

Роль эмфиземы в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких

А. В. Аверьянов¹, А. Г. Чучалин¹, А. Э. Поливанова¹, Г. Э. Поливанов¹,
А. В. Черняк¹, Г. В. Неклюдова¹, Ж. К. Науменко¹, В. П. Колосов²

¹ ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва);

² Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания РАМН (Благовещенск).

Резюме

В работе представлены результаты 12 месячного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с разными фенотипами. Показано, что у пациентов с эмфиземой легких и больных с бронхитическим фенотипом наблюдается различный ответ на стандартную терапию. Установлены факторы, определяющие прогрессирование ХОБЛ в изучаемой популяции. К ним относятся число обострений за период наблюдения, низкая диффузионная способность легких, высокие цифры систолического давления в легочной артерии и эмфизема легких. Результаты исследования подтверждают гетерогенность ХОБЛ как нозологической формы, определяют необходимость дифференцированного подхода к ведению пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: эмфизема, ХОБЛ, фенотипы ХОБЛ.

Список сокращений

GOLD — Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

TLCO — диффузионная способность легких.

TLCO/VA — удельная диффузионная способность легких (отношение диффузионной способности к альвеолярному объему).

ААТ — альфа-1-антитрипсин.

Ед. X. — единица Хаунсфилда.

ИМТ — индекс массы тела.

ИК — индекс курения.

ДИЭ — денситометрический индекс эмфиземы индекс Тиффно

КТВР — компьютерная томография высоких разрешений.

ЛТ-950 — количество легочной ткани в диапазоне плотности от -950 до — 1000 единиц Хаунсфилда.

ОЕЛ — общая емкость легких.

ОО — остаточный объем легких.

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

ОФВ₁/ФЖЕЛ — модифицированный.

ЕВ — емкость вдоха.

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

СрПл — средняя плотность легочной ткани (в единицах Хаунсфилда).

ЭЛ — эмфизема легких.

Эмфизема легких (ЭЛ) — необратимое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся деструкцией стенок ацинуса без сопутствующего фиброза» [1]. Данное определение носит морфологический характер, что в значительной степени затрудняет трактовку ЭЛ как отдельного заболевания с едиными этиологическими, патогенетическими и клиническими составляющими. В последних версиях GOLD ЭЛ рассматривается как неотъемлемая часть структурных изменений при ХОБЛ, при этом подчеркивается ее вклад в нарушение газообмена, в то время как формирование ограниченной воздушного потока и развитие гиперинфляции связывается преимущественно с бронхиолитом [2]. Тем не менее, известно, что гиперинфляция легких определяется тремя главными механизмами — снижением эластической отдачи альвеол, экспираторным коллапсом респираторных бронхиол и обструкцией бронхиол и мелких бронхов [3]. Если последняя причина действительно является следствием

А. В. Аверьянов — зам. директора по научной и организационной работе, к. м. н.;

А. Г. Чучалин — директор, академик РАМН, д. м. н. профессор;

А. Э. Поливанова — аспирант;

Г. Э. Поливанов — научный сотрудник лаборатории имидж-диагностики;

А. В. Черняк — зав. лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики, к. м. н.;

Г. В. Неклюдова — ст. научный сотрудник лаб. функциональной и ультразвуковой диагностики, к. м. н.;

Ж. К. Науменко — ст. научный сотрудник лаб. функциональной и ультразвуковой диагностики, к. м. н.;

В. П. Колосов — директор, д. м. н. профессор.

респираторного бронхолита, то первые два патофизиологических процесса напрямую зависят от деструкции эластического каркаса ткани легких, которая лежит в основе развития эмфиземы [4]. С учетом прогрессирующего характера ХОБЛ, безусловный интерес представляет анализ факторов, влияющих на темпы падения скорости воздушного потока и определяющих эффективность проводимой лекарственной терапии. Мы предположили, что эмфизема может являться предиктором недостаточного ответа на лечение, из-за невозможности бронхолитиков повлиять на механизмы ограничения воздушного потока, связанные с нарушением эластической структуры ацинуса.

Целью нашего исследования было изучение возможного влияния ЭЛ на течение ХОБЛ и эффект проводимой консервативной терапии.

Материалы и методы исследования

Пациенты: В исследование были включены 64 (12Ж/52 М) пациента, в возрасте $60,4 \pm 8,9$ лет, со стажем курения $39,8 \pm 16,2$ пачка/лет с подтвержденным диагнозом ХОБЛ в фазе стабильного течения заболевания, соответствовавшие критериям включения-исключения.

Критерии включения:

1. Индекс курения не менее 10 пачка/лет.
2. Возраст 40-75 лет.
3. $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ через 30 мин. после ингаляции 400 мкг сальбутамола в форме дозированного аэрозоля через спейсер.
4. Не менее 4-х недель с окончания предшествующего обострения.
5. Способность больного выполнять необходимые процедуры, связанные с исследованием.

Критерии исключения:

1. Сопутствующие болезни органов дыхания (рак, туберкулез, пневмония, бронхиальная астма и др.).
2. Острые или обострения хронических воспалительных заболеваний других органов.
3. Противопоказания к лучевой нагрузке (беременность, лучевая терапия в анамнезе).

Методы исследования:

Одышка оценивалась пациентами самостоятельно по модифицированной 10 балльной шкале Борга (0 баллов — нет одышки до 10 баллов — невыносимая одышка, удушье).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м)}^2$

Индекс курения (ИК) рассчитывался по формуле: $ИК (\text{пачка/лет}) = \text{Количество выкуриваемых сигарет в день} / 20 \times \text{стаж курения (годы)}$.

Спиральная компьютерная томография выполнялась на спиральном компьютерном томографе Somatom EMOTION (Siemens, Германия).

Технические параметры сканирования: направление — кранио-каудальное; коллимация (толщина среза) 5 и 2 мм, компьютерная томография с высокой разрешающей способностью (КТВР), pitch 1,5 (отношение скорости стола к времени оборота трубки), сила тока (кВ) = 130, мощность (мАс) = 90, использовались ядра V41s и V70s. Сканирование проводилось на высоте неполного вдоха с задержкой дыхания на 10 секунд. Полученные диагностические изображения были обработаны программой полуавтоматического денситометрического анализа Pulmo CT (Siemens®).

При проведении компьютерной томографии (КТ) определялись: формы и распределение эмфиземы, средняя плотность легочной ткани (СрПл) в единицах Хаунсфилда (ед.Х.), количество легочной ткани в диапазоне плотности от -950 до — 1000 ед.Х (ЛТ -950), денситометрический индекс эмфиземы (ДИЭ), рассчитанный как отношение рассчитанной ЛТ-950 к предельно допустимым ЛТ-950;

Диагноз эмфиземы ставили при наличии как минимум одной аваскулярной зоны альвеолярной деструкции при визуальной оценке двумя исследователями (пульмонологом и рентгенологом) срезов легочной ткани, полученных при КТВР.

Бодиплетизмография. Общеплетизмографическое исследование (БПГ) проводилось на универсальной трансмуральной бодикамере (Autobox DL Body 6200, Sensor Medics, США), осуществляющей одновременно плетизмографию давления и плетизмографию объема. Определялись остаточный объем (ОО), общая емкость легких (ОЕЛ), емкость вдоха (ЕВ). Маневры проводились в соответствии с критериями Европейского Респираторного Общества [5].

Спирометрия с анализом кривой поток-объем выполнялась по стандартной методике. Оценивались параметры ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$.

Диффузионная способность легких. Исследование диффузионной способности (ДСЛ) легких для СО методом одиночного вдоха с задержкой дыхания осуществлялось с использованием мультигазового анализатора быстрого ответа (Sensor Medics, США). Исследовались следующие показатели: $TLCO$, $TLCO/va$, в процентном отношении к должным величинам.

Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась при помощи доплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе Vivid-7 («General Electric», США). Исследование проводилось в стандартных эхокардиографических доступах: парастернальном, апикальном, субкостальном. Оценивался уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА).

Этапы исследования

Исследование состояло из 2-х этапов: на первом этапе больным проводилась компьютерная томография легких высоких разрешений (КТВР) с денситометрией легочной ткани, функциональное исследование легких, включавшее в себя БПГ и определение диффузионной способности легких, доплерографию сердца с неинвазивным измерением СДЛА. В результате больные распределялись на 2 фенотипа — эмфизематозный (имеющие на КТВР признаки ЭЛ) и бронхитический (без ЭЛ). Назначенная стандартная терапия в соответствии с критериями GOLD 2006 включала в себя применение ингаляционных бронхолитиков короткого и длительного действия на 1-4 стадии заболевания. Пациентам с 3-4 стадией ХОБЛ дополнительно назначались ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) или их фиксированные комбинации с β_2 -агонистами длительного действия. На 4-й стадии ХОБЛ дополнительно назначался теофиллин длительного действия. Все препараты на каждой стадии назначались в равных дозах. Назначены следующие лекарственные препараты: фенотерол-ипратропиум бромид 62,5% пациентов, ипратропиум бромид 19%; тиотропиум 12,5 %; сальбутамол 1,5%; сальметерол-флутиказон 8%; формотерол-будесонид 5%; беклометазон 41%; теофиллин 22% больных.

На втором этапе через 12 месяцев больные, получавшие консервативное лечение, приглашались в клинику для динамической оценки состояния и результатов терапии. Контрольное обследование включало в себя те же методы, которые применялись на 1-м этапе.

Через 12 месяцев после проведения стандартной терапии из 64 больных ХОБЛ для оценки динамики показателей по разным причинам (табл. 1) нам не удалось провести обследование 32 пациентам. Из оставшихся 50% больных 9 пациентов были экс-курильщиками до начала исследования и 6 больных прекратили курение в течение периода наблюдения. Данный фактор учитывался при определении предикторов течения заболевания.

Оценка динамики течения ХОБЛ проводилась по параметру $ОФВ_1$. Оценивалась качественная (увеличение или снижение $ОФВ_1$) и количественная (% изменения $ОФВ_1$) динамика. Увеличение $ОФВ_1 \geq 0,4\%$ /год от должных величин расценивалось как прирост, а меньшие цифры как падение [6]. В качестве анализируемых факторов-предикторов динамики $ОФВ_1$ использовались следующие параметры: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), одышка, кашель, стаж курения, диффузионная способность легких, СДЛА, СрПл, ДИЭ; присутствие эмфиземы (по качественному признаку),

отказ от курения (по качественному признаку), лекарственный препарат. Кроме того, оценивалось влияние частоты обострений ХОБЛ за период лечения.

Статистическая обработка результатов

Достоверность различий между исследуемыми группами оценивалась при помощи метода Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Оценка влияния различных факторов на вероятность событий проводилась при помощи регрессионного монофакторного анализа, а затем мультифакторного анализа (для достоверных признаков по результатам монофакторного анализа).

Статистическая обработка результатов исследования производилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows StatSoft Inc. Версия 6.0».

Полученные результаты

Динамика $ОФВ_1$ у различных фенотипов ХОБЛ. Из 32 больных ХОБЛ, обследованных методом КТВР, завершивших исследование, элементы деструкции легочной паренхимы разной степени выраженности были установлены у 22 пациентов (69%). У оставшихся 10 больных (31%) визуальных признаков ЭЛ не обнаружено.

При сравнении клинических, функциональных и денситометрических изменений у больных ХОБЛ, получавших в течение 12 месяцев стандартную терапию, оказалось, что у больных с ЭЛ и пациентов без ЭЛ существуют определенные различия по ряду оцениваемых параметров (табл. 2). Так, в группе ЭЛ произошло некоторое снижение $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, в то время как в группе ХОБЛ без эмфиземы наблюдался прирост данных показателей. Если до начала лечения уровень $ОФВ_1$

Таблица 1. Причины исключения больных из контрольного обследования через 12 месяцев

Причина	Число больных
Умерло	3
Развившийся рак легких	3
Хирургическая редукция объема легких	4
Невозможность визита в клинику	4
Отказ от повторного обследования	4
Отсутствие 4-х недельного стабильного периода	2
Нерегулярное лечение	12
Не удалось разыскать	2
Итого	32

Таблица 2. Динамика клинических, функциональных и денситометрических параметров у больных ХОБЛ на фоне стандартной терапии в течение 12 месяцев (межгрупповое сравнение)

Параметр	Эмфизема (n=22)		Нет эмфиземы (n=10)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Одышка баллы	4,8±2,2	4,4±2,1	3,3±2,2	2,1±1,5	0,022
ОФВ ₁ , %	49,7±21,8	46,6±23,4	69,5±24,5	73,2±26,6	0,03
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	44,0±11,0	42,4±10,9	61,9±10,1	63,7±10	0,03
ОЕЛ, %	125,9±10,5	125,8±11,7	119,8±14,9	117,9±17,6	0,41
ОО, %	194,9±41,6	200,2±37,9	178,6±36,0	165,9±27,7	0,01
TLCO, %	56,9±18,3	52,8±18,4	79,0±14,3	76,1±15,8	0,35
TLCOVA, %	61,6±21,4	62,2±21,3	85,6±12,2	87,2±13,7	0,2
СДЛА мм рт. ст.	31,5±5,9	33,6±6,8	28,7±7,7	27,2±5,6	0,13
СрПЛ ед.Х.	-878±19,7	-882,5±17,4	-834,1±20,9	-842±16,8	0,63
ДИЭ-950	4,0±4,5	3,8±2,8	0,41±0,24	0,52±0,36	0,52

между фенотипами отличался на 40%, то через 12 месяцев разница достигла 57% (рис. 1). Полученные отличия носили достоверный характер. Также достоверно отличались финальные величины ОО, который в группе ЭЛ немного возрастал со 195 до 200%, а в параллельной группе уменьшался (со 178 до 166%). Что касается одышки, то наблюдалось ее уменьшение в обеих группах, однако у больных без ЭЛ данная динамика была более значительна. В отношении других показателей, таких как диффузионная способность легких, индексы денситометрии и СДЛА, доказательств их достоверных изменений за 12 месяцев у гетерогенных фенотипов получено не было.

Факторы, повлиявшие на динамику ОФВ₁. В общей группе пациентов ХОБЛ, завершивших исследование, ОФВ₁ через 12 месяцев практически не изменился: 56,5±23,9% исходно; 55,7±26,9% через год (табл. 3). Тем не менее, внутри группы увеличение ОФВ₁ через 12 месяцев лечения наблюдалось у 17 больных. У оставшихся 15 пациентов зафиксировано снижение ОФВ₁. Изначально больные, по-разному ответившие на лечение, достоверно отличались по величине коэффициента удельной диффузии (выше в группе «ответчиков»), СДЛА (выше в группе «неответчиков») и качественному признаку присутствия/отсутствия эмфиземы.

Таблица 3. Сравнительные исходные характеристики больных ХОБЛ, в зависимости от качественной динамики ОФВ₁ в течение 12 месячного курса стандартной терапии

Параметр	Снижение ОФВ ₁ (n=15)	Прирост ОФВ ₁ (n=17)	p
Возраст лет	59,4±5,9	59,5±10,0	NS
ИМТ, кг/м ²	23,15±3,25	25,9±4,7	NS
ИКЧ пачка/лет	39,2±12,3	42,8±19,0	NS
Текущее курение п, (%)	9 (60)	8 (47)	NS
Одышка (баллы)	5,1±1,2	3,7±2,7	NS
ОФВ ₁ , %	49,5±14,5	62,8±29,0	NS
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	45,15±12,1	53,6±13,5	NS
ОЕЛ, %	127,3±11,0	121,5±12,8	NS
ОО, %	194,4±37,6	183,5±32,1	NS
TLCO, %	57,3±19,5	73,0±18,1	NS
TLCOVA, %	57,8±23,2	80,2±14,0	0,002
СДЛА мм рт. ст.	33,4±5,9	28,3±6,5	0,029
СрПЛ ед.Х.	-873,1±26,5	-856,2±28,2	NS
ДИЭ-950 ед.	2,8±1,92	2,2±2,3	NS
Эмфизема, %	87±35	53±51	0,041

При проведении регрессионного монофакторного анализа влияние на динамику ОФВ₁ оказали те же факторы — TLCO/VA% (p=0,002), СДЛА (p=0,029), присутствие эмфиземы (p=0,041). Но наибольшую достоверность предсказательной ценности проявила частота обострений ХОБЛ за 12 месяцев наблюдения (r=-0,77, p<0,0001). При мультифакторном регрессионном анализе лишь частота обострений ХОБЛ достоверно влияла на динамику ОФВ₁. Денситометрические показатели легочной ткани в нашем исследовании не демонстрировали влияния на результаты

лечения ни в одном из вариантов анализа. Несмотря на то, что в группе прироста ОФВ₁ удельный вес больных, отказавшихся от курения в течение наблюдения был выше (40% против 23% в группе падения), фактор отказа от курения не был выявлен как статистически значимый для предсказания динамики процесса.

Монофакторный регрессионный анализ количественной динамики ОФВ₁ выявил в качестве предикторов TLCO VA% ($p=0,01$) (рис. 2) и частоту обострений ($p<0,0001$).

При мультифакторном анализе было выявлено, что предиктором отрицательной количественной динамики ОФВ₁ является число обострений (рис. 3). Ни один из лекарственных препаратов не влиял на результаты как качественной, так и количественной динамики ОФВ₁.

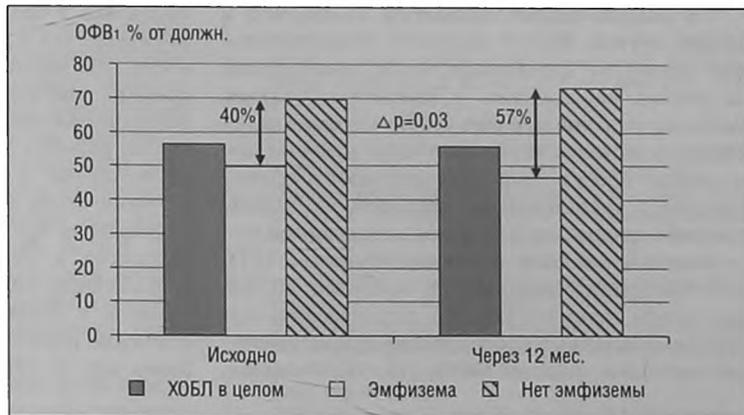
С целью прогнозирования динамики бронхиальной обструкции по ОФВ₁ путем дискриминантного анализа исследованных параметров было выведено дискриминантное уравнение $D = -1,257 \times \text{TLCO VA}\%$, где D — дискриминантная функция, граничное значение которой составляет $-91,13$, позволяющее предсказать прирост или падение ОФВ₁ у больных ХОБЛ. При решении данного уравнения был определен прогностический порог TLCO/VA , равный 72,5% от должных величин, позволяющий с чувствительностью 84% и специфичностью 71,4% прогнозировать прогрессирующее (при $\text{TLCO/VA} < 72,5\%$) или уменьшение (при $\text{TLCO/VA} > 72,5\%$) бронхиальной обструкции в течение 12 месяцев стандартной терапии по параметру ОФВ₁.

Обсуждение результатов

Динамика ОФВ₁ у гетерогенных фенотипов ХОБЛ. Наши данные свидетельствуют о том, что существуют определенные отличия в изменениях клинической картины и функциональных параметров за 12 месяцев наблюдения у больных ХОБЛ с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами, получающих стандартную терапию.

Влияние ЭЛ на динамику функциональных показателей у больных ХОБЛ объясняется, по-видимому, несколькими механизмами. Во-первых, эмфизема, создавая существенный компонент необратимости ограничения воздушного потока, предопределяет отсутствие ответа на

Рисунок 1. Динамика ОФВ₁ за 12 месяцев у разных фенотипов ХОБЛ (n=32)



бронхолитическую терапию, составляющую краеугольный камень терапии данного заболевания. Минимальное влияние ингаляций сальбутамол, фенотерола и ипратропия на ОФВ₁ и ОФВ₁/ЖЕЛ у больных ЭЛ установлено достаточно давно D. Bellamy (1981) и JA Hughes (1982) и подтверждено в более поздних исследованиях [7, 8, 9]. В большей степени, чем на ОФВ₁, бронходилататоры влияют на показатели легочных объемов, уменьшая уровень гиперинфляции. Приведенные выше работы касались анализа «острого» ответа. Что касается длительного наблюдения, то исследователи оценки эффективности того или иного метода терапии ХОБЛ не вычленили из общей когорты больных с ЭЛ, что затрудняет сравнение наших результатов с данными других работ.

Во-вторых, скорость падения ОФВ₁ зависит от тяжести исходной бронхиальной обструкции [10], которая у больных с ЭЛ более выражена.

В третьих, тяжелое течение ХОБЛ ассоциируется с развитием не только ЭЛ, но и бронхоэктазов [11]. Как известно, бронхоэктазы и хроническая колонизация дыхательных путей патогенной флорой является фактором, определяющим более быстрое падение ОФВ₁ [12]. Кроме того, бронхоэктазы предопределяют более частые обострения у больных ХОБЛ. А частота обострений ХОБЛ является независимым предиктором снижения легочной функции [13].

Факторы, влияющие на ответ стандартной терапии ХОБЛ. Динамике показателей клинической симптоматики и функционального состояния легких, прежде всего ОФВ₁, придается очень большое значение в оценке течения и прогноза ХОБЛ. У некурящих средний объем падения ОФВ₁ составляет около 20 мл/год [14]. У курильщиков — порядка 40 мл/год [15]. У больных ХОБЛ эти цифры существенно

больше, а у пациентов с дефицитом ААТ падение ОФВ₁ может превышать 150 мл/год [16].

В нашей работе, несмотря на то, что в общей группе ХОБЛ отмечено незначительное снижение функциональных показателей за период наблюдения, у половины больных наблюдалось увеличение ОФВ₁ на фоне проводимой терапии. В определенной степени полученные нами результаты вступают в противоречие с традиционным взглядом на ХОБЛ, как заболевание, при котором наблюдается неуклонное снижение легочной функции [17]. Действительно, анализируя больных, ХОБЛ как однородную популяцию, практически все крупномасштабные исследования демонстрируют ежегодное падение ОФВ₁ [18, 19]. У наших

пациентов в целом также происходило снижение ОФВ₁ за период наблюдения с 56,5% до 55,6% или в среднем на 70 мл. Подобные цифры находятся в диапазоне допустимой погрешности (5%) метода спирометрии [20]. Однако это среднее значение складывалось из величин разнонаправленной динамики ОФВ₁ двух групп, разница в конечных точках ОФВ₁ между которыми достигла 13%. Возможность увеличения ОФВ₁ у больных ХОБЛ, получающих адекватную бронхолитическую терапию, была показана в исследовании А. А. Визель и И. Ю. Визель (2007), которые наблюдая 67 пациентов в течение 3-х лет, в 41,8% случаев отметили рост ОФВ₁, причем у 30% пациентов более чем на 200 мл [21].

Рисунок 2. Удельная диффузия как предиктор количественной динамики ОФВ₁

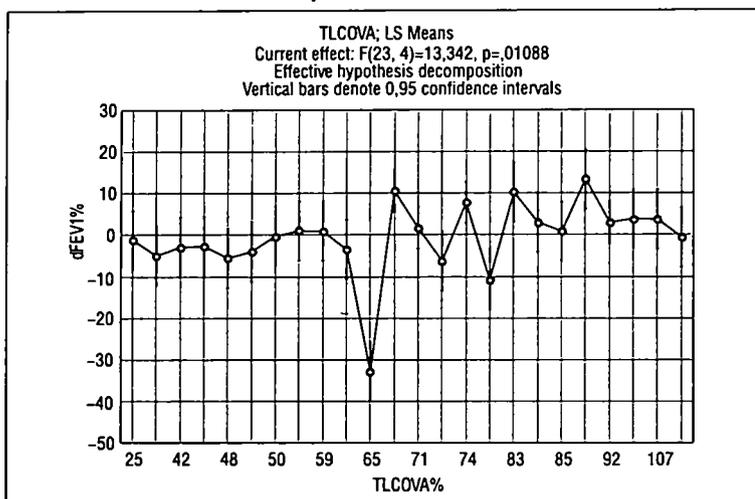
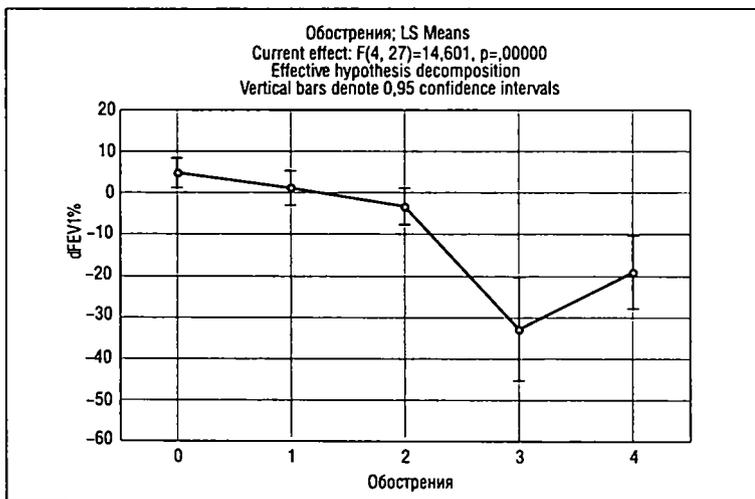


Рисунок 3. Влияние обострений на количественную динамику ОФВ₁



Наше исследование доказывает, что популяция больных ХОБЛ гетерогенна по вариантам течения заболевания и в ряде случаев может наблюдаться улучшение функциональных показателей под влиянием лечения. Однако существуют пациенты, у которых имеет место быстро прогрессирующее течение со стремительным падением легочной функции [22]. В нашем исследовании у 3-х больных зафиксировано годичное снижение ОФВ₁ более чем на 10%. У всех этих пациентов наблюдались частые обострения ХОБЛ (4 и больше за год).

О значении деструктивных и диспластических процессов в развитии болезни и их влиянии на прогноз и эффективность терапевтических мероприятий высказывались ранее некоторые отечественные исследователи (Шмелев Е. И. 2007, Цветкова О. А. 2002), однако данные положения имели свойства научной гипотезы или касались лишь определенной категории пациентов с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью [23, 24]. Полученные нами результаты могут служить необходимой доказательной базой, хотя и с опре-

деленными оговорками. С большей достоверностью установлена зависимость динамики ОФВ₁ и ответа на бронхолитическую терапию от величины TLCO/VA. Отражая уменьшение альвеолярной поверхности (вследствие эмфиземы), сниженная диффузионная способность легких свидетельствует о редукции эластического каркаса и как следствие уменьшение эластической отдачи и эластической поддержки, имеющих первостепенное значение для ограничения воздушного потока при ХОБЛ. Поскольку современная фармакотерапия не может повлиять на данные патофизиологические механизмы, вероятно прогрессирующее течение заболевания.

Наши данные не подтвердили роль денситометрических параметров в оценке прогноза заболевания. Вероятно, это связано с недостаточной чувствительностью метода для оценки малых форм ЭЛ. Кроме того, денситометрия отражает, прежде всего, степень гиперинфляции, которая, не всегда связана с ЭЛ.

Таким образом, работа демонстрирует фенотипические различия в течении ХОБЛ у больных, получающих стандартное консервативное лечение. Для больных с ЭЛ характерно снижение показателей бронхиальной проходимости и нарастание внутрилегочных объемов, в то время как у пациентов с бронхитическим фенотипом наблюдаются обратные тенденции. Несмотря на то, что больные без ЭЛ составляют относительно небольшую долю среди популяции ХОБЛ, именно в этой группе наблюдается максимальный ответ на терапию. Возможно, дальнейшие исследования определят дифференцированные подходы к лечению фенотипов ХОБЛ по режиму дозирования лекарственных препаратов. Важным выводом является доказательство влияния на течение ХОБЛ таких факторов как ЭЛ, СДЛА, удельная диффузионная способность легких и частота обострений заболевания. Предикторы прогрессирования ХОБЛ необходимо учитывать в индивидуальных планах ведения больных, определении лечебных и профилактических мероприятий.

Литература

- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, et al. The definition of emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 182-185
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. М.-Атмосфера-2007: 96 с.
- Calverley P. M. A., Koulouris N. G. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25:186-199.
- Shapiro S.D. Proteolysis in the lung. *Eur Respir J* 2003; 22:30S-32S.
- MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of lung function testing. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- Sandford AJ, Chagani, T, Weir, TD, et al Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 469-473.
- Bellamy D, Hutchison DC The effects of salbutamol aerosol on lung function in patients with pulmonary emphysema. *Br J Dis Chest.* 1981 Apr; 75(2): 190-6.
- Hughes JA, Tobin MJ, Bellamy D, Hutchison DCS. Effects of ipratropium bromide and fenoterol aerosols in pulmonary emphysema. *Thorax* 1982; 37: 667-670.
- O'Donnell D.E., Forkert L, Webb K.A. Evaluation of bronchodilator responses in patients with «irreversible» emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914-920.
- 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.
- O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55:635-42.
- Wilkinson, TMA, Patel, IS, Wilks, M, et al Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1090-1095.
- Donaldson, GC, Seemungal, TAR, Bhowmik, A, et al Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-852.
- Bottai M., Pistelli F., Pede F. Di, et al. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population. *Eur. Respir. J.*, September 1, 2002; 20(3): 665-673.
- Morgan WKC, Reger RB. Rise and fall of the FEV1. *Chest* 2000; 118: 1639-1644.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
- Decramer M, Gosselink R, Rutten-Van M?lken M. et al. Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11-12 March 2004. *Thorax* 2005; 60: 335-342.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24.
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
- Decramer M, Dekhuijzen PNR, Troosters T. et al. The bronchitis randomised on NAC cost-utility study (BRONCUS): hypothesis and design. *Eur Respir J.* 2001; 17: 329-36.
- Визель А. А., Визель И. Ю. Влияние постоянной активной терапии ХОБЛ на значение ОФВ₁ при трехлетнем наблюдении. Сборник трудов 17 Национального конгресса по болезням органов дыхания Казань 2007; 245.
- Molfini N.A. Genetics of COPD. *Chest.* 2004; 125: 1929-1940.
- Шмелев Е. И. 2007 гл. ХОБЛ в кн. «Руководство по респираторной медицине» в 2-х т. под ред. А. Г. Чучалина; Геотар-Медиа, 2007.
- Цветкова О. А., Белов А. А., Лакшина Н. А. и др. Типы структурно-функциональных нарушений при тяжелом течении хронических обструктивных заболеваний легких. *Клиническая медицина-2002*; 3: 40-43