромбина и раст-

воримых фибрин-мономерных комплексов на фоне снижения фибринолитического потенциала крови). Методом корреляционного анализа выявлены взаимосвязи, свидетельствующие о сопряженности нарушений в системах иммунитета и гемостаза у обследованных больных ХОБЛ, что обосновывает применение иммуномодуляторов, оказывающих влияние на обе системы, с целью коррекции обнаруженных нарушений.

Применение тинростима в комплексе с базисной терапией способствует коррекции показателей иммунного статуса больных ХОБЛ, выражающейся в повышении уровня Т-клеточного иммунитета, стимулирующем влиянии на фагоцитарную активность нейтрофилов, нормализации показателей гуморального иммунитета. Под влиянием тинростима у больных выявлено снижение показателей ФТ как маркера тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови, а также возрастание показателей ФА, т. е. увеличение фибринолитического потенциала крови.

Итоговым результатом включения тинростима в состав комплексной терапии больных ХОБЛ является повышение клинической эффективности лечения. Клинический эффект тинростима обусловлен его влиянием на ключевые патофизиологические процессы и связан с иммуномодулирующим, противовоспалительным действием и нормализующим влиянием на систему гемостаза. Это, в свою очередь, снижает риск прогрессирования ХОБЛ, приводит к стабилизации течения заболевания, способствует снижению гнойно-септических и коагулологических осложнений, более быстрому купированию обострений.

Учитывая полученные результаты, можно рекомендовать включение тинростима в состав в курс комплексного лечения больных ХОБЛ с целью повышения эффективности патогенетической терапии.

Заключение

Применение тинростима в курсе базисной терапии больных ХОБЛ позволяет повысить показатели клеточного и гуморального иммунитета (увеличение содержания CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов крови, снижение содержания ЦИК, повышение уровня компонентов комплемента, уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови), индуцирует положительную динамику показателей системы гемостаза (снижение интенсивности гиперкоагуляции и рост фибринолитической активности крови).

С учетом иммуномодулирующих свойств и нормализующего влияния на систему гемостаза можно рекомендовать применение тинростима как средства вспомогательной терапии пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность. *Аллергология* 2006; 1: 39–43.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2006 г. ВОЗ). Пер с англ. М.: Атмосфера; 2007.
3. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Гаймоленко И.Н. и др. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых и хронических заболеваний легких у взрослых и детей. *Мед. иммунол.* 2003; 5 (3–4): 301.
4. Оболенкова Н.И. Влияние иммунокоррекции с применением тималина на эффективность комплексного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань; 2006.
5. Дзюблик Я.А., Морозова Н.А., Яхниця Т.В. и др. Особенности нарушений системы гемостаза у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких. *Укр. пульмонолог. журн.* 2002; 4: 58–61.
6. Cella G., Sbarai A., Mazzaro G. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 7 (3): 205–208.
7. Чесникова А.И. Особенности состояния системы гемостаза на этапах развития и прогрессирования хронического легочного сердца. *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2006; 5 (2): 50–56.
8. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; suppl. 46: 28–32.
9. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Сазоненко В.А. и др. Влияние тималина на иммунитет, гемостаз и уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ожоговой болезни. *Гематол. и трансфузиол.* 2002; 47 (1): 17–21.
10. Ключерева Н.Н., Колесниченко Л.Р., Хамаева Ц.Б. и др. Влияние вилона, эпителина и эпителинамина на иммунитет и гемостаз при сахарном диабете первого типа. *Аллергол. и иммунол.* 2005; 6 (2): 183.
11. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Биологически активная добавка к пище тинростим (в помощь практическому врачу). Владивосток; ТИНРО-Центр; 2003.
12. Кузник Б.И., Патеюк А.В., Джулай М.А. и др. Пептидные механизмы регуляции иммунитета и гемостаза. *Аллергол. и иммунол.* 2005; 6 (2): 160–161.
13. Цыбиков Н.Н., Степанов А.В., Цепелев В.Л. и др. Взаимосвязь иммунитета, гемостаза и неспецифической резистентности в эксперименте и клинике. В кн.: Сборник докладов Всероссийской науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины". Чита; 2003: 370–371.
14. Agusti A.G.N., Noguera A., Saulea J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
15. Gea J., Barreiro E., Orozco-Levi M.L. Systemic inflammation in COPD. *Clin. Pulm. Med.* 2009; 16 (5): 233–242.

Информация об авторах

Кузнецова Татьяна Алексеевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН; тел.: (4232) 44-24-46; e-mail: takuznets@mail.ru
 Киняйкин Михаил Федорович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Владивостокского государственного медицинского университета; тел.: (4232) 40-08-46; e-mail: 589014@bk.ru
 Суханова Галина Ивановна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Владивостокского государственного медицинского университета; тел.: (4232) 40-09-67
 Беседнова Наталья Николаевна – акад. РАМН, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН; тел.: (4232) 20-36-90; e-mail: niem_vl@mail.ru

Поступила 15.12.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-036.12-085.27

Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием¹

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой²

КСОЛАР / XOLAIR®

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предостережения.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гелиминтных инфекций, с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимостью фруктозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы (содержание сахаразы в 150 мг препарата составляет 108 мг, в 75 мг – 54 мг), при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. **Побочное действие.** В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергической гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения. Очень часто (у детей): гипертермия, головная боль. Часто: головная боль, реакции в месте введения препарата, отечность, эритема, зуд и головная боль. Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, снижающиеся состояния, постуральная гипотензия, приливы, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная чувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: гелиминтные инфекции, отек гортани. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алоpecia, артралгия, миалгия и опухание суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечания для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Регистрационное удостоверение ЛСР - 000082 от 28.05.2007

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: www.ginaasthma.org, 2008.

2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2006;60:300–316.

Полную информацию о препарате КСОЛАР можно получить в ООО «Новartis Фарма»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2; тел.: (7 495) 967 1270; факс: (7 495) 967 1258; www.novartis.ru

На правах рекламы

 **NOVARTIS**

О.А.Цветкова, М.Х.Мустафина

Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова Росздрава: 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 6

О.А.Тsvetkova, М.Кh.Mustafina

Chronic obstructive pulmonary disease in women

Key words: COPD, epidemiology, women, gender, sex differences, tobacco smoke, air pollution.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эпидемиология, женщины, пол, половые различия, табакокурение, загрязнение воздуха.

Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких

С начала XX в. в западных странах регистрировался активный рост табакокурения. Уже в середине XX в., когда $> 1/2$ населения Северной Америки курили, была известна связь рака легких и табакокурения. Однако к концу XX в. вследствие активной противотабачной политики государств в Северной Америке количество курильщиков уменьшилось. Аналогичной была ситуация и в европейских странах. Учитывая это, производители табачной продукции стали увеличивать производство и распространять продукцию в развивающихся странах. Так, в некоторых азиатских странах процент курящих мужчин составляет $> 75\%$ [1, 2]. Вскоре после снижения курения в Северной Америке уровень смертности от ишемической болезни сердца и инсульта снизился, однако уровень смертности от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) продолжал расти.

Какова же причина роста ХОБЛ в европейских странах и в Северной Америке при том, табакокурение стало гораздо менее активным? Наиболее значимым фактором может быть необратимость поражения легочной ткани вследствие табакокурения. То есть в дальнейшем, после отказа от курения, к уже сниженному уровню функционирования легких присоединяется возрастное снижение легочной функции. Это подтверждается предположением, что врачи-пульмонологи продолжают "пожинать плоды" табакокурения, имевшего место 10–20 лет назад. Возможно, в настоящее время женщины курят столь же активно, что и мужчины, однако являются более подверженными негативному воздействию табачного дыма. Развитие такой вредной привычки у более предрасположенного населения, возможно, увеличивает распространенность ХОБЛ.

В середине XX в. смертность от ХОБЛ среди мужчин превышала смертность от ХОБЛ среди женщин в соотношении 2 : 1 или 3 : 1. В 1980 г. появились сообщения о росте заболеваемости ХОБЛ среди женщин и о выравнивании ее частоты. Канада была 1-й страной, которая заявила о преобладании женщин среди пациентов с ХОБЛ [3]. При сравнении по воз-

растным категориям выяснилось, что женщины с большей вероятностью заболевают ХОБЛ в молодом и среднем возрасте. Только в старших возрастных группах преобладает мужская генерация. Ожидается, что уровень госпитализаций среди женщин возрастет к 2015 г. в 2 раза, как и уровень смертности [4] (рисунок).

Недавние исследования показали, что в период 1982–1996 гг. распространенность хронического бронхита возросла. Среди женщин она увеличилась на 65 % (36,3 vs 59,8 на 1 000 человек), среди мужчин — на 50 % (31,4 vs 47 на 1 000 человек). Напротив, частота развития эмфиземы легких выше у мужчин по сравнению с женщинами. В 1997 г. в Великобритании распространенность ХОБЛ составляла 1,7 % среди мужчин и 1,4 % — среди женщин. За период 1990–1997 гг. распространенность возросла на 25 % у мужчин и на 69 % — у женщин. Распространенность ХОБЛ среди мужчин находится на "плато" с середины 90-х гг. XX в., но растет среди женщин. Так, в 1997 г. частота ХОБЛ среди женщин достигла уровня, зарегистрированного среди мужчин в 1990 г. [5].

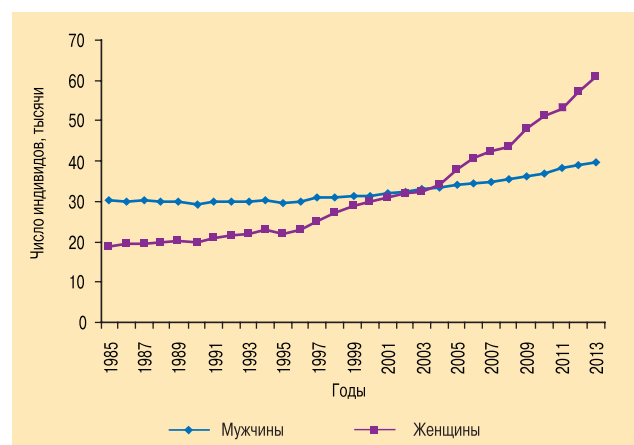


Рисунок. Настоящий (до 2000 г.) и предполагаемый (после 2000 г.) уровень госпитализаций больных мужчин и женщин с ХОБЛ в Канаде [4]

Причины развития ХОБЛ у женщин

Табакокурение

В начале XX в. курение не было распространено среди женщин. Многими общественными организациями оно осуждалось как аморальное. Однако представители табачной индустрии пропагандировали образ курящей женщины — независимой, имеющей свободу выбора. В 1923 г. на долю женщин приходилось только 5 % от всех сигаретных продаж. Но уже в 1929 г. этот показатель возрос до 12 %, а в 1933 г. — до 18,1 %. Пик потребления, 34 % сигаретных продаж, был впервые зарегистрирован в 1965 г. С середины 80-х гг. XX в. ~25 % женщин в США постоянно курят; процент курящих девушек постоянно растет [6].

В настоящее время в мире ~200 млн курящих женщин: в развитых странах — ~22 %, а в развивающихся — ~9 %. Ожидается, что доля курящих женщин в развивающихся странах к 2025 г. достигнет 20 %. Это означает, что к 2025 г. > 500 млн женщин в мире будут курить [7]. Известно, что у 15–20 % курильщиков развивается ХОБЛ, однако эта цифра может быть недооценена. Существует мнение, что женщины в большей степени предрасположены к повреждению легочной паренхимы по сравнению с мужчинами. Два перекрестных исследования с участием курильщиков в Пекине и Копенгагене показали, что у женщин более выражено нарушение легочной функции вследствие курения, чем у мужчин [8, 9].

В ранних исследованиях с участием курящих мужчин и женщин делался вывод, что женщины и мужчины в равной степени предрасположены к развитию ХОБЛ. Однако в этих исследованиях оценивалось развитие ХОБЛ по количеству выкуриваемых сигарет, но не по гендерному признаку. В более поздних исследованиях учитывались гендерно-возрастные особенности. Так, в исследовании здоровья легких (*Lung Health Study*) предполагалось, что женщины более подвержены развитию ХОБЛ по сравнению с мужчинами. В исследовании принимали участие 5 887 курящих мужчин и женщин в возрасте 35–59 лет. У курильщиков этого возраста отмечалось средней степени ограничение воздушного потока по дыхательным путям (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) — в пределах 59–90 % долж.). В этих исследованиях было продемонстрировано, что у женщин респираторный ответ на метахолин активнее [10]. Это может быть объяснено

более медленным ростом и меньшим размером дыхательных путей. Сопrotивляемость дыхательных путей в 4 раза больше зависела от радиуса дыхательных путей и при сравнении с мужчинами женщины находились выше на экспоненциальной кривой зависимости сопротивляемости дыхательных путей от калибра. Таким образом, при увеличении толщины слизистой бронхов женщины в большей степени могут страдать от обструкции по сравнению с мужчинами. Более крупные с возрастом дыхательные пути в меньшей степени склонны к критическому сужению.

Некоторые исследования показали больший риск возникновения дыхательной патологии у женщин вследствие курения, по сравнению с мужчинами. *E. Prescott et al.* [9] опубликовали результаты 2 больших европейских исследований по снижению легочной функции вследствие курения. В исследовании *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) принимали участие 13 897 мужчин и женщин, рожденных в 20-е гг. XX в. В исследовании *Glostrup Population Study* (GPS) принимали участие 4 814 мужчин и женщин. Так, в CCHS скорость снижения легочной функции составляла 7,4 мл у женщин и 6,3 мл у мужчин. В GPS эти показатели равнялись 10,5 мл и 8,4 мл соответственно. *R. Carter et al.* [11] продемонстрировали схожие результаты в меньшей группе мужчин и женщин. Учитывая тяжесть заболевания по спирометрическим показателям и определяя длительность табакокурения, исследователи обнаружили, что женщины имели большую степень обструкции в зависимости от длительности приема и количества выкуриваемых сигарет. Результаты исследования могут быть объяснены склонностью женщин к недооценке табакокурения или переоценке такового у мужчин. Результаты этой работы полностью согласуются с эпидемиологическими данными по ХОБЛ и данными по другим табакоассоциированным заболеваниям, включая рак легких. Женщины при сравнении с мужчинами демонстрируют более выраженную обструкцию дыхательных путей в зависимости от длительности и количества выкуриваемых сигарет [11] (табл. 1).

Загрязнение воздуха

Помимо табакокурения, другим фактором риска развития ХОБЛ является загрязнение воздуха смесью отдельных частиц и капель жидкостей, различных по форме, размеру, составу и происхождению [12]. В развивающихся странах оно является большой проблемой. Мельчайшие частицы в воздухе приносят больший вред здоровью, поскольку при вдохе глубже проникают по дыхательным путям в легкие [13]. Чаще всего это продукты горения: сажа, конденсаты кислот, сульфаты или нитраты металлов [12]. В то время как загрязнение воздуха на открытом пространстве воздействуют на мужчин и женщин в равной степени, продукты горения в помещениях больше влияют на здоровье женщин. Это обусловлено применением необработанного топлива, такого как уголь, навоз, перегной, дерево, для обогрева помещений и приготовления пищи.

Таблица 1
Тяжесть ХОБЛ у мужчин и женщин относительно длительности курения [11].

Степень тяжести ХОБЛ	Длительность курения, пачек / лет	
	женщины	мужчины
Легкая	35,1	60,1
Средняя	54,8	65,9
Тяжелая	58,5	67,4

Инфекции

Значительным фактором риска ХОБЛ являются инфекции. ВИЧ и туберкулез распространены по всему миру. Буллезная эмфизема была выявлена с помощью мультиспиральной компьютерной томографии у $> 12\%$ пациентов с ВИЧ [14]. Наличие ВИЧ у больного приводит к большей предрасположенности развития эмфиземы у курильщиков. Не ясно, приводит ли ВИЧ-инфекция самостоятельно или вторично к разрушению легочной паренхимы, однако в исследованиях с использованием бронхоальвеолярного лаважа было выявлено большое количество цитотоксичных лимфоцитов в легких у серо-позитивных по ВИЧ пациентов; также была выявлена корреляция концентрации этих лимфоцитов в легких и развития эмфиземы [15, 16]. В отличие от ВИЧ-инфекции, туберкулез является давно известным инфекционным заболеванием. Известно, что ХОБЛ часто развивается на уже пораженных туберкулезом легких [17]. Женщины имеют особый риск развития как ВИЧ, так и туберкулеза. При этом среди женщин чаще имеет значение социокультурное влияние. У них в большей степени, по сравнению с мужчинами, существует страх стигматизации, вследствие этого — отсутствие обращения за медицинской помощью, нехватка времени и средств для лечения.

Профессиональное воздействие

Хорошо известны вредные вещества и химикаты, контакт с которыми может провоцировать развитие ХОБЛ. К ним относятся профессиональные загрязнители горной и тяжелой промышленности при добыче каменного угля, слюды, свинца, цинка, марганца, подрывных работах, измельчении песка, строительстве. Большое значение имеет воздействие на легочную ткань веществ, выделяемых при традиционно женских видах работ — в текстильной промышленности, при полировке драгоценных камней, в горном деле, керамическом и стекольном производстве. Известно, что длительное воздействие этих факторов может приводить к частично обратимой обструкции дыхательных путей. В качестве примера можно привести гендерно-ассоциированное заболевание биссиноз. Это поражение легочной паренхимы вследствие воздействия хлопковой пыли, похожее на багассоз (патология, развивающаяся под влиянием пыли тростникового сахара). Также биссиноз может возникать при длительном вдыхании пыли льна, конопли. В одном китайском исследовании было замечено, что в когорте китайских текстильных работников, более половины из которых — женщины, практически все не курили. Однако ежегодное снижение ОФВ₁ у них было больше, чем в контрольной группе, особенно у курильщиков [18].

Генетические факторы

Предполагается, что все вышеперечисленные факторы сами по себе не могут вызвать развитие ХОБЛ. Необходимо взаимодействие модифицирующих фак-

торов с особенностями самого организма, часть которых в большей степени выражены у женщин. Хорошо известен генетический фактор — недостаточность α_1 -антитрипсина, что проявляется синдромом Марфана, синдромом Элерса–Данлоса [19]. *S. Birring et al.* [20] проспективно определили 25 пациентов ХОБЛ, которые не являлись курильщиками или имели индекс курения < 5 пачек / лет. 86 % из этих пациентов с неясной причиной ХОБЛ (недостаточность α_1 -антитрипсина отсутствовала) были женщинами.

При наблюдении 44 семей с ранним развитием ХОБЛ наибольшая частота заболевания была выявлена среди женщин (79,6 %) [21]. При исключении из группы настоящих и бывших курильщиков было обнаружено, что у женщин-родственниц I степени индекс Тиффно значительно ниже, а бронхиальная гиперреактивность — выше, чем у мужчин I степени родства. Более того, мультивариантный анализ этой же группы показал больший риск снижения ОФВ₁ и большую бронхиальную чувствительность у женщин I степени родства, по сравнению с мужчинами [22].

Другие причины

Фактор риска ХОБЛ у женщин может быть связь с аутоиммунными механизмами. Так, в исследовании с участием 2 групп женщин оценивалась мокрота. В 1-й группе она содержала большое количество эозинофилов, во 2-й — нейтрофилов. Интересно, что во 2-й группе частота развития аутоиммунных заболеваний, в частности тиреотоксикоз, была выше [20]. Значение этого исследования окончательно не определено, однако существует предположение, что в некоторых случаях, особенно у некурящих, ХОБЛ формируется в следствие иммунной дисрегуляции, которая наиболее часто встречается у женщин.

Потенциальные факторы, предрасполагающие к развитию ХОБЛ у женщин

У женщин дыхательная патология может развиваться вследствие меньшего размера дыхательных путей. Эта физиологическая особенность вносит вклад в формирование заболевания и позволяет предположить, что женщины могут подвергаться большей дозе табачных продуктов по сравнению с мужчинами. Так, концентрация вредных веществ, получаемых женщиной при курении, оказывается больше, чем у мужчин, именно в силу меньшего размера легких. Однако различия дыхательных систем у женщин и мужчин не ограничивается размером.

Дыхательный размер легочной ткани увеличивается еще в течение 2 лет после рождения. Увеличение размера легких с возрастом является закономерным последствием увеличения дыхательной поверхности легких. При рождении легкие у девочек меньше, чем у мальчика, содержат меньшее количество бронхиол. Женские легкие созревают для выработки сурфактанта раньше, чем мужские. Сопrotивляемость легочной ткани у новорожденных девочек обычно ниже, несмотря на меньший размер. Они меньше предрасположены

к развитию респираторного дистресс-синдрома, чем мальчики, и в большей степени подвержены действию гормонов для продукции сурфактанта [23]. Женские легкие остаются меньшими по размерам, чем мужские, даже в пубертатный период, когда девочки крупнее мальчиков. Поскольку девочки обычно достигают своего максимального роста в позднем пубертате, их легочная паренхима также перестает увеличиваться, в то время как у мальчиков легкие могут расти вплоть до раннего взросления. У девочек и мальчиков рост легочной паренхимы и дыхательных путей находится в диссонансе, однако наиболее это выражено у мальчиков. Конфигурация легких взрослой женщины — результат пропорционального роста ее дыхательных путей по отношению к легочной паренхиме. У мальчиков же рост дыхательных путей отстает от роста легочной паренхимы [24, 25].

Существует несколько объяснений различий развития обструкции дыхательных путей между мужчинами и женщинами. Большую роль играют гормональные или физиологические факторы у женщин, которые приводят к меньшей толерантности к сигаретному дыму. В частности, в исследовании на крысах было показано, что при воздействии табачного дыма в течение 180 дней у самок отмечалось значительно повышение количества бокаловидных клеток в бронхах, по сравнению с самцами, что может свидетельствовать о большей предрасположенности женщин к развитию бронхита [26]. В исследованиях *I. Tager et al.*, *F.E. Speizer et al.* было подтверждено, что в популяции риск развития ХОБЛ у женщин выше, чем у мужчин [27, 28].

Мужчины и женщины могут также иметь разные атопические проявления, которые выявляются кожными пробами или определением уровня IgE. Мальчики могут демонстрировать большую реактивность в раннем детстве, по сравнению с женщинами [29]. В одном скандинавском исследовании было показано, что у мужчин чаще отмечался повышенный уровень специфического для клещей IgE, однако этот иммуноглобулин не повышался при воздействии других домашних антигенов [30]. Изменение уровня специфического IgE может зависеть от таких факторов, как курение и профессиональные вредности.

Существуют доказательства того, что на состояние респираторной системы влияет гормональный фон.

Широко известно действие прогестерона, провоцирующего появление одышки у беременных. Изменения уровня прогестерона могут также провоцировать усиление астматических симптомов в зависимости от менструального цикла. В период до менструации и во время нее у женщин, не страдающих БА, снижался уровень выдыхаемого оксида азота [23]. Чувствительность дыхательных путей в течение менструального цикла не меняется. У женщин без БА повышаются плотность рецепторов к β_2 -адреномиметикам и респираторная чувствительность к аденозинмонофосфату (АМФ) [31]. Экзогенный прогестерон, принимаемый женщинами в фолликулярной фазе менструального цикла, нарушает регуляцию плотности β_2 -адренорецепторов. В исследованиях с участием женщин, больных БА, в лютеиновой фазе менструального цикла регистрировалось повышение плотности β_2 -адренорецепторов. Экзогенное назначение прогестерона (не эстрогена) в фолликулярной фазе парадоксально снижает плотность β_2 -адренорецепторов и чувствительность дыхательных путей к циклическому АМФ. Возрастной фактор также может влиять на эти сложные гормональные эффекты β_2 -адренергической чувствительности [31].

В исследовании *J.P.de Torres* [32] был выявлен интересный факт: частота ХОБЛ не увеличивается у женщин старше 50 лет по сравнению с мужчинами, что, вероятно, обусловлено протективным эффектом менопаузы. Так, при сравнении 2 групп мужчин-курильщиков — моложе и старше 50 лет — частота ХОБЛ увеличивалась с 22 до 34 %, в то время как у женщин она оставалась постоянной (16 % vs 17 %). Однако в этой работе не учитывались наступление менопаузы у женщин и использование ими заместительной гормональной терапии. Существует предположение о том, что заместительная гормональная терапия может препятствовать прогрессирующему снижению легочной функции [33]; в одном исследовании было показано, что заместительная гормональная терапия не повышает частоту вновь диагностированных больных ХОБЛ [34].

Диагностические ошибки

Известно, что "золотым стандартом" диагностики ХОБЛ является спирометрия. Однако в настоящее

Таблица 2
Предварительные диагнозы, установленные врачами при оценке гипотетического курильщика с одышкой [4]

	Диагноз		
	ХОБЛ, %	БА, %	Нереспираторное заболевание, %
Анамнез или физикальный осмотр			
мужчины	64,6	32,3	3,1
женщины	49	43,8	7,3
Данные спирометрии			
мужчины	76	21,9	2,1
женщины	64,6	32,3	3,1
Прием пероральных глюкокортикостероидов			
мужчины	85,4	10,4	4,2
женщины	78,1	17,7	4,2

время врачи по-прежнему не во всех случаях используют этот метод диагностики, и в связи с этим возрастает вероятность не распознать заболевание.

Помимо этого, у большинства врачей сложился определенный стереотип больного ХОБЛ: длительно курящий пожилой мужчина, предъявляющий жалобы на кашель, одышку. Примером является исследование с участием 192 врачей общей практики в Северной Америке [4]. При их опросе были обнаружены гендерные ошибки в диагностическом подходе к наиболее частым респираторным симптомам. В тех случаях, когда гипотетическим пациентом был мужчина, $\frac{2}{3}$ врачей рассматривали ХОБЛ как наиболее вероятный диагноз (табл. 2).

Однако в случаях, когда гипотетическим пациентом была женщина, $< \frac{1}{2}$ врачей предполагали ХОБЛ. При выявленных с помощью спирометрии обструкции дыхательных путей и почти полном отсутствии ответа на бронходилататор частота диагноза ХОБЛ возросла и разница между полами уменьшилась. Когда же врачи установили, что лечение их пациентов глюкокортикостероидами не приносит результатов, диагноз ХОБЛ стал еще более вероятным, и разница между полами исчезла. К сожалению, только 1 врач из 5 в исследовании использовал спирометрию при первичной оценке вентиляционных нарушений курящего пациента.

Другая проблема состоит в том, что симптомы ХОБЛ рассматриваются как проявления БА. Путаница между БА и ХОБЛ — один из важнейших факторов в понимании эпидемиологии ХОБЛ. Среди детей БА чаще диагностируется у мальчиков, чем у девочек [35]. Некоторые исследователи полагают, что в действительности это заболевание в большей степени распространено среди девочек, однако они реже получают терапию по сравнению с мальчиками [36]. Среди подростков обоего пола уровень заболеваемости становится примерно одинаковым; среди взрослых женщины чаще лечатся от БА в стационаре [37]. Вероятно, они в большей степени склонны к обструктивным заболеваниям легких, чем мужчины, независимо от того, является ли эта обструкция обратимой. Также можно предположить, что у части женщин с БА на самом деле имеет место ХОБЛ. С другой стороны, существует и проблема гипердиагностики ХОБЛ. Так, например, легочный лимфангиолейомиоматоз часто расценивается как ХОБЛ [38, 39].

Клиническое течение ХОБЛ у женщин

Существует мало исследований по различиям клинического течения ХОБЛ у женщин и мужчин, однако имеются важные доказательства этих различий. Предполагают, что у женщин риск госпитализации по поводу обострений ХОБЛ больше, чем у мужчин: в исследованиях CCHS и GPS он был выше в 1,5–3,6 раза [9]. Этот факт согласуется с тяжестью течения заболевания у женщин, гендерными различиями в симптоматике. Тяжесть ХОБЛ у женщин обусловлена предрасположенностью к ее развитию и более ранним формированием патологии, по сравнению

с мужчинами. Однако доказательств большей смертности по поводу ХОБЛ среди женщин не существует. Предполагают, что женщины, страдающие ХОБЛ, чаще обращаются за медицинской помощью, по сравнению с мужчинами [37]. Эти различия могут быть социально обусловлены, однако существуют доказательства, что женщины и мужчины по-разному воспринимают респираторные симптомы и, видимо, поэтому женщины обращаются за медицинской помощью раньше.

В исследовании *R. Carter et al.* [11] были получены данные, позволяющие предположить, что у мужчин в большей степени снижается толерантность к физическим нагрузкам уже на ранних стадиях развития ХОБЛ, по сравнению с женщинами. Так, у мужчин с легкой обструкцией толерантность к физическим нагрузкам была на 33 % меньше, чем в контрольной группе, тогда как у женщин с легкой обструкцией и здоровых показатели были идентичными. Однако у тех и других при нарастании обструкции дыхательных путей толерантность к физическим нагрузкам снижалась.

В этом исследовании было продемонстрировано, что мужчины, в отличие от женщин, теряют массу тела при прогрессировании заболевания, при сравнении с группой контроля. Эти изменения были определены по индексу массы тела, который снижался при увеличении обструкции дыхательных путей у мужчин, однако у женщин такие же значимые изменения отсутствовали. Этот факт можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, повышение 24-часового расхода энергии вследствие нарушения механизма дыхания может вносить вклад в дополнительный расход калорий и приводить к уменьшению массы тела. Во-вторых, с увеличением дыхательной обструкции процесс приема пищи становится затруднительным, в частности, из-за усиления одышки. В-третьих, при прогрессировании заболевания может развиваться анорексия. В-четвертых, вследствие различных факторов, как правило, в организме происходит замена мышечной ткани на жировую.

Отсутствие снижения общей массы тела у женщин связано с другими факторами: во-первых, особенностями течения заболевания; во-вторых, характерным пищевым поведением, отличным от мужчин. В-третьих, причиной отсутствия снижения веса у женщин могут быть неопределенные гормональные особенности. Наконец, мышечная масса изначально может быть низкой.

Данные этого исследования продемонстрировали, что в среднем анамнез курения у женщин меньше на 20 лет, по сравнению с мужчинами. При анализе обнаружилось, что у женщин показатель пачек / лет был меньше к тому моменту, когда значения легочной функции у них снизились до идентичных величин, зарегистрированных у мужчин, которые имели значительно более длительный анамнез курения. Длительность курения у мужчин коррелировала с тяжестью обструкции дыхательных путей, в то время как у женщин показатели были такими же при меньшем стаже курения.

В нескольких публикациях исследуются различия во влиянии курения на мужчин и женщин. Во-первых, женщины действительно могут быть более восприимчивыми к сигаретному дыму, и обструкция у них развивается при меньшем воздействии табака, по сравнению с мужчинами. Во-вторых, анамнез курения у них может быть менее достоверным, т. к., согласно общественному мнению, курение часто является запретом для женщин, особенно для пожилых. В-третьих, женщины могут дополнительно страдать от пассивного курения. Если оно приводит к развитию легочных заболеваний, то воздействие табачных компонентов, особенно у женщин, может постоянно недооцениваться. В конце концов, сам процесс курения у мужчин и женщин различается: женщины склонны употреблять разные марки сигарет, которые могут в значительной степени влиять на здоровье [40]. Анализ эпидемиологических данных позволил предположить, что в действительности курение у женщин является таким же интенсивным, как и у мужчин.

Особенности лечения ХОБЛ у женщин

Женщины особым образом отвечают на терапию ХОБЛ, в которой большое место занимают профилактические мероприятия, например отмена курения для предупреждения дальнейшего прогрессирования заболевания. Уровень отмены курения низкий у пациентов обоих полов, однако, как было показано в многочисленных исследованиях, женщины бросают курить менее охотно. Так, по результатам *Lung Health Study*, женщины предпринимали меньшее количество попыток избавиться от курения, по сравнению с мужчинами [41]. Они реже применяют никотинозамещающую терапию (например, жевательную резинку) и чаще страдают от синдрома отмены. Один фактор поведения женщин был использован компаниями табачной продукции. Вследствие отмены курения часто увеличивается вес тела, и женщины страдают от этого в большей степени, чем мужчины [42]. Так, в *Lung Health Study* при отмене курения отмечался больший набор веса у женщин, по сравнению с мужчинами. В 1-й год после отмены курения у женщин масса тела увеличивалась в среднем на 5,2 кг vs 4,9 кг у мужчин), а затем — на 3,4 кг в год у женщин vs 2,6 кг у мужчин [43]. По окончании периода исследования у 19,1 % женщин и 7,6 % мужчин массу тела повышалась на > 20 % от первоначальной. Последствием стало снижение ОФВ₁ и ФЖЕЛ, более выраженное у женщин [44]. Кроме того, у женщин отмечалось более выраженное улучшение легочной функции при отмене курения по сравнению с мужчинами [45]. Производители табачной индустрии десятилетиями позиционировали сигареты как средство уменьшения веса. Когда в 20-х гг. XX в. в моду вошла худоба, специально для женщин был разработан бренд *Virginia Slims*.

Лечение ХОБЛ включает в себя применение бронходилататоров, холинолитиков, гормонов. Большинство этих препаратов назначаются в инга-

ляционной форме, часто через небулайзеры. Исследования показали, что нарушение техники приводит к снижению и даже к отсутствию эффекта от терапии. По ряду предположений, женщины всех возрастов чаще по сравнению с мужчинами нарушают технику использования небулайзера, однако причины этого не ясны [46].

Кроме того, наиболее частым осложнением ХОБЛ у женщин является остеопороз [47].

Частота ХОБЛ у женщин, по сравнению с мужчинами, при диагностике рака легких

За последнее десятилетие был отмечен экспоненциальный рост заболеваемости и смертности от рака легких у женщин. Исследование уровня смертности в период 1990–1998 гг. выявило ежегодный прирост на 1,1 % у женщин, по сравнению с 1,8 % у мужчин. У женщин в 1987 г. заболеваемость раком легких превышала показатели по раку груди, и в 2003 г. его доля составила 25 % среди всех онкологических заболеваний у женщин. Тесная связь между раком легких и обструктивными заболеваниями легких, такими как ХОБЛ, хорошо известна [49, 50].

Целью исследования *S.Raghu Loganathan et al.* [50] было сравнение частоты заболеваемости ХОБЛ с применением тестов исследования функции легких у мужчин и женщин при диагностике рака легких. Результаты показали, что при диагностике рака легких спирометрические признаки обструкции были выявлены у меньшего количества женщин, по сравнению с мужчинами. С учетом анамнеза курения и возраста было показано, что меньшую часть составили женщины, страдающие ХОБЛ. По этим данным можно предположить (но не доказать), что частота ХОБЛ у мужчин и женщин с раком легких различается.

Предположение, что связанные с табакокурением заболевания, такие как ХОБЛ и рак легких, характерны для мужчин, в настоящее время устаревает. Недавние данные, из *US Surgeon General* и *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) показали тенденцию увеличения уровня смертности от ХОБЛ у женщин [51–53].

Раком легких заболевают < 20 % курильщиков, у такого же процента курящих развивается ХОБЛ. Однако > 85 % пациентов с раком легких являются курильщиками и > 75 % имеют спирометрические признаки ХОБЛ [54, 55]. Несмотря на то, что курение является основным этиологическим фактором как ХОБЛ, так и рака легких, установлено, что обструкция дыхательных путей, выявленная с помощью спирометрии, является независимым фактором риска развития рака легких. Так, в некоторых исследованиях было отмечено 4–6-кратное возрастание этого риска, по сравнению с пациентами без дыхательной обструкции [48]. Однако точный механизм формирования рака легких вследствие ХОБЛ неизвестен.

В исследовании *S.Lam et al.* [56], в котором изучались изменения бронхиального эпителия с учетом

статуса курения и пола, спирометрия была проведена у 401 пациента (212 мужчин и 189 женщин). Было обнаружено, что обструкция дыхательных путей (по критериям ATS [57]) у мужчин была в большей степени ассоциирована с преинвазивными бронхиальными повреждениями. Более того, женщины меньше курили (более низкий показатель пачек / лет) и имели лучшую легочную функцию, по сравнению с мужчинами ($p = 0,008$).

Заключение

Частота ХОБЛ среди женщин стремительно растет и становится одной из ведущих причин женской смертности в мире [58]. На данный момент ХОБЛ у женщин встречается чаще, чем рак груди и легких. В то время как среди мужчин распространенность ХОБЛ достигла плато, в женской популяции она продолжает повышаться. Количество новых случаев заболеваемости ХОБЛ за год среди женщин увеличивается в 3 раза быстрее, чем у мужчин [59]. Глобально частота курящих мужчин достигла пика и медленно снижается, однако среди женщин курение получает все большую распространенность.

Для решения вопросов профилактики, диагностики и лечения ХОБЛ у женщин была создана группа из 60 экспертов различных специальностей. Собрание состоялось при содействии ICEBERG. Возможно, этот симпозиум инициирует дальнейшие исследования, в которых будет продемонстрирована значимость проблемы заболевания ХОБЛ среди женщин.

Литература

1. Hu T.W., Tsai Y.W. Cigarette consumption in rural China: survey results from three provinces. *Am. J. Publ. Hlth* 2000; 90 (11): 1785–1787.
2. Kumra V., Markoff B.A. Who's smoking now? The epidemiology of tobacco use in the United States and abroad. *Clin. Chest Med.* 2000; 21 (1): 1–9.
3. McFarlane A., Goldstein R. COPD. In: Bryanton V., Chen Y., Johanson H. et al, eds. *Respiratory disease in Canada*. Ottawa: Health Canada; 2001. 45–55.
4. Chapman K.R., Tashin D.P., Pye D.J. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119 (6): 1691–1695.
5. Soriano J.R., Maier W.C., Egger P. et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789–794.
6. Gritz E.R. Cigarette smoking by adolescent females: implications for health and behavior. *Women Hlth* 1984; 9 (2–3): 103–115.
7. Mackay J., Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8: 123–130.
8. Xu X., Li B., Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur. Respir. J.* 1994, 7: 477–483.
9. Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur. Respir. J.* 1997, 10: 822–827.
10. Kanner R.E., Connett J.E., Altose M.D. et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD: The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 956–961.
11. Carter R., Nicotra B., Hurber G. Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD. *Chest* 1994; 106 (6): 1730–1739.
12. Dockery D.W., Pope C.A., Xu X. et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1753–1759.
13. Miller F.J., Gardner D.E., Graham J.A. et al. Size considerations for establishing a standard for inhalable particles. *J. Air Pollut Control Assoc.* 1979, 29: 610–615.
14. Diaz P.T., Clanton T.L., Pacht E.R. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 124–128.
15. Diaz P.T., King E.R., Wewers M.D. et al. HIV infection increases susceptibility to smoking-induced emphysema. *Chest* 2000, 117 (5, suppl. 1): 285S.
16. Diaz P.T., King M.A., Pacht E.R. et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 369–372.
17. Snider G.L., Doctor L., Demas T.A. et al. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103: 625–640.
18. Christian D.C., Wang X. Respiratory effects of long-term cotton dust. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003, 9: 151–155.
19. Lee P., Gildea T.R., Stoller J.K. Emphysema in nonsmokers: alpha 1-antitrypsin deficiency and other causes. *Cleveland Clin. J. Med.* 2002; 69: 928–946.
20. Birring S.S., Brightling C.E., Bradding P. et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers – a descriptive study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1078–1083.
21. Silverman E.K., Chapman H.A., Drasen J.M. et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157: 1770–1778.
22. Silverman E.K., Weiss S.T., Drasen J.M. et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162: 2152–2158.
23. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999; 54 (12): 1119–1138.
24. Martin T.R., Castile R.G., Fredberg J.J. et al. Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63 (5): 2042–2047.
25. Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121 (2): 339–342.
26. Hayashi M., Sornberger G.C., Huber G.L. Differential response in the male and female tracheal epithelium following exposure to tobacco smoke. *Chest* 1978; 73: 515–518.
27. Tager I., Tishler P.V., Rosner B. et al. Studies of the familial aggregation of chronic bronchitis and obstructive airways disease. *Int. J. Epidemiol.* 1978; 7: 55–62.
28. Speizer F.E., Rosner B., Tager I. Familial aggregation of chronic respiratory disease: use of a national health interview survey data for specific hypothesis testing. *Int. J. Epidemiol.* 1976; 5: 167–172.
29. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88 (7): 587–590.
30. Omenaas E., Bakke P., Elsayed S. et al. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clin. Exp. Allergy* 1994; 24 (6): 530–539.
31. Tan K.S., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Paradoxical down-regulation and desensitization of β_2 -adrenoreceptors by

- exogenous progesterone in female asthmatics. *Chest* 1997; 111 (4): 847–851.
32. de Torres J.P., Campo A., Casanova C. Gender and chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers. *Respiration* 2006; 73: 306–310.
33. Carlson C.L., Cushman M., Enright P.L. et al. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV₁ in elderly women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 423–428.
34. Barr R.G., Wentowski C.C., Grodstein F. et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 379–386.
35. DeMarco R., Locatelli F., Suyer J., Burney P. European Community Respiratory Health Survey. Differences in incidence of report asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 68–74.
36. Kuhni C.E., Sennhauser F.H. The Yentl syndrome in childhood asthma: risk factors for undertreatment in Swiss children. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19: 156–160.
37. Prescott E., Lange P., Vestbo J. et al. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. *Thorax* 1997; 52 (3): 287–289.
38. Dahi H., Ie S.R., David O., Rubio E.R. Lymphangiomyomatosis: an unusual cause of dyspnea in young women. *J. La St. Med. Soc.* 2002; 154 (2): 78–81.
39. Urban T., Lazor R., Lacronique J. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P). Medicine (Baltimore)* 1999; 78 (5): 321–337.
40. Huber G.L., Mahajan V.K., Rubin A.H. Theoretical and experimentally quantifiable determinants of tobacco smoking behavior for the development of successful smoking cessation strategies. *Cancer Detect Prev.* 1990; 14: 505–514.
41. Bjornson W., Rand C., Connet J.E. et al. Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am. J. Pub. Hlth* 1995; 85: 223–230.
42. Gritz E.R., Crane L.A. Use of diet pills and amphetamines to lose weight among smoking and nonsmoking high school seniors. *Hlth Psychol.* 1991; 10 (5): 330–335.
43. O'Hara P., Connet J.E., Lee W.W. et al. Early and late weight gain following smoking seccation in the Lung Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (9): 821–830.
44. Wise R.A., Enright P.L., Connet J.E. et al. Effect of weight gain on pulmonary function after smoking cessation in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, pt. 1): 866–872.
45. Connet J.E., Murray R.P., Buist A.S. et al. Changes in smoking status affect women more than men: results of the Lung Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157 (11): 973–979.
46. Goodman D.E., Israel E., Rosenberg M. et al. The influence of age, diagnosis and gender on proper use of metered dose inhalers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1256–1261.
47. Iqbal F., Michaelson J., Thaler L. et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease – contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116 (6): 1616–1624.
48. Skillrud D.M., Offord K.P., Miller R.D. Higher risk of lung cancer in COPD: a prospective randomized matched controlled study. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 503–550.
49. Tockman M.S., Anthonisen N.R., Wright E.C. et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 512–518.
50. Loganathan R.S., Stover D.E., Wei Ji S., Ennapadam V. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006; 129: 1305–1312.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Recent trends in mortality rates for four major cancers, by sex and race / ethnicity: United States, 1990 to 1998. *J. A. M. A.* 2002; 287: 1391–1392.
52. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking for women: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1980.
53. Women and smoking. A report of the US Surgeon General. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2001.
54. Lopez-Encuentra A. Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study of 2 992 patients. *Lung Cancer* 2002; 35: 263–269.
55. Congleton J., Muers M.F. Incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness and response to bronchodilator therapy. *Respir. Med.* 1995; 89: 291–296.
56. Lam S., LeRiche J.C., Zheng Y. et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 691–696.
57. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1107–1136.
58. Brett K.M., Hayes S.G. Women's health and mortality chart-book. Washington, DC: DHHS Office on Women's Health; 2004.
59. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *Morbid. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.

Информация об авторах

Цветкова Ольга Александровна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-73-12; e-mail: oasvetkova@mail.ru
 Мустафина Малика Харисовна – ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-73-12; e-mail: malika_mstf@mail.ru

Поступила 08.07.09
 © Цветкова О.А., Мустафина М.Х., 2010
 УДК 616.24-036.12-055.2

А.В.Кулешов¹, В.С.Митрофанов²

Аллергический бронхолегочный аспергиллез в сочетании с аспергиллемой

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;

2 – НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1 / 28

A.V.Kuleshov, V.S.Mitrofanov

Allergic bronchopulmonary aspergillosis: diagnostic and therapeutic aspects

Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis, itraconazole.

Ключевые слова: аллергический бронхолегочный аспергиллез, итраконазол.

Согласно современным представлениям о патогенезе аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), это заболевание определяется как комбинированная аллергическая реакция в ответ на колонизацию дыхательных путей плесневыми грибами *Aspergillus fumigatus*. Также не исключено, что имеет место генетическая предрасположенность, связанная с дефектом системы легочного сурфактанта [1]. Хроническое воспаление, инфильтрация в легких ведут к ремоделированию дыхательных путей, развитию бронхоэктазов, легочного фиброза и формированию дыхательной недостаточности. Широко известны диагностические признаки АБЛА, которые включают в себя бронхиальную астму (БА), инфильтрат в легких, эозинофилию крови и мокроты, высокий уровень иммуноглобулина Е (IgE), сенсибилизацию к *A. fumigatus*, определяемую по кожным тестам или по наличию специфических IgE и иммуноглобулина G (IgG) к *A. fumigatus*, выделение грибов из мокроты, центральные бронхоэктазы. В то же время значение бронхоэктазов в патогенезе АБЛА до сих пор не вполне определено: они могут быть как результатом ремоделирования бронхов в ходе длительного течения заболевания, так и местом первичной колонизации грибами и, как следствие, источником сенсибилизации, т. е. непосредственно причиной формирования АБЛА. В статье представлено наблюдение с образованием в старой постпневмонической легочной полости аспергиллемы (гигантской грибной колонии), возможно, ставшей причиной АБЛА.

Пациентка Б. 15 лет обратилась в клинику с жалобами на кашель с умеренным количеством мокроты, затрудненное дыхание. В возрасте 4 и 5 лет перенесла острую правостороннюю нижнедолевую пневмонию с локализацией в С8. В январе 2002 г. отмечалась клиника ОРВИ, лечилась симптоматически с положительной динамикой, но после перенесенного заболевания появились боли в правой половине грудной клетки по задней поверхности. 28.02.02 зарегистрированы подъем t° до фебрильных цифр, кашель, боли в грудной клетке. На рентгенограмме грудной клетки 03.04.02 выявлены инфильтративные изменения в нижней доле

правого легкого. Инфильтрат локализовался в С8 правого легкого, имел нечеткие контуры, достаточно однородную структуру. Отмечалось расширение корней легких, усиление легочного рисунка в обоих легких за счет интерстициального компонента.

Пациентка получила курс антибактериальной терапии ципрофлоксацином в течение 12 дней без динамики: на рентгенограмме от 18.04.02 сохранялись инфильтративные изменения нижней доли правого легкого, в связи с чем была направлена участковым врачом на консультацию в противотуберкулезный диспансер с диагнозом рецидивирующее течение хронической пневмонии, инфильтративный туберкулез справа. В диспансере был назначен курс терапии амоксициллином / клавуланатом в течение 14 дней. На фоне лечения отмечена некоторая положительная динамика: снижение температуры до нормальных цифр, уменьшение кашля, рентгенографически – уменьшение инфильтрации. Лето пациентка провела у родственников в Киргизии, самочувствие в это время было хорошим, а жалобы отсутствовали.

В сентябре 2002 г. состояние ухудшилось: появились кашель, затрудненное дыхание, посредством рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлено усиление инфильтрации в нижней доле правого легкого. Учитывая характер жалоб и рентгенологических изменений, девочка направлена на обследование и лечение в противотуберкулезный санаторий, где при обследовании были выявлены эозинофилия крови (14 %) и *Candida albicans* в мокроте, в связи с чем больная была направлена на обследование и уточнение диагноза в НИИ микологии.

В анамнезе у пациентки с рождения отмечены проявления атопического дерматита, с 3 лет – проявления бронхообструкции 3–4 раза в год на цветение трав. С 6-летнего возраста наблюдается аллергологом с диагнозом атопическая БА (бытовая, пыльцевая сенсибилизация) легкого эпизодического течения, базисную терапию не получала, обструктивный синдром снимала приемом эуфиллина. С 13 лет регистрируются проявления атопического дерматита, клинической картины БА не было.

Следует отметить неблагоприятные условия проживания: 1-й этаж, сырая квартира с запахом плесени.

При поступлении в клинику состояние было удовлетворительным. В легких прослушивались сухие свистящие хрипы. В клиническом анализе крови выявлялась эозинофилия – 7–9 % (абсолютное количество – 546–720 в мм³). Уровень общего IgE составил > 1 000 ед/мл, выявлен высокий уровень специфических IgE и IgG к *A. fumigatus* в титре 1 : 1 600 (норма – до 1 : 400). Кожная проба (прик-тест) с антигеном *A. fumigatus* положительная (гиперчувствительность немедленного типа). Также обнаружены специфические IgE к другим аллергенам: пыльце растений, домашней пыли, эпидермальным аллергенам кошки и собаки, пищевым (рыба и яйцо).

При спирометрии выявлены очень легкие нарушения бронхиальной проводимости при нормальных показателях жизненной



Рис. 1. Больная Б., 15 лет. Диагноз: аллергический бронхолегочный аспергиллез. В прикорневых отделах С6 правого легкого выявлена зона инфильтрации достаточно однородной структуры с нечеткими контурами. Аналогичные изменения в С3 левого легкого

емкости легких, проба с салбутамолом положительная (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с – 21 %), бронхиальная проводимость восстанавливается до нормы.

На рентгенограммах грудной клетки, которые были выполнены 16.09.02 в прямой и 2 боковых проекциях, в прикорневых отделах С6 правого легкого была выявлена зона инфильтрации достаточно однородной структуры, с нечеткими контурами (рис. 1). Аналогичные изменения были просматривались в С3 левого легкого. Также отмечались расширение корней легких и усиление легочного рисунка. В С8 правого легкого выявлялась деформация легочного рисунка – возможно, за счет поствоспалительных изменений. 25.09.02 выполнено рентгеновское томографическое исследование легких. При последующем анализе томограмм было заподозрено наличие полости с содержимым на фоне инфильтративных изменений в С6 правого легкого. Инфильтративные изменения в С3 левого легкого – без динамики. На рентгенограммах грудной клетки в прямой и 2 боковых проекциях от 14.10.02 отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в пораженных сегментах легких. Признаков полости в правом легком выявлено не было. Больная была направлена на КТ грудной клетки.

При КТ грудной клетки от 06.11.02, выполненной в спиральном режиме, дополненной тонкими срезами в алгоритме высокого разрешения и исследованием в положении на животе, была выявлена полость в С6 правого легкого с неравномерно утолщен-

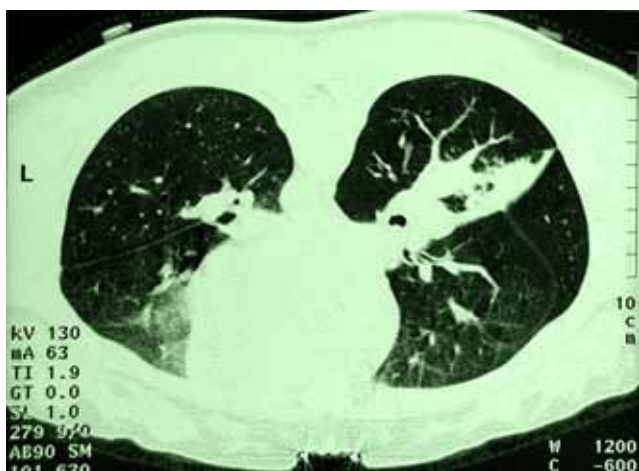


Рис. 2. Больная Б., 15 лет. КТ в положении на животе. Выявлена полость в С6 правого легкого с неравномерно утолщенными стенками на фоне инфильтративных изменений окружающей легочной ткани с содержимым округлой формы и однородной структуры с четкими контурами. При перемене положения тела отмечено перемещение содержимого внутри полости (симптом "погремушки")



Рис. 3. Больная Б., 21 год. Диагноз: аллергический бронхолегочный аспергиллез, рецидив. В заднем сегменте верхней доли правого легкого – инфильтрат и толстостенная многокамерная воздушная полость с нечеткими неровными контурами и с содержимым внутри

ными стенками, на фоне инфильтративных изменений окружающей легочной ткани. Размеры полости – $4,5 \times 2,0 \times 0,4$ см. Содержимое полости имело округлую форму, довольно четкие контуры, однородную структуру, диаметр ~ 0,4 см. При перемене положения тела отмечался симптом "погремушки" (перемещение содержимого в полости), как показано на рис. 2. В С3 левого легкого выявлена инфильтрация с ателектатическим компонентом, расположенная субплеврально, с довольно четкими втянутыми контурами и однородной структурой. В С3 правого легкого отмечалось умеренное неравномерное расширение просвета сегментарного бронха. В С8 правого легкого выявлены участки пневмофиброза. В базальных отделах обоих легких – большое количество плевродиафрагмальных спаек. В средостении обнаружены лимфатические узлы паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональных групп до 0,6 см.

Применение комбинации будесонида / формотерола в суточной дозе 640 / 18 мкг в течение 1 мес. и итраконазола в дозе 200 мг в сутки существенного влияния на легочный инфильтрат не оказало, несмотря на то, что симптомы БА полностью контролировались. Разрешение инфильтратов произошло только после назначения перорального преднизолона.

Проведена терапия преднизолоном из расчета 0,5 мг на 1 кг на протяжении 2 нед., переводом на прием через день с последующей постепенной отменой в течение 2 мес. и итраконазолом в дозе 200 мг в сутки в течение 3 мес. Удалось добиться положительной клинической динамики, разрешения инфильтрации и исчезновения аспергиллемы на рентгенограммах. Далее в течение 6 лет никаких симптомов заболевания не выявлялось, и пациентка к врачу не обращалась.

Состояние ухудшилось с декабря 2008 г. (возраст пациентки – 22 года): развился кашель с комковатой мокротой, появились приступы удушья, одышки. Общий уровень IgE составил 1 167 ед./мл, выявлены высокие титры специфических IgE и IgG к *A. fumigatus*, что позволяет говорить об обострении АБЛА. На КТ от 17.02.09 в заднем сегменте верхней доли правого легкого определялись инфильтрат и толстостенная многокамерная воздушная полость с нечеткими неровными контурами, связанная с бронхом. Отмечались кистозные расширения субсегментарных бронхов в обоих легких, очаговые изменения интерстиция в С3 справа и С6 слева (рис. 3).

Обсуждение

Случаи сочетания АБЛА с аспергиллемой встречаются не так редко [2]. В данном наблюдении можно говорить об относительно ранней диагностике АБЛА от начала клинических проявлений. Представляют интерес данные анамнеза о перенесенной пневмонии в возрасте 4–5 лет в С8, как в раз в том месте, где

сформировалась полость. Можно предполагать, что полость существовала длительный период времени и затем явилась местом колонизации грибами, которые пациентка могла вдохнуть во время проживания в заплесневелом помещении. Несомненно, эта колонизация явилась главным фактором запуска обострения АБЛА. Проведение КТ, в отличие от обычных рентгенографии, позволило выявить аспергиллему и облегчить диагностику АБЛА.

Наблюдение подтверждает, что при наличии инфильтрата в легких лечение АБЛА должно начинаться, прежде всего, с противовоспалительной терапии системными кортикостероидами. Лечение ингаляционными кортикостероидами не оказало никакого действия на инфильтраты. Антифунгальная терапия итраконазолом была направлена на удаление инфекционного агента, находящегося в дыхательных путях, после чего образование в легком разрешилось, а далее происходила длительная ремиссия заболевания.

Литература

1. *Saxena S., Madan T., Shah A. et al.* Association of polymorphism in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 1001–1007.
2. *Shah A., Panjabi C.* Contemporaneous occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic Aspergillus sinusitis, and aspergilloma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (6): 874–878.

Информация об авторах

Митрофанов Владимир Сергеевич – к. м. н., врач клиники НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина; тел.: (812) 510-36-12; e-mail: mycobiota@peterlink.ru

Кулешов Андрей Владимирович – научный сотрудник ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: clinic@integrated.ru

Поступила 28.08.09
© Кулешов А.В., Митрофанов В.С., 2010
УДК 616.233/24-002.828-056.3

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2009 году

Передовая статья

- Авдеев С.Н.**
Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии2, 5
- Бочанова Е.Н. см. Рачина С.А.**
- Бурдинская Ю.В. см. Рачина С.А.**
- Величковский Б.Т.**
Об экспресс-методе прогнозирования возможного патологического влияния наночастиц на организм ... 4, 5
- Жестков А.В. см. Рачина С.А.**
- Игнатова Г.Л. см. Рачина С.А.**
- Козлов Р.С. см. Рачина С.А.**
- Кузин В.Б. см. Рачина С.А.**
- Лещенко И.В. см. Рачина С.А.**
- Можина Л.Н. см. Рачина С.А.**
- Недорозенюк И.В. см. Рачина С.А.**
- Ортенберг Э.А. см. Рачина С.А.**
- Оськина А.А. см. Рачина С.А.**
- Палютин Ш.Х. см. Рачина С.А.**
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Недорозенюк И.В., Лещенко И.В., Бочанова Е.Н., Кузин В.Б., Можина Л.Н., Жестков А.В., Оськина А.А., Решетько О.В., Бурдинская Ю.В., Ортенберг Э.А., Сулейманов С.Ш., Игнатова Г.Л., Палютин Ш.Х.**
Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионов РФ: опыт использования индикаторов качества3, 5
- Решетько О.В. см. Рачина С.А.**
- Сулейманов С.Ш. см. Рачина С.А.**
- Чучалин А.Г.**
Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века6, 5
- Чучалин А.Г.**
Профилактика и контроль хронических неинфекционных заболеваний1, 5
- Чучалин А.Г.**
Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы5, 5
- Шаль Е.П. см. Рачина С.А.**
- Хеффнер Дж.Е. см. Ланкен П.Н.**
- Леви М. см. Ланкен П.Н.**
- Муларски Р.А. см. Ланкен П.Н.**
- Осборн М.Л. см. Ланкен П.Н.**
- Прендергаст Т.Дж. см. Ланкен П.Н.**
- Рокер Дж. см. Ланкен П.Н.**
- Сиббалд В.Дж. см. Ланкен П.Н.**
- Госселинк Р., Ботт Дж., Джонсон М., Дин Е., Нава С., Норренберг М., Шенхофер Б., Стиллер К., ван де Ле Х., Винсент Дж.Л.**
Физическая терапия у взрослых больных с критическими состояниями: клинические рекомендации по физической терапии критически тяжелых больных рабочей группы Европейского респираторного общества и Европейского общества интенсивной терапии2, 21
- Ботт Дж. см. Госселинк Р.**
- Джонсон М. см. Госселинк Р.**
- Дин Е. см. Госселинк Р.**
- Нава С. см. Госселинк Р.**
- Норренберг М. см. Госселинк Р.**
- Шенхофер Б. см. Госселинк Р.**
- Стиллер К. см. Госселинк Р.**
- ван де Ле Х. см. Госселинк Р.**
- Винсент Дж.Л. см. Госселинк Р.**
- Морис А.Х., Фонтана Дж.А., Белвизи М.Дж., Бирринг С.С., Чанг К.Ф., Диспинигайтис П.В., Кастелик Дж.А., Мак-Гарвей Л.П., Смит Дж.А., Татар М., Виддикомб Дж.**
Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по оценке кашля3, 15
- Фонтана Дж.А. см. Морис А.Х.**
- Белвизи М.Дж. см. Морис А.Х.**
- Бирринг С.С. см. Морис А.Х.**
- Чанг К.Ф. см. Морис А.Х.**
- Диспинигайтис П.В. см. Морис А.Х.**
- Кастелик Дж.А. см. Морис А.Х.**
- Мак-Гарвей Л.П. см. Морис А.Х.**
- Смит Дж.А. см. Морис А.Х.**
- Татар М. см. Морис А.Х.**
- Виддикомб Дж. см. Морис А.Х.**
- Веллс А.У., Хирани Н.**
Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Часть 14, 11
- Хирани Н. см. Веллс А.У.**
- Веллс А.У., Хирани Н.**
Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Часть 25, 9
- Ланкен П.Н., Терри П.Б., Делиссер Х.М., Фахи Б.Ф., Хансен-Флашен Дж., Хеффнер Дж.Е., Леви М., Муларски Р.А., Осборн М.Л., Прендергаст Т.Дж., Рокер Дж., Сиббалд В.Дж.**
Паллиативная помощь больным с респираторной патологией и критическими состояниями: официальный документ Американского торакального общества1, 11
- Терри П.Б. см. Ланкен П.Н.**
- Делиссер Х.М. см. Ланкен П.Н.**
- Фахи Б.Ф. см. Ланкен П.Н.**
- Хансен-Флашен Дж. см. Ланкен П.Н.**

Клинические рекомендации

Хирани Н. см. Велс А.У.

Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З.,
Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Дехнич А.В., Климко Н.Н.,
Козлов Р.С., Левит А.Л., Мишин Ю.С., Полушин Ю.С.,
Проценко Д.Н., Решедько Г.К., Руднов В.А.,
Сидоренко С.В., Синопальников А.И.,
Чучалин А.Г., Щёголев А.И., Яковлев С.В.,
Ярошецкий А.И.
Нозокомиальная пневмония у взрослых:
национальные рекомендации6, 9

Белобородов В.Б. см. Авдеев С.Н.

Белоцерковский Б.З. см. Авдеев С.Н.

Галстян Г.М. см. Авдеев С.Н.

Гельфанд Б.Р. см. Авдеев С.Н.

Дехнич А.В. см. Авдеев С.Н.

Климко Н.Н. см. Авдеев С.Н.

Козлов Р.С. см. Авдеев С.Н.

Левит А.Л. см. Авдеев С.Н.

Мишин Ю.С. см. Авдеев С.Н.

Полушин Ю.С. см. Авдеев С.Н.

Проценко Д.Н. см. Авдеев С.Н.

Решедько Г.К. см. Авдеев С.Н.

Руднов В.А. см. Авдеев С.Н.

Сидоренко С.В. см. Авдеев С.Н.

Синопальников А.И. см. Авдеев С.Н.

Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.

Щёголев А.И. см. Авдеев С.Н.

Яковлев С.В. см. Авдеев С.Н.

Ярошецкий А.И. см. Авдеев С.Н.

Оригинальные исследования

Абдуллаев А.Р. см. Фурман Е.Г.

Авдеев С.Н. см. Баймаканова Г.Е.

Авдеев С.Н. см. Попова К.А.

Агафонов А.С. см. Ревякина В.А.

Айрапетова Н.С., Рассулова М.А., Поликанова Е.Б.,
Госн Л.Д., Куликова О.В., Ксенофонтова И.В.,
Никода Н.В.
Медицинская реабилитация больных хронической
обструктивной болезнью легких с включением
общих скипидарных ванн6, 63

Акбашева О.Е. см. Геренг Е.А.

Акопов В.И. см. Макарова В.Н.

Акулова М.Н. см. Овчаренко С.И.

Амелина Е.Л., Марченков Я.В., Черняк А.В.,
Красовский С.А.
Количественная оценка результатов компьютерной
томографии высокого разрешения органов грудной
клетки у взрослых больных муковисцидозом1, 59

Амосова Е.А. см. Бородулина Е.А.

Бабанов С.А. см. Жестков А.В.

Багешева Н.В., Овсянников Н.В., Кочетов А.М.
Распространенность хронических заболеваний
органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной
обструкцией, по данным патолого-анатомических
исследований, на юге Западной Сибири6, 58

Байгозина Е.А., Савалкин В.И., Куликов И.В.,
Потапова Т.А., Воевода М.И., Ромащенко А.Г.
Роль полиморфизма C(-260)RT гена CD14 в течении
и исходе нозокомиальной пневмонии5, 65

Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.
Особенности клинической картины и течения
внебольничной пневмонии у пациентов
с хронической обструктивной болезнью легких2, 33

Баканов М.И. см. Давыдова И.В.

Басаргина М.А. см. Давыдова И.В.

Безлепо А.В., Безлепо Е.А., Захарова Н.К., Ефимова В.Е.
Противовоспалительная терапия хронической
обструктивной болезни легких4, 85

Безлепо Е.А. см. Безлепо А.В.

Белевский А.С. см. Огородова Л.М.

Белевский А.С. см. Чушкин М.И.

Бершова Т.В. см. Давыдова И.В.

Бобкова А.В. см. Шойхет Я.Н.

Бобылева З.Д., Лещенко И.В., Винокурова А.Н.
Сравнительный анализ клинико-лабораторных
и рентгенологических данных у пациентов
с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией
в период эпидемической вспышки легионеллеза
в Свердловской области6, 45

Богданец А.И. см. Шишкин О.И.

Бородулин Б.Е. см. Бородулина Е.А.

Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А.,
Поваляева Л.В., Калинин А.В.
Методы выявления и распространенность процесса
у впервые выявленных пациентов с туберкулезом
легких в первичном звене здравоохранения3, 93

Буганов А.А. см. Ердакова Т.К.

Буганов А.А. см. Ердакова Т.К.

Букреева Е.Б. см. Геренг Е.А.

Бурак А.Г. см. Яценко Ю.Б.

Вахрушев Я.М., Жукова И.В.
Современные рекомендации по ведению больных
бронхиальной астмой в амбулаторно-
поликлинических условиях2, 74

Винокурова А.Н. см. Бобылева З.Д.

Воевода М.И. см. Байгозина Е.А.

Волкова Л.И. см. Геренг Е.А.

Волотовский И.Д. см. Дубовская Л.В.

Гапоненко Г.Е., Овчинникова Е.Л., Ситникова С.В.
Туберкулез у лиц с социально-маргинальным
поведением: заболеваемость и эффективность
лечения3, 105

Герасименко О.Н. см. Шпагина Л.А.

Геренг Е.А. см. Козина О.В.

Геренг Е.А., см. Козина О.В.

Геренг Е.А., Суходоло И.В., Огородова Л.М., Плешко Р.И.,
Волкова Л.И., Козина О.В., Селиванова П.А.,
Дзюман А.Н., Акбашева О.Е.
Роль клеточных и молекулярных мишеней
в формировании различных паттернов
воспаления при гетерогенных фенотипах
тяжелой бронхиальной астмы5, 78

Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М.,
Букреева Е.Б., Селиванова П.А., Дзюман А.Н.,
Кремис И.С., Еремина Т.А.
Морфологические маркеры ремоделирования
слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме
бронхиальной астмы и хронической
обструктивной болезни легких4, 64

Госн Л.Д. см. Айрапетова Н.С.

Гусейнов А.А.
Акустический анализ дыхательных звуков
в диагностике заболеваний легких2, 51

- Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В., Басаргина М.А., Баканов М.И.
Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей ... 4, 80
- Данилов Л.Н. см. Двораковская И.В.
- Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Фионик А.М., Платонова И.С., Лебедева Е.С., Данилов Л.Н.
Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота 1, 78
- Деев И.А., см. Огородова Л.М.
- Дейнеко Д.А. см. Макарова В.Н.
- Денисевич Н.П. см. Дубовская Л.В.
- Дзюман А.Н. см. Геренг Е.А.
- Дзюман А.Н. см. Геренг Е.А.
- Доршакова Н.В. см. Карапетян Т.А.
- Дробизhev М.Ю. см. Овчаренко С.И.
- Дубовская Л.В., Колеснева Е.В., Федорович С.В., Денисевич Н.П., Волоотовский И.Д.
Протеомный анализ плазмы крови больных хроническим бронхитом 47
- Дуков Л.Г. см. Шойхет Я.Н.
- Егоров В.А. см. Козина О.В.
- Ердакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А.
Взаимосвязь показателей систолического артериального давления в системе легочных сосудов и эндотелиальной дисфункции у жителей Крайнего Севера 5, 73
- Ердакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А.
Особенности гемодинамики в системе легочной артерии у лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера 6, 83
- Еремина Т.А. см. Геренг Е.А.
- Ермакова Е.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П.
Особенности биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы 2, 82
- Ерофеевская Ю.В. см. Шишкин О.И.
- Есауленко И.Э. см. Ревякина В.А.
- Ефимова В.Е. см. Безлепко А.В.
- Ефимова Е.Г. см. Кузьмина Е.В.
- Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А.
Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска 6, 53
- Жукова И.В. см. Вахрушев Я.М.
- Завадовская В.Д. см. Поровский Я.В.
- Захарова Н.К. см. Безлепко А.В.
- Захарова Н.К. см. Карагодина Ю.Я.
- Захидов А.Я.
Чрезкожная дилатационная трахеостомия 5, 90
- Зильбер Э.К. см. Шишкин О.И.
- Зубаирова П.А. см. Баймаканова Г.Е.
- Зуева М.А. см. Шпагина Л.А.
- Ибрагимова М.И. см. Кадаева Д.А.
- Кадаева Д.А., Масуев К.А., Ибрагимова М.И.
Оценка эффективности и безопасности применения селективных β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста ... 5, 68
- Калинкин А.В. см. Бородулина Е.А.
- Капранов Н.И. см. Пухальский А.Л.
- Карагодина Ю.Я., Захарова Н.К., Холод О.Л., Мичурина С.В.
Безопасность и эффективность новой формы джозамицина при инфекциях дыхательных путей у взрослых: результаты проспективного наблюдательного исследования 5, 98
- Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Ширинкин С.В.
Характеристика элементного статуса пациентов с внебольничной пневмонией в Карелии 1, 33
- Каширская Н.Ю. см. Пухальский А.Л.
- Клестер Е.Б. см. Шойхет Я.Н.
- Козина О.В. см. Геренг Е.А.
- Козина О.В., Огородова Л.М., Геренг Е.А., Петрова И.В., Сазонов А.Э., Егоров В.А., Комякова Е.В.
Вклад токсических метаболитов оксида азота в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме 4, 69
- Козина О.В., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Петрова И.В., Геренг Е.А.,
- Колеснева Е.В. см. Дубовская Л.В.
- Колесникова Л.И. см. Мадаева И.М.
- Колосов А.В. см. Сурнин Д.Е.
- Колосов В.П. см. Ермакова Е.В.
- Колосов В.П. см. Крылова Ю.О.
- Колосов В.П. см. Сурнин Д.Е.
- Комякова Е.В. см. Козина О.В.
- Коновалов В.К. см. Славова Ю.Е.
- Коновалов В.К. см. Шойхет Я.Н.
- Кораблин П.Н. см. Кузьмина Е.В.
- Корюкина И.П. см. Фурман Е.Г.
- Косарев В.В. см. Жестков А.В.
- Кочетов А.М. см. Багешева Н.В.
- Красовский С.А. см. Амелина Е.Л.
- Кремис И.С. см. Геренг Е.А.
- Крылова Ю.О., Пировов А.Б., Колосов В.П.
Артериоло-капиллярный кровоток в легких и легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой 3, 71
- Ксенофонтова И.В. см. Айрапетова Н.С.
- Кузубова Н.А. см. Двораковская И.В.
- Кузьмина Е.В., Ефимова Е.Г., Кораблин П.Н., Лебедева Л.В., Стипакова А.В.
Менеджмент лечебного процесса при внебольничной пневмонии 2, 42
- Куликов Е.С. см. Огородова Л.М.
- Куликов И.В. см. Байгозина Е.А.
- Куликова О.В. см. Айрапетова Н.С.
- Лаврова Т.Е. см. Ревякина В.А.
- Лебедева Е.С. см. Двораковская И.В.
- Лебедева Л.В. см. Кузьмина Е.В.
- Лель Н.В. см. Шойхет Я.Н.
- Лепилов А.В. см. Шойхет Я.Н.
- Лещенко И.В. см. Бобылева З.Д.
- Либбердовская Е.Д. см. Черкашина И.И.
- Логвиненко Н.И. см. Черкашина И.И.
- Лукашенко Е.П. см. Черняев А.Л.
- Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н.
Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов 2, 65

- Макарова В.Н., Акопов В.И., Чубарян В.Т., Дейнеко Д.А.**
Характеристика и недостатки клинической и судебно-медицинской диагностики туберкулеза легких по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Ростовской области3, 101
- Максимов В.Н. см. Черкашина И.И.**
- Маркин А.В. см. Шойхет Я.Н.**
- Мартыненко Т.И. см. Шойхет Я.Н.**
- Марченков Я.В. см. Амелина Е.Л.**
- Масуев К.А. см. Кадаева Д.А.**
- Мещеряков В.В., Титова Е.Л.**
Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей4, 74
- Мещерякова Н.Н. см. Чушкин М.И.**
- Милютин О.В., Чичерина Е.Н.**
Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией3, 43
- Мирхайдаров А.М. см. Фархутдинов У.Р.**
- Мичурина С.В. см. Карагодина Ю.А.**
- Мишин В.Ю. см. Мякишева Т.В.**
- Мотин Ю.Г. см. Шойхет Я.Н.**
- Мякишева Т.В., Мишин В.Ю.**
Сравнительная характеристика течения лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулеза легких у впервые выявленных больных молодого возраста3, 96
- Неклюдова Г.В. см. Попова К.А.**
- Никитин А.В., Есауленко И.Э., Шаталова О.Л.**
Анализ эффективности лечения лазеропунктурой хронического риносинусита у больных бронхиальной астмой2, 93
- Никода Н.В. см. Айрапетова Н.С.**
- Никулина С.Ю. см. Черкашина И.И.**
- Овсянников Н.В. см. Багешева Н.В.**
- Овчаренко С.И., Акулова М.Н., Дробижев М.Ю., Смулевич А.Б.**
Влияние психосоматических соотношений и расстройств личности на динамику контроля течения бронхиальной астмы3, 82
- Овчинникова Е.Л. см. Гапоненко Г.Е.**
- Огородова Л.М. см. Геренг Е.А.**
- Огородова Л.М. см. Геренг Е.А.**
- Огородова Л.М. см. Козина О.В.**
- Огородова Л.М. см. Козина О.В.**
- Огородова Л.М. см. Порковский Я.В.**
- Огородова Л.М., Белевский А.С., Куликов Е.С., Петровский Ф.И., Деев И.А., Чучалин А.Г.**
Сравнительная эффективность стратегий достижения контроля в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА ...6, 69
- Одиреев А.Н. см. Сурнин Д.Е.**
- Осипова Г.Л. см. Сучкова Ю.Б.**
- Пашкова Т.Л. см. Сучкова Ю.Б.**
- Передерко Л.В. см. Пухальский А.Л.**
- Перельман Ю.М. см. Ермакова Е.В.**
- Петрова В.А. см. Мадаева И.М.**
- Петрова И.В. см. Козина О.В.**
- Петрова И.В. см. Козина О.В.**
- Петровский Ф.И. см. Огородова Л.М.**
- Петряков В.В. см. Фархутдинов У.Р.**
- Пирогов А.Б. см. Крылова Ю.О.**
- Платонова И.С. см. Двораковская И.В.**
- Плешко Р.И. см. Геренг Е.А.**
- Плешко Р.И. см. Геренг Е.А.**
- Поваляева Л.В. см. Бородулина Е.А.**
- Поликанова Е.Б. см. Айрапетова Н.С.**
- Пономарева М.С. см. Фурман Е.Г.**
- Попова К.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В.**
Сравнение эффективности режимов неинвазивной вентиляции легких при декомпенсации хронической сердечной недостаточности3, 37
- Поровский Я.В., Завадовская В.Д., Тетенев Ф.Ф., Огородова Л.М.**
Изменения регионарной перфузии легких у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС2, 70
- Потапова Т.А. см. Байгозина Е.А.**
- Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Каширская Н.Ю., Передерко Л.В., Капранов Н.И.**
Снижение частоты гепато-билиарных осложнений у больных муковисцидозом в результате противовоспалительной терапии4, 59
- Рассулова М.А. см. Айрапетова Н.С.**
- Рассулова М.А., Сизякова Л.А.**
Терапевтическая эффективность применения пелоидотерапии и аппликаций нафталина у больных затяжной пневмонией1, 39
- Ревякина В.А., Агафонов А.С., Лаврова Т.Е., Филатова Т.А.**
Современные тенденции в терапии бронхиальной астмы у детей2, 87
- Ромащенко А.Г. см. Байгозина Е.А.**
- Сазонов А.Э. см. Козина О.В.**
- Сазонов А.Э. см. Козина О.В.**
- Сазонов А.Э.**
Особенности экспрессии генов NOS в слизистой бронхов при бронхиальной астме6, 78
- Саламатина Л.В. см. Ермакова Е.В.**
- Саламатина Л.В. см. Ермакова Е.В.**
- Селиванова П.А. см. Геренг Е.А.**
- Селиванова П.А. см. Геренг Е.А.**
- Селиванова П.А. см. Козина О.В.**
- Сизякова Л.А. см. Рассулова М.А.**
- Ситникова С.В. см. Гапоненко Г.Е.**
- Славова Ю.Е. см. Шойхет Я.Н.**
- Славова Ю.Е., Трубников Г.В., Коновалов В.К.**
Перспективы рентгенодиагностики пневмонии с оценкой состояния внутригрудных лимфатических узлов по данным цифровой флюорографии и мультислайдовой компьютерной томографии3, 65
- Смулевич А.Б. см. Овчаренко С.И.**
- Совалкин В.И. см. Байгозина Е.А.**
- Стипакова А.В. см. Кузьмина Е.В.**
- Сурнин Д.Е., Одиреев А.Н., Колосов В.П., Колосов А.В.**
Особенности функционирования мукоцилиарной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при лечении тиотропия бромидом1, 67
- Суходоло И.В. см. Геренг Е.А.**

- Сучкова Ю.Б., Осипова Г.Л., Чучалин А.Г., Пашкова Т.Л.**
Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой atopической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения3, 75
- Тетенев Ф.Ф. см. Поровский Я.В.**
- Титова Е.А. см. Шойхет Я.Н.**
- Титова Е.Л. см. Мещеряков В.В.**
- Трубников Г.В. см. Славова Ю.Е.**
- Углева Е.М.**
Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы5, 83
- Фархутдинов У.Р., Мирхайдаров А.М.**
Возрастные особенности процессов свободнорадикального окисления у больных внебольничной пневмонией3, 61
- Фархутдинов У.Р., Петряков В.В., Фархутдинов Ш.У.**
Эффективность амброксола (Лазолвана®) у больных хронической обструктивной болезнью легких1, 73
- Фархутдинов Ш.У. см. Фархутдинов У.Р.**
- Федорович С.В. см. Дубовская Л.В.**
- Филатова Т.А. см. Ревякина В.А.**
- Фионик А.М. см. Двораковская И.В.**
- Фурман Е.Г., Пономарева М.С., Ярулина А.М., Корюкина И.П., Абдуллаев А.Р.**
Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока1, 55
- Холод О.Л. см. Карагодина Ю.Я.**
- Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Логвиненко Н.И., Максимов В.Н., Либердовская Е.Д.**
Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой2, 77
- Черняев А.Л., Лукашенко Е.П., Чикина С.Ю.**
Внебольничная пневмония в стационаре: анализ ведения больных (по данным историй болезни)1, 44
- Черняк А.В. см. Амалина Е.Л.**
- Чикина С.Ю. см. Черняев А.Л.**
- Чикина С.Ю.**
Фармакодинамические эффекты фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола5, 93
- Чичерина Е.Н. см. Милутина О.В.**
- Чубарян В.Т. см. Макарова В.Н.**
- Чучалин А.Г. см. Баймаканова Г.Е.**
- Чучалин А.Г. см. Огородова Л.М.**
- Чучалин А.Г. см. Сучкова Ю.Б.**
- Чушкин М.И., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н., Ярцев С.С.**
Использование анкеты SF-36 для оценки качества жизни лиц, излеченных от туберкулеза легких6, 87
- Шаталова О.Л. см. Ревякина В.А.**
- Шевырталова О.Н. см. Мадаева И.М.**
- Ширинкин С.В. см. Карапетян Т.А.**
- Шишкин О.И., Богданец А.И., Зильбер Э.К., Ерофеевская Ю.В.**
Использование метода форсированных осцилляций для оценки функции дыхания в анестезиологической практике2, 56
- Шмарина Г.В. см. Пухальский А.Л.**
- Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б.**
Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии3, 55
- Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Мотин Ю.Г., Лель Н.В.**
Клинико-морфологические сопоставления острых абсцессов легких2, 60
- Шойхет Я.Н., Мартыненко Т.И., Маркин А.В.**
Диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне и первый опыт длительной CPAP-терапии в домашних условиях4, 92
- Шойхет Я.Н., Титова Е.А., Коновалов В.К., Дуков Л.Г., Славова Ю.Е., Бобкова А.В.**
Функциональные и рентгеноморфологические изменения легочной гемодинамики у больных сахарным диабетом3, 88
- Шпагин И.С. см. Шпагина Л.А.**
- Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Зуева М.А.**
Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени3, 47
- Ярулина А.М. см. Фурман Е.Г.**
- Ярцев С.С. см. Чушкин М.И.**
- Яцык Г.В. см. Давыдова И.В.**
- Яценко Ю.Б., Бурак А.Г.**
Нитрооксидергические изменения у новорожденных при синдроме острого повреждения легких1, 51

Обзоры

- Авдеев С.Н.**
Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких1, 90
- Амалина Е.Л., Чучалин А.Г.**
Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом5, 120
- Анаев Э.Х. см. Дугарова И.Д.**
- Визель А.А.**
Саркоидоз: обзор работ последних лет1, 83
- Визель А.А., Созинов А.С., Визель Е.А.**
Саркоидное гранулематозное воспаление при проведении противовирусной терапии3, 119
- Визель Е.А. см. Визель А.А.**
- Виниток Ю.Л., Гулицкий К.Э., Зеленин Г.Б.**
Новая методика неинвазивного обследования легких на основе применения Vibration Response Imaging2, 96
- Гембицкая Т.Е. см. Илькович М.М.**
- Геппе Н.А., Фарбер И.М.**
Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни5, 113
- Гулицкий К.Э. см. Виниток Ю.Л.**
- Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г.**
О роли цитокинов при бронхиальной астме4, 96
- Емельянов А.В., Сергеева Г.Р.**
Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом у больных бронхиальной астмой5, 107
- Жирнов О.П., Поярков С.В., Мальшев Н.А.**
Антивирусные и противовоспалительные мишени апропина: перспективы нового использования3, 109
- Зеленин Г.Б. см. Виниток Ю.Л.**

Илькович М.М., Гембицкая Т.Е., Панина Н.Т.
Фармакологическая коррекция нарушений
мукоцилиарного клиренса у больных с острыми
и хроническими болезнями органов дыхания 6, 101

Капустина В.А. см. Овчаренко С.И.

Климанов И.А., Соодаева С.К.
Механизмы формирования конденсата выдыхаемого
воздуха и маркеры оксидативного стресса
при патологиях респираторного тракта 2, 113

Литвинова И.В. см. Овчаренко С.И.

Мальшев Н.А. см. Жирнов О.П.

Овчаренко С.И., Капустина В.А.
Хроническая обструктивная болезнь легких:
особенности у женщин 2, 102

Овчаренко С.И., Литвинова И.В.
Существует ли проблема применения
 β -адреноблокаторов у пациентов с ишемической
болезнью сердца и / или артериальной гипертензией
и сопутствующим бронхообструктивным
синдромом? 6, 90

Панина Н.Т. см. Илькович М.М.

Поярков С.В. см. Жирнов О.П.

Сергеева Г.Р. см. Емельянов А.В.

Созинов А.С. см. Визель А.А.

Соодаева С.К. см. Климанов И.А.

Фарбер И.М. см. Генпе Н.А.

Цой А.Н.

Надежды и ожидания от современной фармакотерапии
больных хронической обструктивной болезнью
легких: исследование UPLIFT 1, 102

Чучалин А.Г. см. Амелина Е.Л.

Чучалин А.Г. см. Дугарова И.Д.

Заметки из практики

Агапова О.Ю. см. Цветкова О.А.

Андреев В.Г. см. Чернеховская Н.Е.

Бенян А.С. см. Корымасов Е.А.

Воронкова О.О. см. Цветкова О.А.

Генерозов Э.В. см. Цветкова О.А.
Доброкачественные эпителиальные опухоли
гортани, трахеи и бронхов 4, 103

Дубова Е.А. см. Подгорнова М.Н.

Зимонин П.Е. см. Цеймах Е.А.

Коржева И.Ю. см. Чернеховская Н.Е.

Коржева И.Ю. см. Чернеховская Н.Е.

Корымасов Е.А., Пушкин С.Ю., Бенян А.С., Песнева О.В.
Синдром желтых ногтей в практике торакального
хирурга 1, 111

Левин А.В. см. Цеймах Е.А.

**Левин Н.Ф., Скинский И.М., Радченко В.Г., Смутьская Г.П.,
Харченко М.М.**
Клинико-морфологические особенности
хламидийной пневмонии: анализ случая 2, 124

Макарова Г.И. см. Чернеховская Н.Е.

Мальцева И.М. см. Чернеховская Н.Е.

Песнева О.В. см. Корымасов Е.А.

Поваляев А.В. см. Чернеховская Н.Е.

Поваляев А.В. см. Чернеховская Н.Е.

Подгорнова М.Н., Дубова Е.А., Щеголев А.И.
Сочетание гамартотомии и метастаза рака щитовидной
железы в одной доле легкого 3, 124

Пушкин С.Ю. см. Корымасов Е.А.

Радченко В.Г. см. Левин Н.Ф.

Рогова Е.Ф. см. Цветкова О.А.

Самуйленков А.М. см. Цеймах Е.А.

Синявин А.В. см. Цеймах Е.А.

Скинский И.М. см. Левин Н.Ф.

Смутьская Г.П. см. Левин Н.Ф.

Харченко М.М. см. Левин Н.Ф.

**Цветкова О.А., Рогова Е.Ф., Воронкова О.О., Агапова О.Ю.,
Генерозов Э.В.**
Описание случая семейного идиопатического
легочного фиброза 6, 112

**Цеймах Е.А., Левин А.В., Шойхет Я.Н., Зимонин П.Е.,
Цеймах И.Я., Самуйленков А.М., Синявин А.В.**
Применение эндобронхиального клапана
в комплексном лечении спонтанного
пневмоторакса 6, 118

Цеймах И.Я. см. Цеймах Е.А.

**Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Поваляев А.В.,
Андреев В.Г., Мальцева И.М., Макарова Г.И.**
Клинико-эндоскопическая диагностика
инородных тел бронхов 2, 120

Шойхет Я.Н. см. Цеймах Е.А.

Щеголев А.И. см. Подгорнова М.Н.

Юбилейные даты

Александр Григорьевич Чучалин.
К 70-летию со дня рождения 6, 126
Евгений Иванович Чазов.
К 80-летию со дня рождения 2, 127
Тетенов Федор Федорович.
К 70-летию со дня рождения 4, 127
Убайдуллаев Абдулла Мухаррамович.
К 75-летию со дня рождения 1, 114

Хроники

Информационное письмо Российского
респираторного общества (по материалам Совета
экспертов 14–15 февраля 2009 г., Германия, Берлин,
Международный конгресс-центр)
Хроническая обструктивная болезнь легких –
новые успехи в лечении 4, 107
Резолюция IV Европейского педиатрического
конгресса по антибактериальной терапии
синегнойной инфекции пациентов
с муковисцидозом 4, 111
Отчет о видеоконференции "Хроническая
обструктивная болезнь легких в современном мире:
новые возможности ведения пациентов" 4, 112

Лекции

Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свищевская Е.В.
Аллергический бронхолегочный аспергиллез:
проблемы диагностики и терапии 6, 107

Митрофанов В.С. см. Кулешов А.В.

Свищевская Е.В. см. Кулешов А.В.

Новое о лекарственных препаратах

Елисеев О.М.
Новые данные в пользу применения тиотропия для
начальной поддерживающей терапии пациентов
с хронической обструктивной болезнью легких 6, 123

Организационные вопросы здравоохранения

Буске Дж., Бурней П.Дж., Зубербир Т., ван Ковенберг П., Акдис С.А., Бинслев-Йенсен С., Бонини С., Фоккенс В.Дж., Кауфманн Ф., Ковальски М.Л., Лодрап-Карлсен К., Муллол Дж., Низанковска-Могилника Е., Пападопулос Н., Тоскала Е., Викман М., Анто Дж., Овернье Н., Бачерт С., Буске П.Дж., Брунекриф Б., Каноника Дж.В., Карлсен К.Х., Гемаркай М., Ховарт П., Лензен Дж., Лотвалл Дж., Радон К., Ринг Дж., Салапатас М., Шунеман Х.Дж., Щеклик А., Тодо-Бом А., Валовирта Е., вон Мутиус Е., Зок Дж.П.

Европейская сеть по глобальной аллергии и астме (GA2LEN) изучает "эпидемию" аллергии и астмы ...4, 119

Бурней П.Дж. см. Буске Дж.

Зубербир Т. см. Буске Дж.

ван Ковенберг П. см. Буске Дж.

Акдис С.А. см. Буске Дж.

Бинслев-Йенсен С. см. Буске Дж.

Бонини С. см. Буске Дж.

Фоккенс В.Дж. см. Буске Дж.

Кауфманн Ф. см. Буске Дж.

Ковальски М.Л. см. Буске Дж.

Лодрап-Карлсен К. см. Буске Дж.

Муллол Дж. см. Буске Дж.

Низанковска-Могилника Е. см. Буске Дж.

Пападопулос Н. см. Буске Дж.

Тоскала Е. см. Буске Дж.

Викман М. см. Буске Дж.

Анто Дж. см. Буске Дж.

Овернье Н. см. Буске Дж.

Бачерт С. см. Буске Дж.

Буске П.Дж. см. Буске Дж.

Брунекриф Б. см. Буске Дж.

Каноника Дж.В. см. Буске Дж.

Карлсен К.Х. см. Буске Дж.

Гемаркай М. см. Буске Дж.

Ховарт П. см. Буске Дж.

Лензен Дж. см. Буске Дж.

Лотвалл Дж. см. Буске Дж.

Радон К. см. Буске Дж.

Ринг Дж. см. Буске Дж.

Салапатас М. см. Буске Дж.

Шунеман Х.Дж. см. Буске Дж.

Щеклик А. см. Буске Дж.

Тодо-Бом А. см. Буске Дж.

Валовирта Е. см. Буске Дж.

вон Мутиус Е. см. Буске Дж.

Зок Дж.П. см. Буске Дж.

Некролог

Памяти Василия Михайловича Макарова1, 116

Памяти Николая Васильевича Путова1, 118

Памяти Риты Соломоновны Виницкой5, 127

Новости ERS ...1, 128; 2, 128; 3, 128; 4, 128; 5, 128; 6, 128