

**АВЕРЬЯНОВ**  
**Александр Вячеславович**

**ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ:  
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА,  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.43 – пульмонология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва-2008

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении  
«Научно-исследовательский институт пульмонологии»  
ФМБА России

### **Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН А.Г.

**Чучалин**

### **Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Барт Борис Яковлевич**

Доктор медицинских наук, профессор **Дидковский Николай Антонович**

Доктор медицинских наук, профессор **Шмелев Евгений Иванович**

**Ведущая организация:** ФГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава.

## **1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

Эмфизема является одним из наиболее частых патологических процессов в легких (Чучалин А.Г. 1998). Точных данных о распространенности эмфиземы как в России, так и в мире не существует, в силу трудности диагностики на доклинических этапах. По данным мета-анализа R. J. Halbert et al (2006) эмфизема встречается у взрослого населения с частотой 0,5-5,7%. В.И. Нечаевым (1999) у работников промышленных предприятий диагноз эмфиземы установлен в 4,4% случаев, а у умерших от хронических неспецифических заболеваний легких в 19,2% аутопсий.

До формирования в России концепции хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) эмфизема нередко рассматривалась как самостоятельное заболевание. В последние годы, отражая международные рекомендации (GOLD 2003, GOLD 2007) эмфизема расценивается как один из патоморфологических субстратов ХОБЛ. Тем не менее, существует целый ряд вопросов,

не имеющих однозначной трактовки и требующих дальнейшего изучения.

Во-первых, несмотря на разнообразие теорий патогенеза эмфиземы («сосудистая» Изаксон Э. 1887; «обструктивная» Вотчал Б.Е. 1949; «протеазно-антипротеазного дисбаланса» Laurell CB, Erickson S. 1963, «аутоиммунная» Белов Е.И. 1971, Cosio M.G. 2004; «повреждения-регенерации» Vlanovich G. 1999), ни одна из них не в состоянии объяснить гетерогенность происходящих процессов.

Во-вторых, остается неясной роль эмфиземы в формировании клинической картины, функциональных изменений, течения ХОБЛ.

В-третьих, «эмфизематозный» фенотип больного ХОБЛ не имеет четких диагностических критериев на ранних стадиях заболевания, не влияет на выбор тактики ведения.

В-четвертых, не определены критерии тяжести эмфиземы, особенно актуальные при выборе хирургического метода лечения.

В-пятых, не вполне понятно место эмфиземы в структуре ХОБЛ и взаимосвязь с другими патологическими изменениями легочной ткани – бронхоэктазами, пневмосклерозом, бронхиолитом.

Наконец, в России современные методы диагностики и количественной оценки эмфиземы, такие как компьютерная томография высоких разрешений и денситометрия легочной ткани практически не используются у больных ХОБЛ, что требует определения их места в диагностических программах у данной категории больных.

Таким образом, существует целый ряд проблем в отношении патогенеза, диагностики, лечения эмфиземы у больных ХОБЛ, требующих научного решения.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

Изучить отдельные вопросы патогенеза эмфиземы легких, место и роль в структуре патологических процессов и течения ХОБЛ на основании результатов клинических, функциональных,

молекулярно-биологических и рентгено-морфологических методов исследования

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

1. Изучить гетерогенные формы эмфиземы легких у больных ХОБЛ.
2. Описать фенотипические характеристики больных ХОБЛ.
3. Описать клинические и функциональные особенности больных с разными формами эмфиземы легких.
4. Изучить диагностическую ценность денситометрии легочной ткани в оценке гетерогенных форм эмфиземы легких.
5. Оптимизировать современные показания для направления больных на хирургическую редукцию объема легких.
6. Изучить патогистологические особенности ткани легких, тканевой и сывороточной экспрессии биомаркеров у больных эмфиземой.
7. Установить роль эмфиземы легких в прогрессировании ХОБЛ.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:**

1. На ранних стадиях ХОБЛ эмфизема не является облигатным патологическим процессом.
2. Эмфизема легких у больных ХОБЛ имеет гетерогенные механизмы развития.
3. Эмфизема является фактором прогрессирования ХОБЛ и снижает эффективность проводимой лекарственной терапии.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

1. Доказана возможность развития ХОБЛ на ранних стадиях без эмфиземы, что определяет потенциальную обратимость заболевания.
2. Впервые установлена взаимосвязь между развитием буллезной эмфиземы легких и бронхоэктазий с нарастанием тяжести ХОБЛ.

3. Впервые установлено, что эмфизема больных ХОБЛ в отечественной популяции отличается большей степенью поражения ацинуса и распространенности, чем у пациентов в аналогичных зарубежных исследованиях.
4. Доказано, что фенотипы ХОБЛ различаются не только клинически, и не только на стадии хронической дыхательной недостаточности, но имеют конституциональные, функциональные, радиологические отличия, начиная с ранних этапов заболевания, что позволяет предсказать путь развития болезни.
5. Установлено, что центриацинарная эмфизема является относительно благоприятным вариантом структурных изменений, не усугубляющим клинические и функциональные проявления ХОБЛ, близким к «бронхитическому» фенотипу.
6. Впервые установлено, что денситометрия легочной ткани имеет ограниченную чувствительность в сравнении с визуальной диагностикой при компьютерной томографии высоких разрешений ограниченных форм парасептальной и центриацинарной эмфиземы.
7. Доказано, что у больных эмфиземой нарушен баланс матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 в сыворотке крови как проявление системного дисбаланса в системе протеолиз-антипротеолиз.
8. Впервые продемонстрирована повышенная экспрессия эндотелиального фактора роста и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа в легочной ткани больных тяжелой эмфиземой, что свидетельствует о регенеративной реакции со стороны ткани легких и о подавлении ангиогенеза.
9. Впервые установлены взаимосвязи экспрессии эндотелиального фактора роста и трансформирующего фактора роста  $\beta$ -1 в легочной ткани больных тяжелой эмфиземой, что доказывает зависимость развития эмфиземы и фиброзных процессов в легких.
10. Впервые установлены гетерогенные пути формирования эмфиземы у разных пациентов.

11. Впервые предложен денситометрический критерий тяжести эмфиземы для селекции больных на хирургическую редукцию объема легких.
12. Впервые доказано влияние эмфиземы на прогрессирующее течение ХОБЛ и снижение эффективности стандартной консервативной терапии.
13. Впервые предложен количественный критерий удельной диффузионной способности легких как фактор, определяющий прогноз течения ХОБЛ.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Полученные результаты об особенностях развития эмфиземы при ХОБЛ дополняют знания врачей о структурных изменениях, происходящих у больных ХОБЛ на разных стадиях заболевания, позволяют учесть фактор эмфиземы в диагностических и лечебных программах.

Данные о возможности возникновения значительных деструктивных процессах на первых стадиях ХОБЛ и даже на этапе риска заболевания заставляют пересмотреть подходы к лечению и формулировке диагноза, проведению не только профилактических, но и ранних лечебных мероприятий, не предусмотренных стандартами, основанными на функциональных параметрах болезни.

Установленный количественный критерий тяжести эмфиземы помогает оптимизировать подход к селекции пациентов для хирургической редукции объема легких.

Работа доказывает значение компьютерной томографии в выявлении и оценке распространенности и тяжести эмфиземы, полноценной формулировке диагноза, необходимость ее включения в стандарты диагностики у больных ХОБЛ.

Рассчитанный количественный критерий удельной диффузионной способности легких, равный 72,5% от должных величин, позволяет предсказать течение ХОБЛ и прогнозировать эффективность стандартной лекарственной терапии.

## **ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ**

Диагностическая программа по качественной и количественной оценке эмфиземы у больных ХОБЛ внедрена в работу пульмонологического отделения 57 ГКБ г. Москвы, Центральной медико-санитарной части № 165 ФМБА России (г.Москва). Совместно с Институтом высоких медицинских технологий Медицинского центра Санкт-Петербургского государственного университета разработана и зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития усовершенствованная медицинская технология «Диагностика эмфиземы и показания к хирургической редукции объема легких у больных хронической обструктивной болезнью легких» (рег. удостов. № ФС-2007/183-У от 20.08.2007). Разработан и утвержден приказом Минздравсоцразвития России № 327 от 11.05.2007 Стандарт медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи), рекомендованный к применению в практическом здравоохранении.

## **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные положения работы изложены и обсуждены на 15, 16, 17 Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва 2005 г; Санкт-Петербург 2006 г.; Казань 2007 г.); 12 Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва 2005); 2 съезде врачей пульмологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск 2007); Сибирских окружных конференциях «Актуальные вопросы пульмонологии» (Барнаул 2006; 2007); Окружной пульмонологической конференции Ханты-Мансийского автономного округа (г. Ханты-Мансийск 2007 г.); Выездных научных сессиях Научно-исследовательского института пульмонологии (Саранск 2006; Красноярск 2008) 16 и 17 конгрессах Европейского респираторного общества (Мюнхен 2006; Стокгольм 2007).

## **ПУБЛИКАЦИИ:**

По теме диссертации опубликованы 34 печатные работы в отечественных и зарубежных печатных изданиях, из них 7 в журналах, реферируемых ВАК.

## **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ:**

Диссертация изложена на 212 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 43 отечественных и 365 зарубежных источников. Работа содержит 26 таблиц и 32 рисунка.

## **2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### ***Критерии включения в исследование***

Подтвержденный диагноз хронической обструктивной болезни легких

Индекс курения не менее 10 пачка/лет

Возраст 40-75 лет

фаза стабильного течения (не менее 4-х недель с окончания предшествующего обострения)

Способность больного выполнять необходимые процедуры, связанные с исследованием

### ***Критерии исключения***

сопутствующие болезни органов дыхания (рак, туберкулез, пневмония, БА и др.)

острые или обострения хронических воспалительных заболеваний других органов

прием системных кортикостероидов

злокачественные новообразования любой локализации

компьютерная томография любой зоны, проведенная в течение 6 месяцев до исследования

противопоказания к лучевой нагрузке (беременность, лучевая терапия в анамнезе).

### **Этапы исследования**

Исследование состояло из 4-х этапов (табл.1).



Таблица 1.

## Этапы исследования

<b>1 этап</b>	Селекция больных ХОБЛ по критериям включения-исключения. Компьютерная томография высоких разрешений. Разделение больных на фенотипы
<b>2 этап</b>	Сравнение фенотипов ХОБЛ. Определение тактики лечения – консервативной или хирургической.
<b>3 этап</b>	Гистологическое исследование легочной ткани после хирургического лечения. Иммуногистохимическое исследование биомаркеров. Исследование сывороточных биомаркеров
<b>4 этап через 12 мес.</b>	Повторное клиническое, функциональное, радиологическое обследование больных. Оценка эффективности лечения. Определение предикторов прогноза.

***Пациенты***

В исследование были включены 64 больных (12 женщин/52 мужчины) средний возраст 60,4+8,9 лет со стажем курения 39,8+16,2 пачка/лет, из них 28% экс-курильщики и 72 % продолжали курить, соответствовавшие критериям включения-исключения (Табл.2). Кроме того, в исследовании участвовали 5 больных (все мужчины), перенесших хирургическую редукцию объема легких. Фенотипическое разделение больных ХОБЛ проводилось на основании визуальной оценки КТ высокого разрешения. К бронхитическому фенотипу (без эмфиземы) относились пациенты, у которых не было выявлено ни одного элемента деструкции легочной паренхимы. К фенотипу с эмфиземой были отнесены больные, имеющие визуальные признаки эмфиземы хотя бы в одном участке легкого.

Оценка клинических симптомов заболевания проводилась в баллах:

Таблица 2.

Характеристика больных, включенных в исследование

	Всего (n=64)	0 ст. (n=3)	1 ст. (n=7)	2 ст. (n=21)	3 ст. (n=17)	4 ст. (n=16)
Пол Ж/М	12/52	1/2	1/6	3/18	2/15	3/13
Возраст лет	60 $\pm$ 8	58 $\pm$ 11	56 $\pm$ 9,5	60,4 $\pm$ 9,8	65,5 $\pm$ 6, 5	57,6 $\pm$ 8,0
Рост см	170 $\pm$ 8	172 $\pm$ 12	174 $\pm$ 4	170 $\pm$ 9	169 $\pm$ 7	169 $\pm$ 8
Вес кг	70 $\pm$ 13	73 $\pm$ 15	68 $\pm$ 14	70 $\pm$ 14	75 $\pm$ 12	66,6 $\pm$ 14
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	24 $\pm$ 4	24,1 $\pm$ 3	22 $\pm$ 3,9	23 $\pm$ 4,9	28,9 $\pm$ 3	23,7 $\pm$ 4,1
ИК (пачка/лет)	40 $\pm$ 16	39 $\pm$ 4,2	37,9 $\pm$ 2	38,1 $\pm$ 6,8	41,1 $\pm$ 2	41,6 $\pm$ 11
ФЖЕЛ %	85 $\pm$ 21	86 $\pm$ 12	115 $\pm$ 12	95 $\pm$ 14	76 $\pm$ 15	69,5 $\pm$ 17
ОФВ1 %	51 $\pm$ 24	84 $\pm$ 7,9	94 $\pm$ 10	63 $\pm$ 10,2	38 $\pm$ 6,1	24,9 $\pm$ 2,8
ОФВ1/ ФЖЕЛ	46 $\pm$ 15	79 $\pm$ 5,9	65 $\pm$ 3,5	53,6 $\pm$ 10	40 $\pm$ 5,4	30,1 $\pm$ 7,5

**Кашель** (0 баллов - нет кашля, 1 балл - кашель, не нарушающий дневной активности и сна, 2 балла - кашель, ограничивающий дневную активность и сон, 3 балла - непрерывный кашель, не позволяющий выполнять обычные нагрузки)

**Продукция мокроты** (0 баллов - отсутствие мокроты, 1 балл - до 20 мл. в сутки, 2 балла - 20-50 мл. в сутки, 3 балла - более 50 мл. в сутки)

**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:

$$\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост}^2 \text{ (м)}$$

**Индекс курения (ИК)** рассчитывался по формуле:

ИК (пачка/лет) = Количество выкуриваемых сигарет в день/20 x стаж курения (годы). В течение 12-месячного периода наблюдения

больным проводилось лечение в соответствии со стандартами GOLD пересмотр 2003 г

Через 12 месяцев после проведения стандартной терапии из 64 больных ХОБЛ исследование завершили 32 пациента.

Оценка динамики течения ХОБЛ проводилась по параметру ОФВ1. Оценивалась качественная (увеличение или снижение ОФВ1) и количественная (% изменения ОФВ1) динамика.

Увеличение  $ОФВ1 \geq 0,4\%$  /год от должных величин расценивалось как прирост, а меньшие цифры как падение (Sandford AJ et al. 2001).

### **Иммунологические методы исследования биомаркеров**

Определение уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови проводилось методом нефелометрии. Исследование проводилось при помощи нефелометра BN ProSpec фирмы DADE BEHRING, (США-Германия).

Для определения активности нейтрофильной эластазы (НЭ), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ), эндотелиального фактора роста (VEGF) использовались наборы фирмы BIOSOURCE (США), Bender MS (Швейцария). Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя. Постановка реакций выполнялась методом парных сывороток. В случае несоответствия результатов, пара выбраковывалась

### **Функциональные методы исследования**

#### *Бодиплетизмография*

Общеплетизмографическое исследование проводилось на универсальной трансмуральной бодикамере (Autobox DL Body 6200, Sensor Medics, США), осуществляющей одновременно плетизмографию давления и плетизмографию объема. *Спирометрия* с анализом кривой поток-объем выполнялась по стандартной методике. Перед проведением теста пациент находился в состоянии покоя в течение 15 мин. Проводилось не менее 3-х технически правильных попыток. При этом максимальный показатель ОФВ1 не должен был отличаться от

другого по значению более чем 5%, Выбор наилучшей попытки осуществлялся по максимальной сумме показателей ОФВ1 и ЖЕЛ.

#### *Диффузионная способность легких*

Исследование диффузионной способности легких для СО методом одиночного вдоха с задержкой дыхания осуществлялось с использованием мультигазового анализатора быстрого ответа Исследовались следующие показатели: удельная диффузионная способность легких (TLC<sub>Ova</sub>), общая диффузионная способность легких (TLC<sub>Osb</sub>) и их процентные значения.

**Неинвазивная оценка гемодинамики** проводилась при помощи **доплерэхокардиографии** на ультразвуковом анализаторе Vivid-7 (“General Electric”, США). Исследование проводилось в стандартных эхокардиографических доступах: парастернальном, апикальном, субкостальном.

Определение максимального **систолического давления в легочной артерии (СДЛА)** проводили в постоянно-волновом доплеровском режиме. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации:

$$pG_{тк}=4 \times V_{max}^2,$$

где  $pG$ -градиент давления между ПЖ и ПП,  $V_{max}$  – максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации (Berger M. et al., 1985).

Регистрация потока трикуспидальной регургитации производилась из апикального и/или субкостального доступа.

Сумма транстрикуспидального градиента давления и давления в ПП ( $P_{пп}$ ) принималась равной систолическому давлению в ЛА ( $PAPs$ ) (при отсутствии стеноза клапана легочной артерии):

$$PAPs = pG_{тк} + P_{пп}$$

#### **Рентгенологическое исследование:**

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

Технические параметры сканирования: направление - кранио-каудальное; положение пациента - на спине, руки убраны за голову; коллимация (толщина среза) 5 и 2 мм., (срезы с высоким разрешением – КТВР), pitch 1,5 (отношение скорости стола к времени оборота трубки), сила тока (кВ) =130, мощность (мАс)=90. Сканирование проводилось на высоте неполного вдоха. Полученные диагностические изображения были обработаны программой полуавтоматического денситометрического анализа Pulmo CT (Siemens®).

При проведении 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; бронхоэктазы, участки пневмофиброза, плевральных сращений, также других изменений легочной ткани.

### **Гистологическое исследование**

Кусочки ткани легких фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине. После обезвоживания в спиртах восходящей крепости заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином.

Для полуколичественной оценки выявленных гистологических изменений (очаговый фиброз, лимфоидная инфильтрация, макрофагальная инфильтрация) использовали балльную шкалу оценки от 0 (отсутствие изменений) до 6 (выраженные изменения). Макрофагальную инфильтрацию межальвеолярных перегородок оценивали на иммуногистохимически окрашенных срезах. Для выраженности изменений сосудов также применяли балльную оценку, однако анализировали с учетом выраженности изменений (от 0 до 3 баллов) и доли измененных сосудов (от 0 до 3 баллов), при этом полученные баллы суммировали.

### **Иммуногистохимическое исследование**

Иммуногистохимические исследования проводили по

общепринятой методике (Boon M.E., Kok L.P., 1987) на депарафинированных срезах толщиной 5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES, с предварительной демаскировкой антигена с применением микроволновой печи при мощности 600 Вт в растворе цитратного буфера с рН 6,0. Блокирование эндогенной пероксидазы проводили путем обработки срезов в течение 20 минут в 0,03% перекиси водорода на метаноле. Использовали моноклональные антитела к VEGF, MMP-9, TIMP-1, TGF- $\beta$ 1 (“Novocastra”, England), SMA (Scytek, USA). В качестве фонового красителя использовали гематоксилин.

Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в баллах – от 0 (отсутствие экспрессии маркера) до 6 (максимальная экспрессия) методом полуколичественного анализа с учетом числа окрашенных клеток (макрофагов, эпителиальных клеток), а также интенсивности окрашивания (эндотелий).

### **Статистическая обработка результатов**

Данные описательной статистики представлены как выборочное среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Данные концентраций сывороточных биомаркеров приведены как медиана (25-75%). Достоверность различий между исследуемыми группами в случае параметрического распределения признаков оценивалась при помощи непарного t-критерия Стьюдента. В случае непараметрических данных сравнение проводилось методом Манна-Уитни. Корреляционные связи определяли методом линейной корреляции при параметрических данных и методом ранговой корреляции Спирмена при непараметрическом распределении. Оценка влияния различных факторов на вероятность событий проводилась при помощи метода регрессионного монофакторного анализа, а затем мультифакторного анализа (для достоверных признаков по результатам монофакторного анализа). Количественный расчет пограничных параметров для предсказания вероятности события проводился при помощи дискриминантного уравнения.

Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов исследования производилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows StatSoft Inc. Версия 6.0».

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Особенности форм и локализации эмфиземы

Из 64 больных ХОБЛ, обследованных методом КТВР, признаки деструкции легочной паренхимы разной степени выраженности были обнаружены у 53 пациентов (83%). Наиболее часто встречались смешанные формы (СМЭ) – центриацинарной (ЦАЭ) с панацинарной эмфиземой (ПАЭ (39%), а также изолированная центриацинарная эмфизема (31%). Парасептальная эмфизема (ПСЭ) выявлена у 8 пациентов (12,5%), однако она равномерно сочеталась с центриацинарной или смешанной эмфиземой. Отдельных случаев ПАЭ и ПСЭ в нашем исследовании не зафиксировано. Буллезные изменения в легких были частой находкой у больных ХОБЛ, обнаруживаясь у 44% пациентов, однако они всегда сопутствовали тем или иным вариантам эмфиземы. В зависимости от степени тяжести ХОБЛ изменялась и картина форм и распределения эмфиземы (табл.3). С увеличением степени тяжести происходило уменьшение количества случаев ЦАЭ с 43% на 1 ст. до 25% на 4 стадии. Одновременно нарастали частота смешанных форм эмфиземы и количество булл. Больные с крайне тяжелым течением заболевания имели в 75% случаев комбинацию ЦАЭ с ПАЭ и в 62% случаев буллезные изменения. Локализация эмфиземы также была связана с тяжестью течения ХОБЛ. На ранних стадиях заболевания паренхиматозная деструкция наблюдалась преимущественно в верхних зонах легких.

По мере прогрессирования эмфизема распространялась и на нижние зоны. На 1 ст. болезни верхняя локализация эмфиземы обнаруживалась у 80% больных, в то время как на 4 ст. ее доля снижалась до 44%. Наоборот, диффузные формы эмфиземы

Таблица 3

Формы и локализация эмфиземы у больных ХОБЛ

	Всего (n=64)	0 ст (n=3)	1 ст (n=7)	2 ст. (n=21)	3 ст	4 ст (n=16)

					( $r=17$ )	
Нет эмфиземы (%)	17,5 (n=11)	33 (n=1)	28,5 (n=2)	29 (n=6)	12 (n=2)	0
ЦАЭ (%)	31 (n=20)	-	43 (n=3)	38 (n=8)	29 (n=5)	25 (n=4)
ПАЭ (%)	-	-	-	-	-	-
ЦАЭ+ПАЭ (СМЭ) (%)	39 (n=25)	-	14 (n=1)	23 (n=5)	41 (n=7)	75 (n=12)
ЦАЭ+ПСЭ (%)	6,25 (n=4)	2	14 (n=1)	-	6 (n=1)	-
ПСЭ+СМЭ (%)	6,25 (n=4)	-	-	10 (n=2)	12 (n=2)	-
Буллы (%)	44 (n=28)	2	28,5 (n=2)	29 (n=6)	47 (n=8)	62 (n=10)
ВЗЭ (%)	57 (n=30)	100 (n=2)	80 (n=4)	60 (n=9)	53 (n=8)	44 (n=7)
НЗЭ (%)	-	-	-	-	-	-
ДФЭ (%)	43 (n=23)	-	20(n=1)	4 (n=6)	47 (n=7)	56 (n=9)

увеличивали свое представительство с 20% на 1-й до 56% на 4-й стадии ХОБЛ. В данном исследовании не встречались изолированные случаи нижнезональной эмфиземы.

Помимо эмфиземы отмечалась закономерность увеличения частоты бронхоэктазов с увеличением тяжести течения ХОБЛ. Достоверная корреляционная связь установлена между развитием булл и бронхоэктазов ( $r=0,35$   $p<0,01$ ) (рис.1).



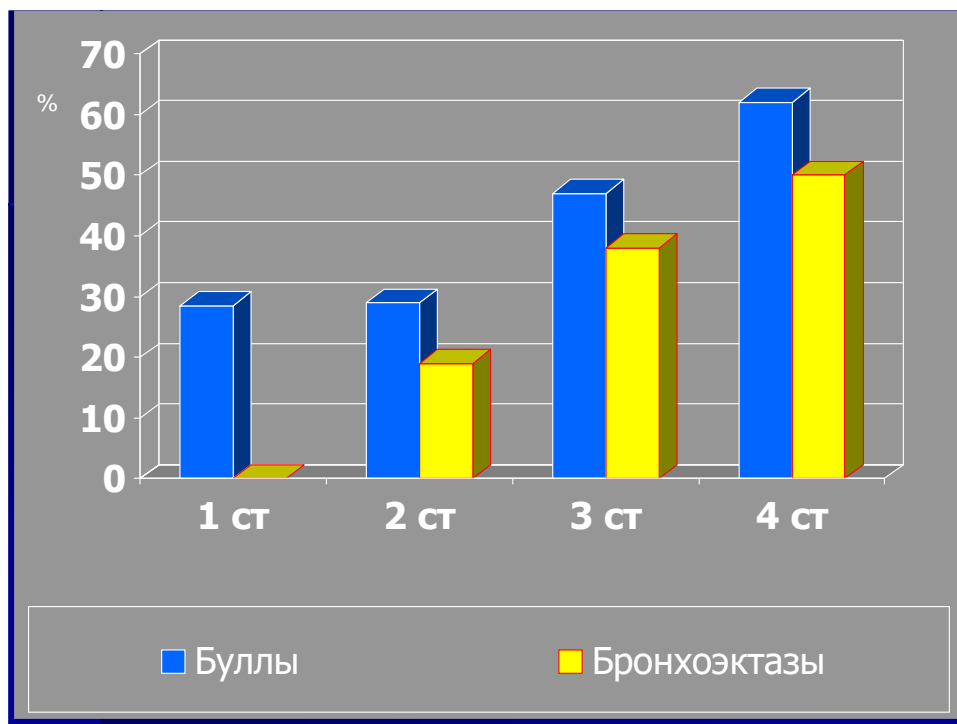


Рис. 1. Буллезная эмфизема и бронхоэктазы на разных стадиях ХОБЛ

Статическая гиперинфляция по показателю ОО >140% от должных величин установлена на всех стадиях ХОБЛ (рис. 2). На 0-и 1 стадии она присутствовала у 80% пациентов, на 2-й у 95%

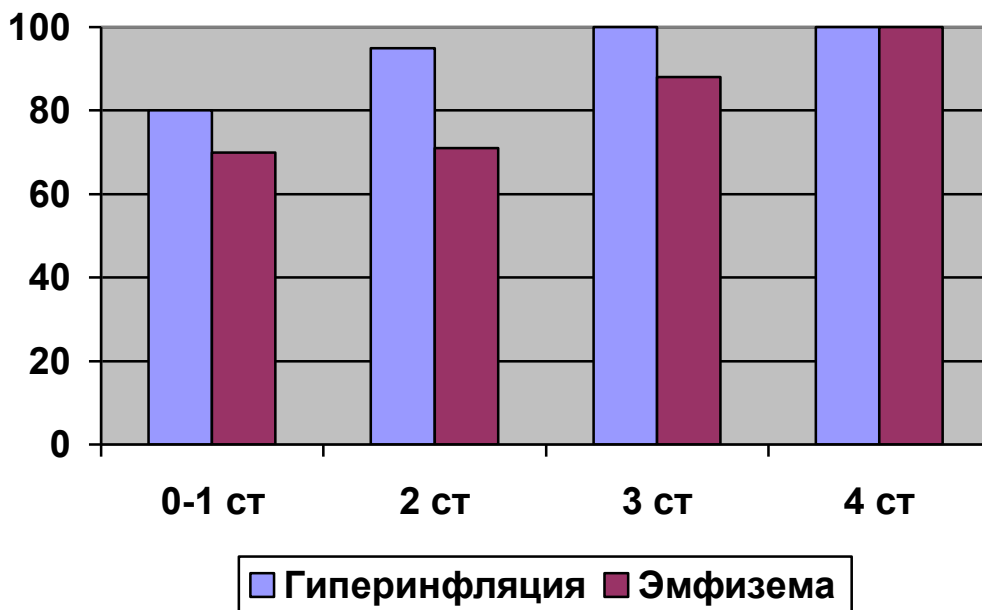


Рис. 2. Эмфизема и гиперинфляция (ОО > 140%)

у больных, опережая появление визуальных признаков альвеолярной деструкции, а при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания – во всех случаях ХОБЛ

### **3.2. Фенотипические характеристики больных ХОБЛ**

При фенотипическом разделении были сформированы 2 группы больных: имеющие признаки эмфиземы на КТ высокого разрешения (n=53) и те, у которых эмфизема визуально не определялась (n=11). Все больные с эмфиземой имели также клинические и рентгенологические признаки бронхита (кашель с мокротой, симптом «трамвайных рельсов», утолщение и деформация стенок бронхов, бронхоэктазы. (табл. 4).

Сравнивая больных ХОБЛ с эмфиземой и без эмфиземы по ряду клинических, функциональных, рентгенологических параметров, были установлены следующие закономерности. Группы не отличались между собой по полу и возрасту, стажу курения. Однако у больных с эмфиземой наблюдался как более низкий вес в абсолютном выражении, так и индекс массы тела (ИМТ). При этом даже на начальных этапах заболевания (0-1 ст.) наблюдались высокие корреляционные связи между ИМТ и присутствием эмфиземы ( $r=-0,83$ ;  $p=0,0057$ ). Одышка, оцененная по шкале Борга, у больных с эмфиземой была достоверно более выражена.

Среди функциональных показателей в группе с эмфиземой наблюдалось достоверно более низкие уровни ОФВ1 (в 1,5 раза) и модифицированного коэффициента Тиффно (в 1,4 раза), в то время как характеристики внутрилегочных объемов (ОЕЛ, ОО) достоверно не отличались. Диффузионная способность легких у больных с эмфиземой была значительно ниже, чем в группе ХОБЛ без эмфиземы, причем данная закономерность наблюдалась как в отношении общей, так и удельной диффузии уровни СДЛА в группах отличались незначительно.

Бронхоэктазы встречались у 26,5% больных ХОБЛ. Бронхиолоэктазы наблюдались всего в 3-х случаях, что составило 4,7% от общего числа наблюдений. У больных с эмфиземой наблюдалось большая частота бронхоэктазов (30%), чем в группе без эмфиземы (9%). Денситометрический анализ легочной

Таблица 4.

## Характеристики фенотипов ХОБЛ

	Эмфизема (n=53)	Нет эмфиземы (n=11)	P
Пол	10Ж/43М	2Ж/9М	NS
Возраст лет	60,86 $\pm$ 8,77	58,91 $\pm$ 10,1	NS
Вес кг	68,4 $\pm$ 12,59	81,18 $\pm$ 14,05	0,01
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	23,38 $\pm$ 3,87	28,27 $\pm$ 4,1	0,001
ИК пачка/лет	39,53 $\pm$ 15,74	41,1 $\pm$ 18,89	NS
Одышка баллы	5,09 $\pm$ 2,35	3,54 $\pm$ 2,21	0,03
Кашель баллы	1,28 $\pm$ 0,49	1,45 $\pm$ 0,52	NS
Продукция мокроты баллы	1,19 $\pm$ 0,56	1,18 $\pm$ 0,4	NS
Ст. ХОБЛ	2,7 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 0,87	0,01
ОФВ1% от должн.	47,41 $\pm$ 22,6	70,16 $\pm$ 23,38	0,005
ОФВ1/ФЖЕЛ	43,59 $\pm$ 14,59	62,03 $\pm$ 9,6	<0,001
ОЕЛ% от должн.	125,68 $\pm$ 16,3	120,5 $\pm$ 14,33	NS
ОО% от должн.	200 $\pm$ 52,81	180,66 $\pm$ 34,77	NS
ЕВД% от должн.	78,19 $\pm$ 21,7	98,87 $\pm$ 23,28	0,02
TLCO% от должн.	53,69 $\pm$ 18,31	80,72 $\pm$ 14,64	<0,001
TLCO/VA% от должн.	60,28 $\pm$ 23,15	85,76 $\pm$ 11,55	<0,001
СДЛА мм рт. ст.	32,45 $\pm$ 9,5	29,9 $\pm$ 8,22	NS
СрПЛ ед. X.	-875 $\pm$ 23,21	-835,63 $\pm$ 20,47	<0,001
ЛТ-950	15,6 $\pm$ 11,6	1,94 $\pm$ 1,1	<0,001
КИЭ-950	3,94 $\pm$ 3,9	0,49 $\pm$ 0,3	<0,001
Бронхоэктазы %	33 $\pm$ 47	9 $\pm$ 30	NS

ткани выявил значимые отличия у больных с эмфиземой по исследованным параметрам. СрПЛ в группе эмфиземы составила 875,6 ед.Х., в то время как в другой группе она была на уровне - 835,6 ед.Х.. ЛТ-950 у больных эмфиземой было в среднем в 8 раз выше, чем при бронхитическом фенотипе. Соответственно эмфиземы ДИЭ, определяемый как степень превышения предельно допустимых в норме зон с низкой плотностью, в группе эмфиземы превысил аналогичный показатель при бронхитическом фенотипе также в 8 раз.

### 3.3. Характеристики больных с различными формами эмфиземы

#### Центриацинарная эмфизема

При сравнении группы больных с изолированной центриацинарной эмфиземой с больными с другими формами эмфиземы (комбинации ЦАЭ с ПАЭ и ЦАЭ с ПСЭ) и больными ХОБЛ, у которых эмфизема отсутствовала (табл.5). Оказалось, что пациенты с ЦАЭ были близки по большинству параметров к больным без эмфиземы. Практически все конституциональные, клинические и функциональные характеристики, за исключением более низкого веса у больных с ЦАЭ, достоверно не отличались.

Таблица 5

Особенности центриацинарной эмфиземы  
(достоверность различий между группами):

	Центриацина рная эмфизема (n=20)	Другие формы эмфиземы (n=33)	ХОБЛ без эмфиземы (n=11)
Возраст лет	61,9 $\pm$ 9,2	60,2 $\pm$ 8,5	58,91 $\pm$ 10,1
Вес кг	67,4 $\pm$ 13,0	69,0 $\pm$ 12,5	<b>81,18<math>\pm</math>14,05*</b>
ИМТ	23,7 $\pm$ 4,6	23,2 $\pm$ 3,4	28,27 $\pm$ 4,1
ИКЧ пачка/лет	36,5 $\pm$ 14,5	41,4 $\pm$ 13,3	41,1 $\pm$ 18,89
Одышка баллы	3,5 $\pm$ 2,1	<b>6,06<math>\pm</math>1,9**</b>	3,54 $\pm$ 2,21
Кашель баллы	1,1 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,82	1,0 $\pm$ 0,35
Мокрота баллы	0,91 $\pm$ 0,73	1,27 $\pm$ 0,66	1,1 $\pm$ 0,4
Ст. ХОБЛ	2,5 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 1,2	1,8 $\pm$ 0,87
ОФВ1% от должн	55,9 $\pm$ 24,7	42,3 $\pm$ 19,9	70,16 $\pm$ 23,38
ОФВ1/ФЖЕЛ	47,9 $\pm$ 13,8	<b>40,9<math>\pm</math>14,6*</b>	62,03 $\pm$ 9,6
ОЕЛ% от должн	122,5 $\pm$ 15,8	127,7 $\pm$ 16,5	120,5 $\pm$ 14,33
ОО% от должн	184,4 $\pm$ 41,9	<b>209,4<math>\pm</math>57*</b>	180,66 $\pm$ 34,77
ЕВд% от должн	76,2 $\pm$ 20,1	79,4 $\pm$ 22,8	98,87 $\pm$ 23,28
TLCO% от должн	64,9 $\pm$ 18,6	<b>49,7<math>\pm</math>16,6*</b>	80,72 $\pm$ 14,64
TLCO/VA% от длж	70,9 $\pm$ 20,6	55,7 $\pm$ 22,9	85,76 $\pm$ 11,55
СДЛА мм рт. ст.	28,7 $\pm$ 7,3	34,8 $\pm$ 10,1	29,9 $\pm$ 8,22
Буллы %	25 $\pm$ 44	<b>70<math>\pm</math>47*</b>	-

\*p<0,05 \*\*p<0,01 в сравнении с больными с ЦАЭ

С другой стороны наблюдались достоверные отличия между группами с комбинированными формами эмфиземы и ЦАЭ по уровню одышки, ОФВ1/ФЖЕЛ, ОО, диффузионной способности легких. Кроме того, у больных с изолированной ЦАЭ значительно реже встречаются буллезные изменения, чем у пациентов со смешанной эмфиземой.

#### *Буллезная эмфизема*

БЭ встречалась у больных ХОБЛ в 44% случаев в сочетании с другими формами эмфиземы. Чаще всего буллы наблюдались при

Таблица 6.

#### Особенности буллезной эмфиземы у больных ХОБЛ

	Буллезная эмфизема N=28	Эмфизема без булл (n=25)	ХОБЛ без эмфиземы (n=11)
Возраст лет	60,1 $\pm$ 9,5	61,72 $\pm$ 7,9	58,91 $\pm$ 10,1
Вес кг	68,35 $\pm$ 14,21	68,46 $\pm$ 10,7	<b>81,18<math>\pm</math>14,05*</b>
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	23,68 $\pm$ 4,2	23,03 $\pm$ 3,6	<b>28,27<math>\pm</math>4,1*</b>
ИК пачка/лет	41,2 $\pm$ 17,7	37,6 $\pm$ 13,4	41,1 $\pm$ 18,89
Одышка баллы	6,2 $\pm$ 1,9	<b>3,8<math>\pm</math>2,2**</b>	<b>3,54<math>\pm</math>2,21**</b>
Кашель баллы	1,53 $\pm$ 0,74	1,21 $\pm$ 0,39	1,0 $\pm$ 0,35
Продукция мокроты б.	1,24 $\pm$ 0,31	1,19 $\pm$ 0,55	1,1 $\pm$ 0,4
Ст. ХОБЛ	2,8 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,87
ОФВ1% от должн	43,5 $\pm$ 22,2	51,8 $\pm$ 22,6	<b>70,16<math>\pm</math>23,38**</b>
ОФВ1/ФЖЕЛ	43,18 $\pm$ 15,9	44,1 $\pm$ 13,2	<b>62,03<math>\pm</math>9,6***</b>
ОЕЛ% от должн	123,7 $\pm$ 17,4	128,01 $\pm$ 14,9	120,5 $\pm$ 14,33
ОО% от должн	207,4 $\pm$ 52,9	191,6 $\pm$ 52,5	180,66 $\pm$ 34,77
ЕВд% от должн	75,8 $\pm$ 16,7	81,1 $\pm$ 26,7	98,87 $\pm$ 23,28
TLCO % от должн	50,9 $\pm$ 16,7	57,6 $\pm$ 20,3	<b>80,72<math>\pm</math>14,6***</b>
TLCO/VA% от должн	61,8 $\pm$ 22,3	58,4 $\pm$ 24,6	<b>85,76<math>\pm</math>11,5**</b>
СДЛА мм. рт. ст.	34,35 $\pm$ 10,7	30,3 $\pm$ 7,7	29,9 $\pm$ 8,22
Бронхоэктазы %	46 $\pm$ 50	<b>17<math>\pm</math>38*</b>	<b>9<math>\pm</math>30*</b>

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

комбинации ЦАЭ и ПАЭ, причем с увеличением степени тяжести ХОБЛ, частота обнаружения булл возрастала до 62% на 4 ст., т.е. развитие булл является типичным для поздних стадий болезни.

Сравнение больных с буллами (n=28) мы проводили с группой пациентов с эмфиземой булл (n=25) и группой ХОБЛ, не имевшей эмфиземы (n=11)

Группы с буллезной эмфиземой и без эмфиземы достоверно отличались по весу, индексу массы тела, уровню одышки, ОФВ1, индексу Тиффно, общей и удельной диффузионной способности легких, и частоте плевральных сращений и бронхоэктазов (табл. б).

Группы с буллезной эмфиземой и эмфиземой без булл имели сходные характеристики и достоверно отличались лишь по двум параметрам – субъективному уровню одышки в 1,63 раза и присутствию бронхоэктазов (в 2,7 раза чаще).

### 3.4. Распределение эмфиземы

Локализация эмфиземы была связана с тяжестью течения ХОБЛ. На ранних стадиях заболевания паренхиматозная деструкция наблюдалась преимущественно в верхних зонах легких. По мере прогрессирования эмфизема распространялась и

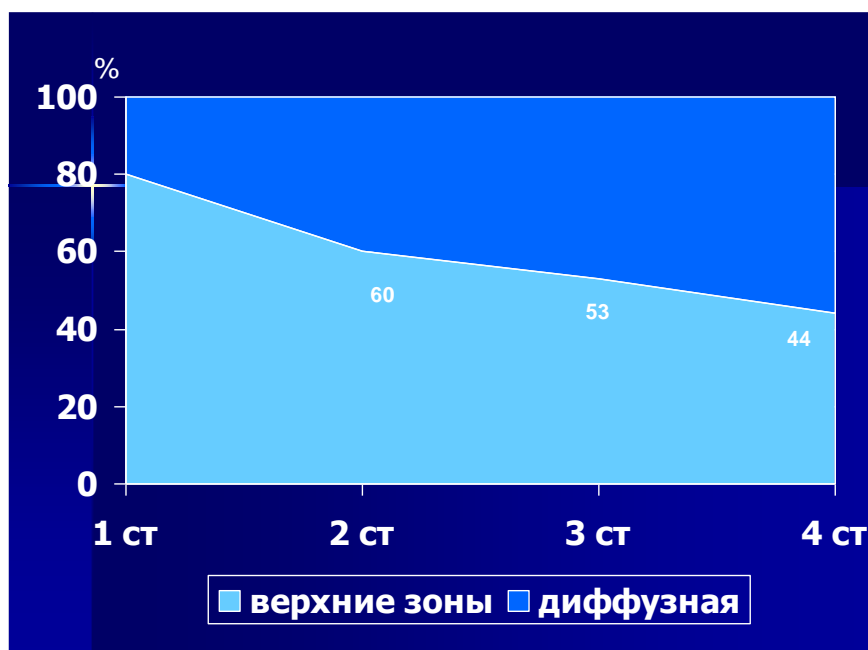


Рис. 3. Распределение эмфиземы у больных ХОБЛ

на нижние зоны. На 1 ст. болезни эмфизема в верхних зонах обнаружена у 80% больных, а при 4 ст. ее доля составляла 44%. Наоборот, диффузные формы эмфиземы были выявлены в 20% на 1-й и в 56% на 4-й стадии ХОБЛ. (рис. 3). В данном исследовании мы не наблюдали изолированных случаев нижнезональной эмфиземы. Распределение различных форм эмфиземы по верхним и нижним зонам легких имело определенные особенности (табл. 7). Изолированная центриацинарная эмфизема локализовалась в большинстве случаев (90%) в верхних зонах. Смешанные варианты эмфиземы напротив распределялись чаще (68%) по всем этажам легочной ткани. Изолированное поражение верхних отделов легких смешанной эмфиземой наблюдалось у 32% трети больных. Больше половины булл (54%) локализовались в верхних зонах. Бизональные буллезные образования обнаружены в 25% случаев. У 6 пациентов (21%) буллы располагались в нижних отделах. Гигантские буллы (занимающие более 1/3 гемиторакса), наблюдавшиеся у 3-х пациентов, имели только нижнюю локализацию. Одностороннее расположение булл (преимущественно справа), установлено у 7 больных (25% случаев).

Парасептальная эмфизема (ПСЭ) не встречалась в нашем исследовании как изолированная форма, сочетаясь либо с ЦАЭ, либо со смешанной эмфиземой.

Таблица 7

Локализация различных форм эмфиземы у больных ХОБЛ

	Верхние зоны %	Нижние зоны %	Диффузная %
ЦАЭ (n=20)	90 (n=18)	-	10 (n=2)
ЦАЭ+ПАЭ (n=25)	32 (n=8)	-	68 (n=17)
ПСЭ (n=8)	88 (n=7)	-	12 (n=1)
Буллы (n=28)	54 (n=15)	21 (n=6)	25 (n=7)

### 3.5. Денситометрия легких у больных эмфиземой.

В целом метод денситометрии продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность в отношении диагноза

эмфиземы легких, установленного по визуальным признакам на КТВР. Для коэффициента СрПЛТ уровень чувствительности составил 84%, специфичности 76%; для ЛТ-950 чувствительность 89%, специфичность 91%; для ДИЭ чувствительность 92,6%, специфичность 91%

Для уточнения значимости денситометрии в диагностике различных форм и распределения эмфиземы у больных ХОБЛ был проведен корреляционный анализ (табл. 8). Установлено, что в целом в отношении больных эмфиземой существуют умеренно сильные корреляционные связи, особенно с показателями ЛТ-950 и ДИЭ-950 ( $r=0,62$ ). Однако, оказалось, что денситометрические характеристики не имеют вовсе или имеют очень слабые корреляционные связи с центриацинарной, парасептальной и верхнезональной эмфиземой. В то же время показатели плотности имели сильные корреляции со смешанной ( $r=0,75$  для ЛТ-950 и  $r=0,76$  для ДИЭ-950); и диффузной эмфиземой ( $r= 0,69$  и  $0,72$  соответственно для ЛТ-950 и ДИЭ-950).

Таблица 8

Корреляционные связи денситометрических показателей с эмфиземой разных форм и локализации

	СрПЛТ	ЛТ-950	ДИЭ-950
Эмфизема в целом	- 0,52***	0,62***	0,62***
ЦАЭ	0,15	- 0,23	-0,26*
СМЭ	-0,61***	0,75***	0,76***
ПСЭ	0	-0,01	-0,02
БЭ	-0,25	0,36**	0,42***
ВЗЭ	0,23	0,19	-0,21
ДИФЭ	-0,66***	0,69***	0,72***

### 3.6 Денситометрические критерии тяжести эмфиземы для направления на ХРОЛ:

Для определения критерия тяжести эмфиземы мы использовали количественную оценку плотности легочной ткани методом денситометрии. Больные эмфиземой были распределены на 2 группы: 1 – больные, имевшие показания к



хирургической редукции объема легких, без учета противопоказаний (n=17) и больные, которым хирургическая редукция объема легких не была показана (n=36).

Мы установили, что относительный денситометрический индекс эмфиземы больше 4 ( количество легочной ткани в диапазоне минимальной плотности от -950 до -1000 ед. ХФ превышавшее индивидуальную предельно допустимую норму зон легочной паренхимы с низкой плотностью не менее чем в 4 раза) с чувствительностью 84% и специфичностью 75% отражает тяжесть эмфиземы как критерий отбора для хирургического лечения (рис. 4). Средняя плотность легочной ткани менее -870 ед. Х. в меньшей степени может быть использована для селекции больных и определения тяжести эмфиземы с чувствительностью 80% и специфичностью 62%

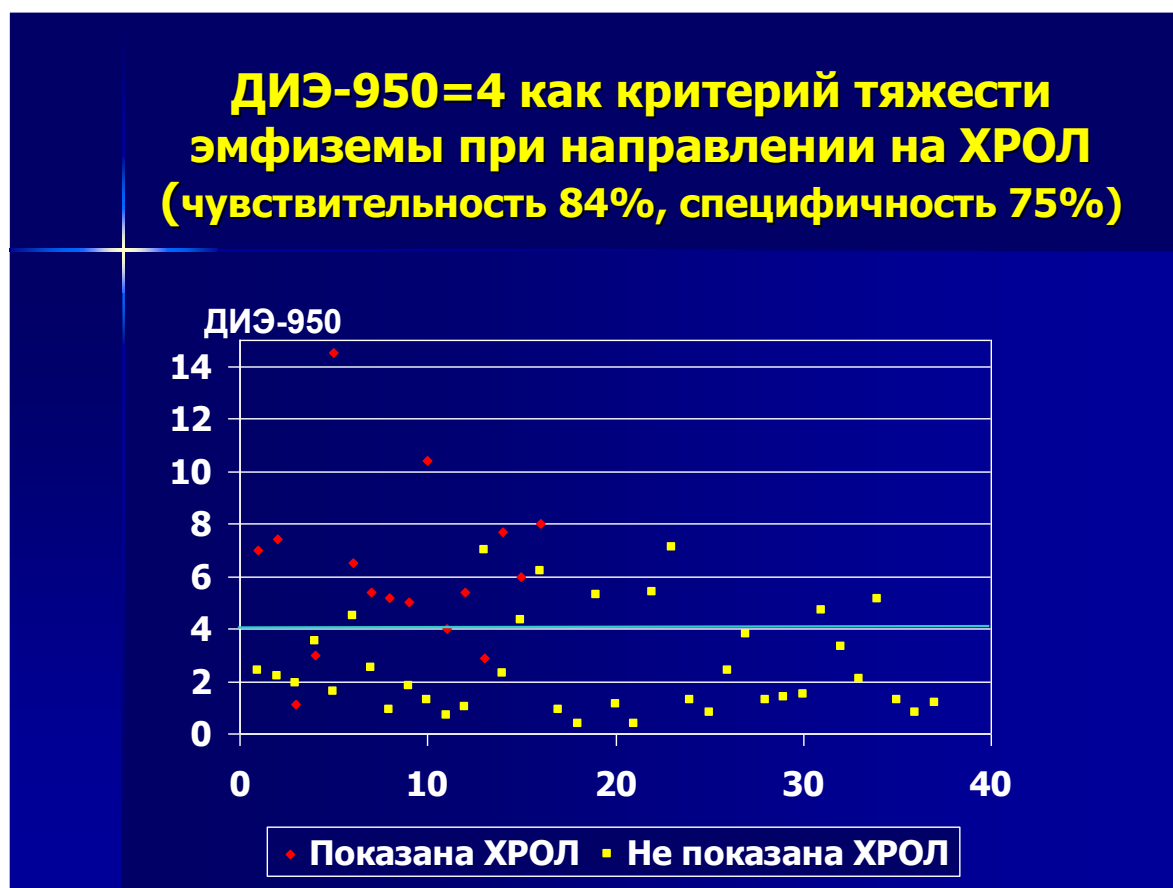


Рис.4 Распределение денситометрического индекса эмфиземы

### 3.7 Сывороточные уровни биомаркеров ХОБЛ

Сравнительный анализ сывороточных уровней цитокинов, факторов роста, протеаз и антипротеаз в исследуемой группе

(n=35) у больных ХОБЛ с эмфиземой и при ее отсутствии выявил достоверные отличия лишь по одному параметру – отношению ММП-9 к ТИМП-1, который в группе эмфиземы был почти в 2 раза выше (табл. 9).

Таблица 9

Сравнительные характеристики сывороточных уровней биомаркеров у фенотипов ХОБЛ

	Эмфизема	Нет эмфиземы	P
ИЛ-8 пг/мл	13,1 (11,7-15,0)	11,9 (11,3-18,1)	>0,1
ФНО- $\alpha$ пг/мл	7,29 (5,7-8,7)	5,75 (4,6-6,3)	>0,1
ЭФР пг/мл	120,7 (61,6-194,4)	94,2( 78,3-121,3)	>0,1
ММП-9 нг/мл	380,6 (286-756)	223,5 (128,1-263)	>0,05
ТИМП-1 нг/мл	525,8 (482,1-626,6)	557,5 (455-607)	.>0,1
ММП-9/ТИМП1	0,64 (0,48-1,55)	0,38 (0,23-0,40)	<0,01
ААТ г/л	1,55 (1,34-1,76)	1,55 (1,27-1,82)	>0,1
НЭ пг/мл	202,5 (118,2-385,9)	110,7 (60,2-309)	>0,1
НЭ/ ААТ	126,8 (66,8-255,3)	59,0 (45,9-194,6)	>0,1
ТФР- $\beta$ 1 нг/мл	1,1 (0,74-1,48)	0,92 (0,74-0,96)	>0,1

Данные представлены как Медиана (25-75%)

У больных буллезной эмфиземой определялись достоверно более высокие уровни ММП-9 (рис. 5)

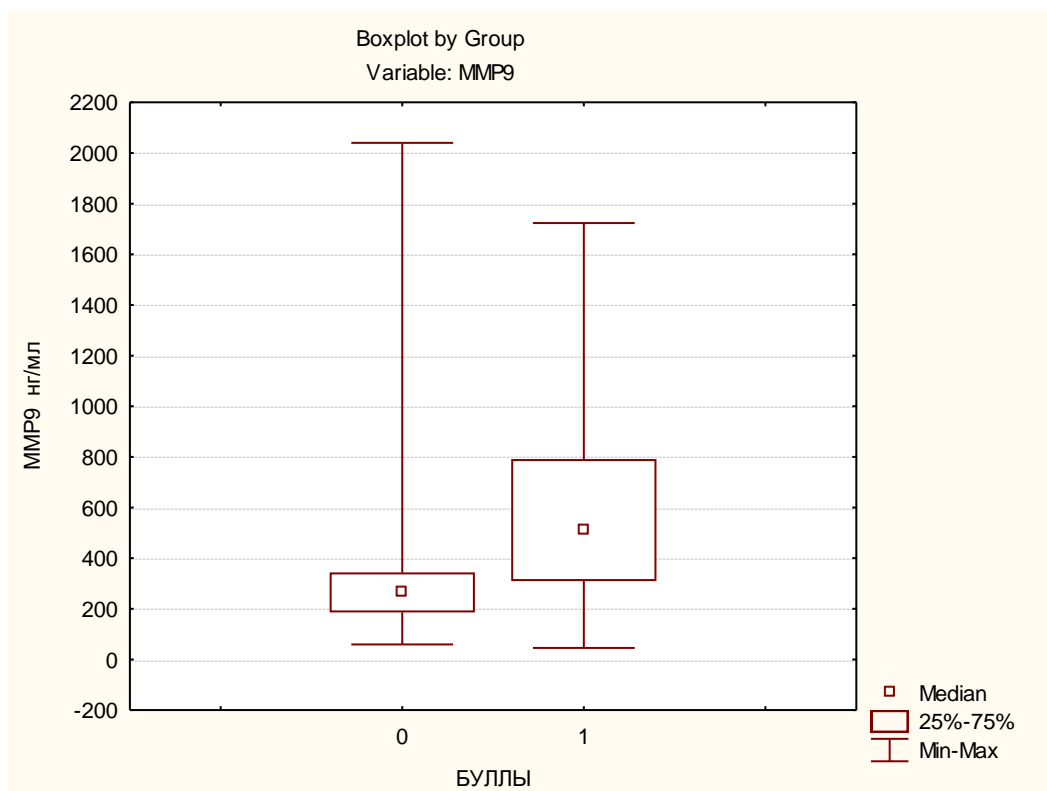


Рис. 5. Уровень ММП-9 у больных буллезной эмфиземой

### 3.8. Патогистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани легких при эмфиземе

#### *Морфология эмфиземы*

Было проведено патогистологическое исследование легочной ткани 9 больных, перенесших хирургическую редукцию объема легких с полуколичественной оценкой выявленных изменений. При этом выявлена эмфизема легких, которая чаще была центриацинарной (72% пациентов). У большинства пациентов (89%) имели место буллы. Стенки булл были представлены соединительной тканью. В части наблюдений наряду с буллами имели место блебсы (воспалительные пузырьки) в плевре, стенки которых были инфильтрованы лимфоцитами (рис. 6). У 66% больных обнаруживалась лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани (рис.7). Кроме того, в большинстве образцов зоны эмфиземы сочетались с участками очагового интерстициального фиброза (рис.8). Характерным для пациентов с эмфиземой были изменения сосудов малого круга

Таблица 10.

Гистологические изменения у больных эмфиземой (в баллах)

	Эмфизема (n=9)	Контроль (n=5)	P
Очаговый фиброз	2,00+1,8	0	0,026
Лимфоцитарная инфильтрация	1,2+1,1	0	0,026
Интерстициальные макрофаги	3,0+1,6	0	0,004
Изменения сосудов	4,1+0,8	0	0,002
Гипертрофия меди	3,9+1,7	0	0,002
Мускуляризация артериол	2,6+1,2	0	0,01
Пролиферация интимы	3,3+1,7	0	0,025

кровообращения, которые были выявлены во всех наблюдениях. Имела место мускуляризация артериол (появление миоцитов и их гипертрофия) – в 60% (рис. 9), ветви легочной артерии были утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя (у 100% пациентов) и пролиферации интимы (у 56%) (рис. 10). Гипертрофия меди была выражена в разной степени (от 1 до 4-х баллов), пролиферация интимы была умеренной или минимальной (табл.10)

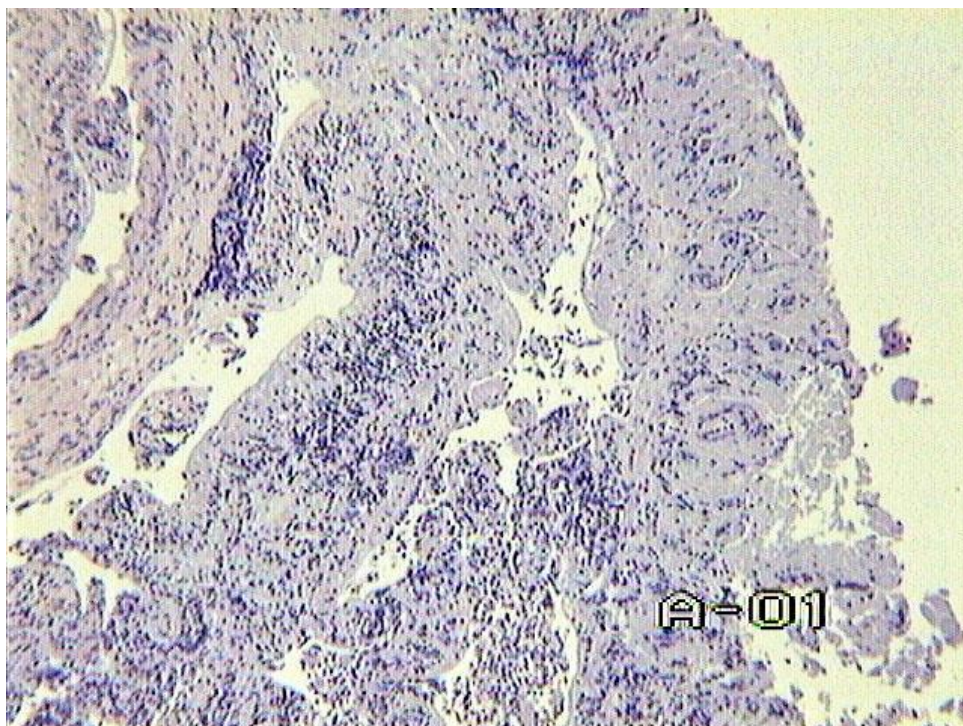


Рис. 6. М., 62 г. Операционный материал. Эмфизема легких. Воспалительный пузырек подплеврально, лимфоидная инфильтрация стенки. Окраска гематоксилином и эозином. ×40.

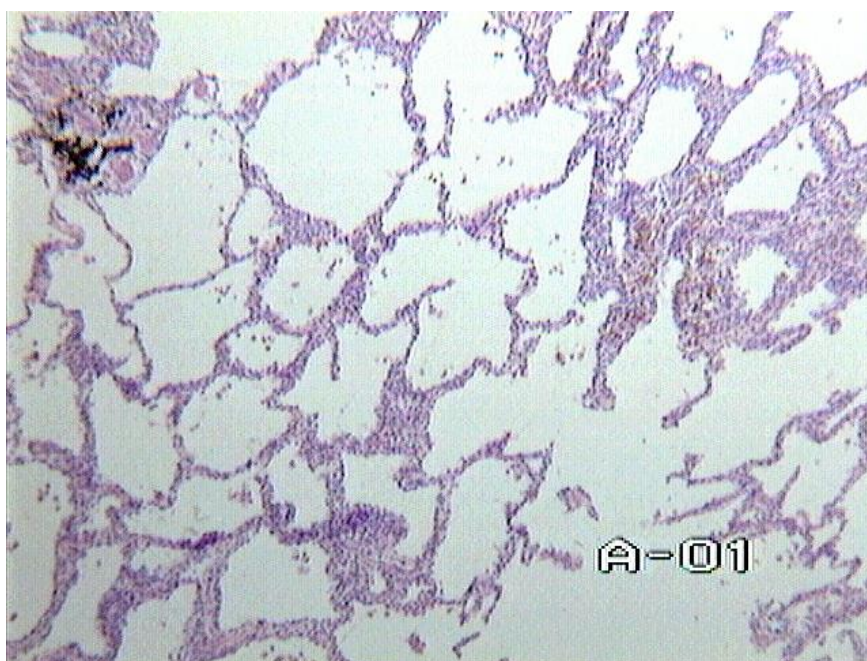


Рис. 7. Ж., 64 г. Операционный материал. Эмфизема легких. Лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок по периферии эмфизематозных изменений. Окраска гематоксилином и эозином. ×40.

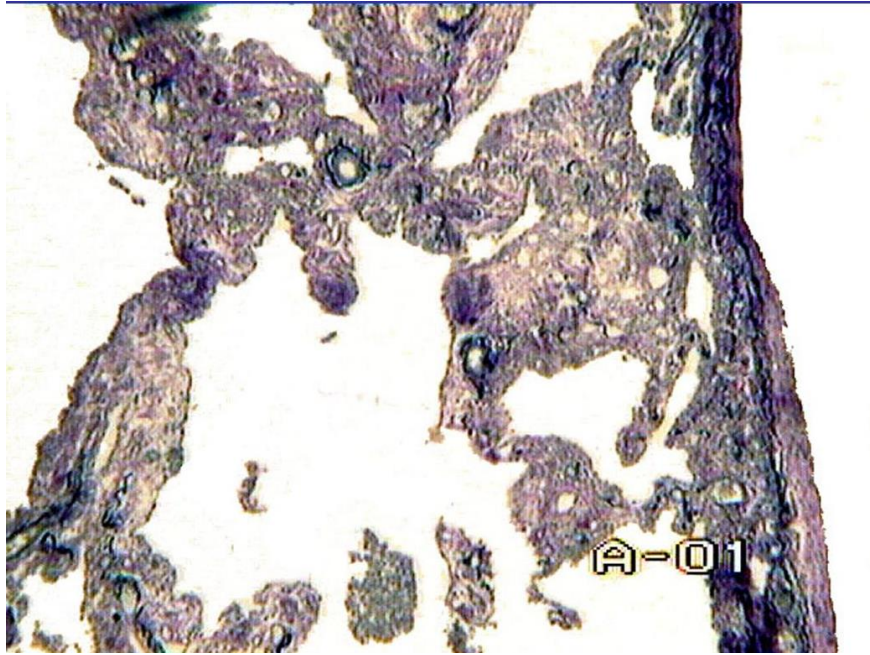


Рис. 8. Ж., 59 л. Операционный материал. Эмфизема легких. Очаговый подплевральный фиброз в зонах эмфиземы. Окраска пикрофуксином и фукселином.  $\times 40$ .

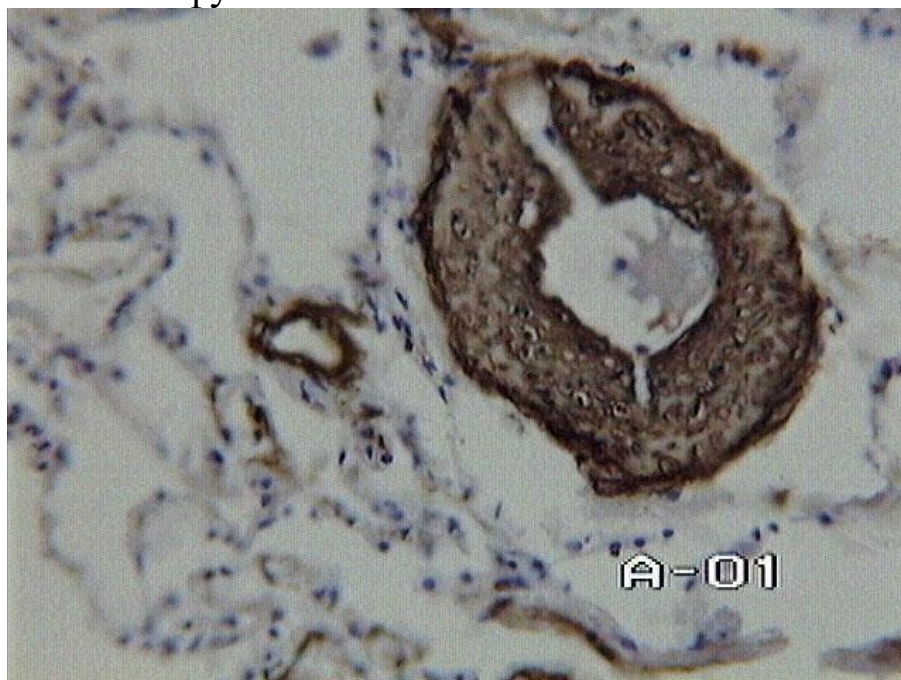


Рис. 9. М., 55 л. Операционный материал. Эмфизема легких. Мускуляризация артериолы. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к актину гладких мышц (SMA).

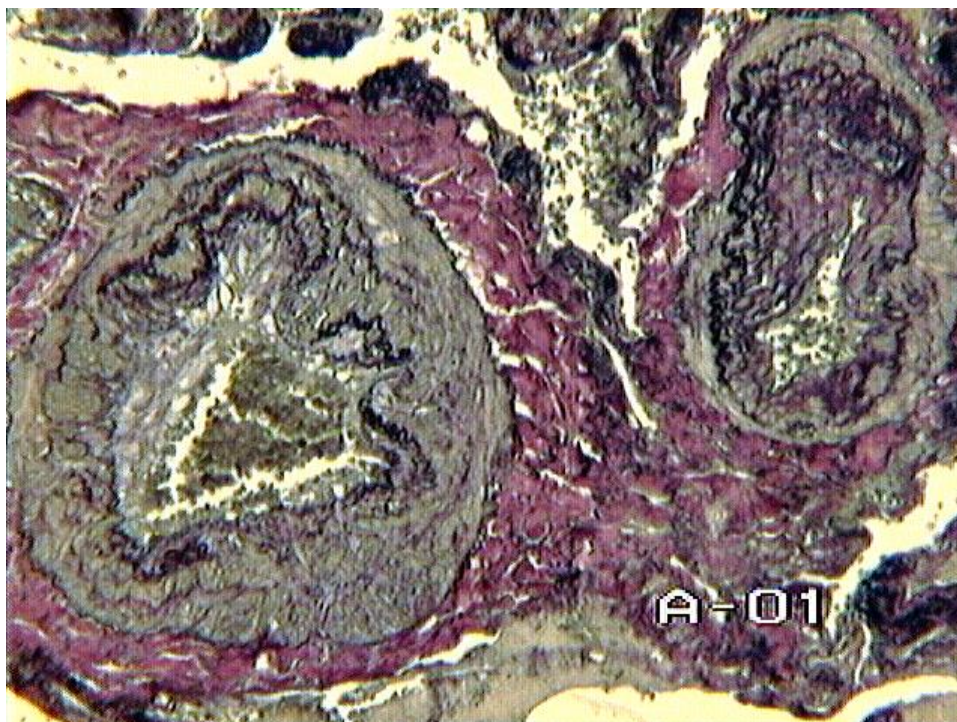


Рис. 10. М., 63 г. Операционный материал. Эмфизем легких. Перестройка сосудов малого круга кровообращения – гипертрофия мышечного слоя одной из ветвей легочной артерии и неравномерное утолщение меди и в сочетании с пролиферацией интимы другого. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

### *Иммуногистохимическое исследование ткани легких при эмфиземе*

У больных эмфиземой наблюдали достоверное повышение экспрессии ЭФР в эпителии по сравнению с контрольной группой (2,67+1,73 против 1,0+0,71 балла) (рис.11), эндотелии (1,89+1,05 против 0,6+0,89 балла); ТИМП-1 - в интерстициальных макрофагах (2,78+1,2 против 0,4+0,55 балла) (рис.12) и альвеолоцитах II типа (1,67+1,12 против 0). Экспрессия ТФР  $\beta$ -1 и ММП-9 у больных эмфиземой достоверно не отличались от контрольной группы, хотя в отношении ТФР  $\beta$ -1 имелась тенденция к повышению его уровня при эмфиземе (табл. 11).

Таблица 11.

Экспрессия иммуногистохимических маркеров в легких больных с эмфиземой (в баллах)

	Эмфизема (n=9)	Контроль (n=5)	P
VEGF эпителий	2,67+1,73	1,0+0,71	0,03
VEGF эндотелий	1,89+1,05	0,6+0,89	0,04
VEGF макрофаги интерстициальные	0,89+1,76	0,2+0,45	0,78
TGF $\beta$ -1 эпителий	3,56+2,19	1,6+0,55	0,07
TGF $\beta$ -1 макрофаги интерстициальные	2,0+1,41	1,0	0,08
ММП-9	0,55+1,13	0,34+0,29	0,27
ТИМП-1 эпителий	2,56+2,51	1,8+1,3	0,83
ТИМП-1 эндотелий	0,78+1,56	1,0+0,71	0,18
ТИМП-1 макрофаги интерстициальные	2,78+1,2	0,4+0,55	0,003
ТИМП-1 АЦ 1	0,11+0,33	0,4+0,55	0,22
ТИМП-1 АЦ2	1,67+1,12	0	0,005

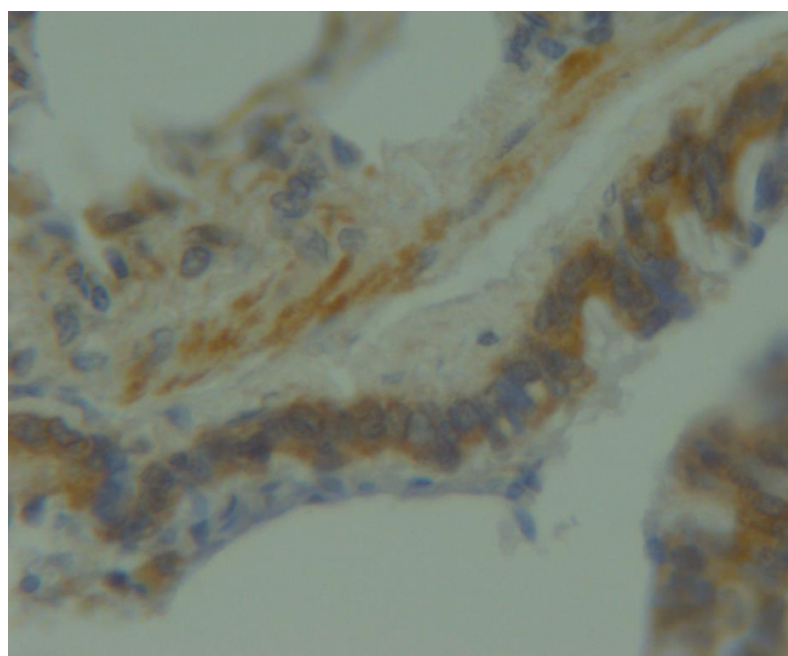


Рис. 11. М., 63 г. Эмфизема легких. Эндотелиальный фактор роста в эпителии бронха (коричневым цветом).

Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к VEGF.  
×400.



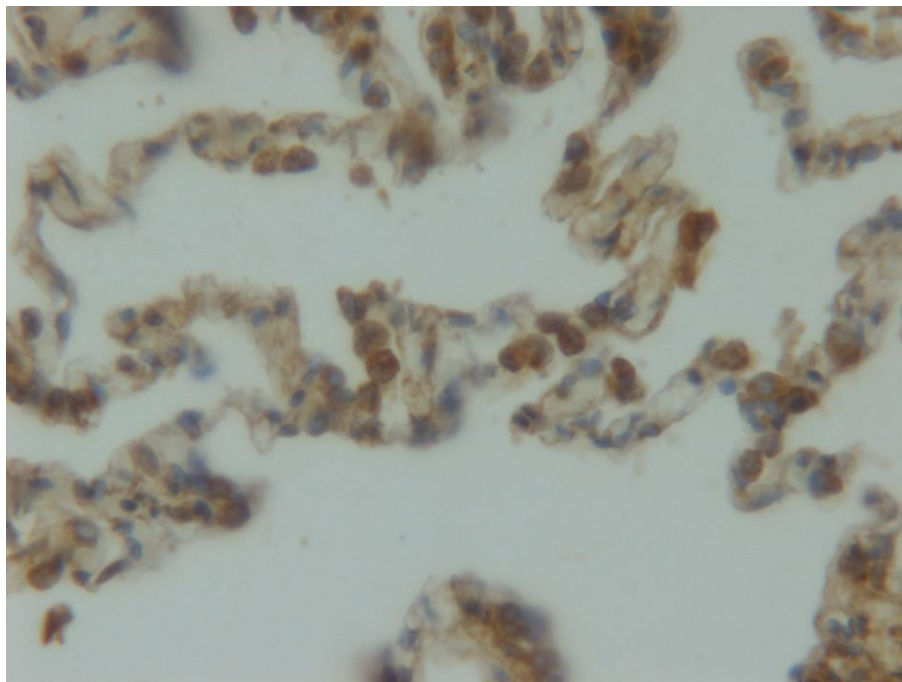


Рис. 12. М., 62 г. Эмфизема легких. Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 в интерстициальных макрофагах. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TIMP-1.  $\times 200$ .

При проведении корреляционного анализа уровней тканевой экспрессии изучаемых биомаркеров получены следующие результаты (табл. 12).

Наиболее сильные корреляции установлены между экспрессией VEGF в эндотелии и TGF  $\beta$ -1 в интерстициальных макрофагах ( $r=0,88$ ;  $p<0,01$ ). Сильные прямые корреляционные связи выявлены также между VEGF в эпителии эндотелии и TIMP-1 в эпителии (соответственно  $r=0,73$  и  $0,74$  при  $p<0,05$ ); VEGF в эндотелии и TGF  $\beta$ -1 в эпителии ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ) и эпителиальной экспрессией TGF  $\beta$ -1 и TIMP-1 ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ). Другие достоверные корреляции наблюдались между уровнем одинаковых биомаркеров различной локализации.

Таблица 12

Коэффициенты корреляции тканевой экспрессии биомаркеров  
эмфиземы

	VEG F эп.	VEG F энд.	TGF $\beta$ -1 эп.	TGF $\beta$ -1 мф.	ТИМ П-1 эп	ТИМ П-1 мф.	ТИМ П-1 энд.	ТИМ П-1 АЦ 1
VEGF эп.		0,77*	0,63	0,56	0,73*	0,41	0,57	-0,60
VEGF энд.	0,77*		0,69 *	0,88* *	0,74*	0,64	0,12	-0,65
TGF $\beta$ -1 эп.	0,63	0,69*		0,63	0,73*	0,34	0,34	-0,28
TGF $\beta$ -1 мф.	0,56	0,88* *	0,63		0,43	0,46	0	-0,53
ТИМ П-1 эп.	0,73*	0,74*	0,73 *	0,43		0,70*	0,32	-0,42
ТИМ П-1 мф.	0,41	0,64	0,34	0,46	0,70*		0,62	-0,22
ТИМ П-1 энд.	0,56	0,12	0,34	0	0,33	0,06		-0,19

### 3.9. Роль эмфиземы в прогрессировании ХОБЛ

При сравнении клинических, функциональных и денситометрических изменений у больных ХОБЛ, получавших в течение 12 месяцев стандартную терапию, оказалось, что у больных с эмфиземой и пациентов без эмфиземы существуют определенные различия по ряду оцениваемых параметров. Так, в группе эмфиземы произошло некоторое снижение ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ, в то время как в группе ХОБЛ без эмфиземы наблюдался прирост данных показателей. Полученные отличия в динамике носили достоверный характер (рис.13). Также достоверно отличались финальные величины остаточного объема легких, который в группе эмфиземы немного возрастал со 195 до



коэффициента удельной диффузии (выше в группе «ответчиков»), систолическому давлению в легочной артерии (выше в группе «неответчиков») и качественному признаку присутствия/отсутствия эмфиземы. При проведении регрессионного монофакторного анализа влияния различных оказали те же факторы, по которым отличались группы с эмфиземой и без - TLCO VA% (p=0,002), СДЛА (p=0,029), присутствие эмфиземы (p=0,041).

Таблица 13

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

	Снижение ОФВ1 (n=15)	Прирост ОФВ1 (n=17)	p
Возраст г.	59,4±5,9	59,5±10,0	NS
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	23,15±3,25	25,9±4,7	NS
ИКЧ пачка/лет	39,2±12,3	42,8±19,0	NS
Текущее курение n (%)	9 (60)	8 (47)	NS
Одышка (баллы)	5,1±1,2	3,7±2,7	NS
Кашель (баллы)	1,3±0,49	1,5±0,5	NS
Продукция мокроты(баллы)	1,2±0,4	1,35±0,7	NS
Ст. ХОБЛ	2,47±0,83	2,1±1,17	NS
ОФВ1%	49,5±14,5	62,8±29,0	NS
ОФВ1/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
ЕВд%	85,7±18,8	92,7±23,8	NS
TLCO%	57,3±19,5	73,0±18,1	NS
TLCO/VA%	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
ЛТ-950 %	12,8±9,4	9,1±9,7	NS
ДИЭ-950 ед.	2,8±1,92	2,2±2,3	NS
Эмфизема %	87±35	53±51	0,041

Но наибольшее влияние на разницу у ответивших и не ответивших на лечение больных оказала 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 (рис. 14). Денситометрические показатели легочной ткани в нашем исследовании не продемонстрировали значимой связи с результатами лечения ни в одном из вариантов анализа. Изучаемые сывороточные биомаркеры также не вошли в число предикторов течения заболевания.

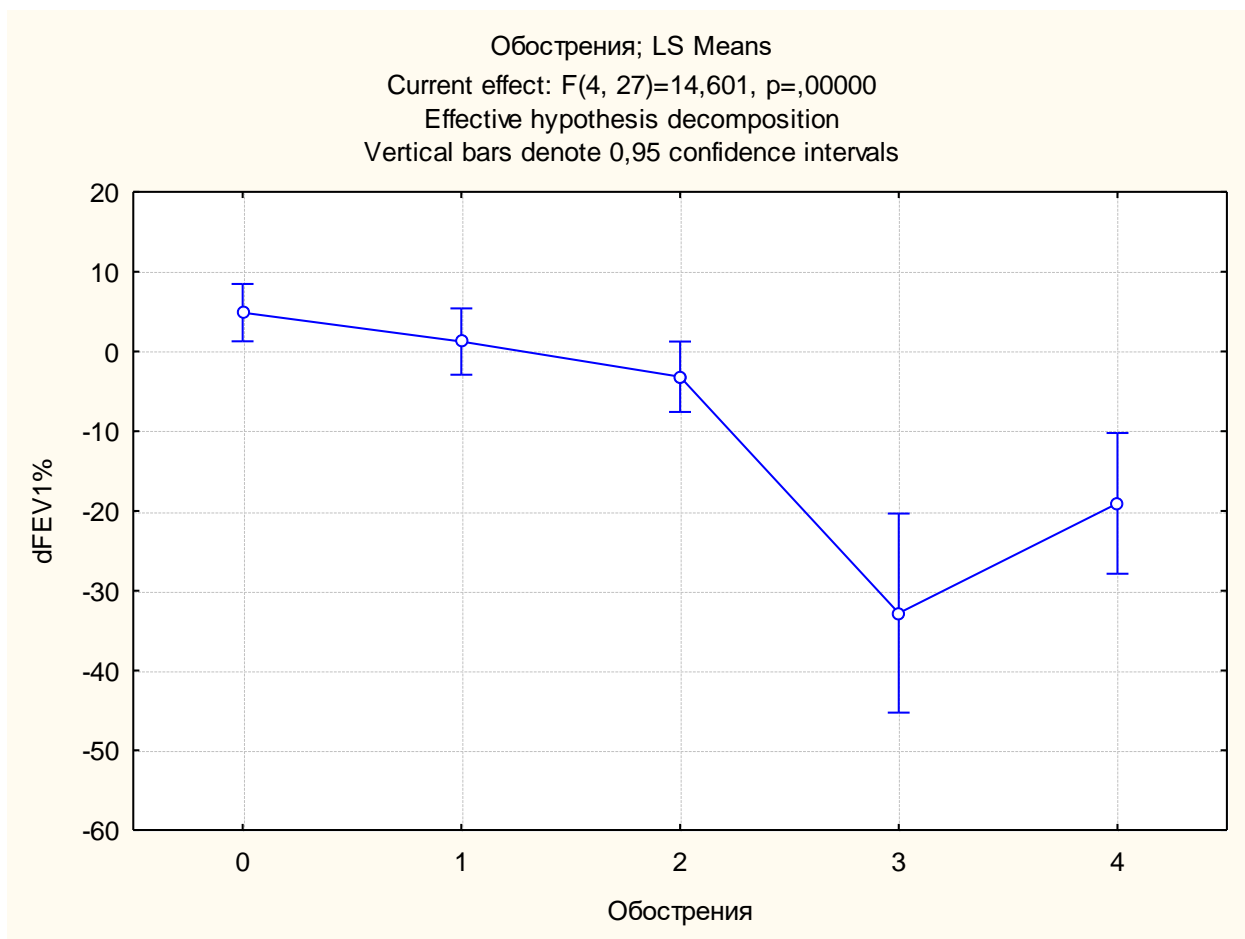


Рис. 14 Влияние обострений на количественную динамику ОФВ1

С целью прогнозирования динамики бронхиальной обструкции по ОФВ1 путем дискриминантного анализа

исследованных параметров было выведено дискриминантное уравнение

$$D = -1,257 \times TLCO VA\%,$$

где  $D$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет  $-91,13$ , позволяющее предсказать прирост или падение ОФВ1 у больных ХОБЛ. Решая данное уравнение, мы определили прогностический порог  $TLCO VA(\%)$ , равный  $72,5\%$  от должных величин, позволяющий с чувствительностью  $84\%$  и специфичностью  $71,4\%$  прогнозировать прогрессирование (при  $TLCO VA < 72,5\%$ ) или уменьшение (при  $TLCO VA > 72,5\%$ ) бронхиальной обструкции в течение 12 месяцев стандартной терапии по параметру ОФВ1.

С целью прогнозирования динамики бронхиальной обструкции по ОФВ1 путем дискриминантного анализа исследованных параметров было выведено дискриминантное уравнение

$$D = -1,257 \times TLCO VA\%,$$

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 прогрессирование (при  $TLCO/VA < 72,5\%$ ) или уменьшение (при  $TLCO/VA > 72,5\%$ ) бронхиальной обструкции в течение 12 месяцев стандартной терапии по параметру ОФВ1.

## ВЫВОДЫ:

1. Для больных ХОБЛ в исследуемой популяции характерно развитие панацинарной и буллезной форм эмфиземы, составляющих до 45% наблюдений, диффузное распределение эмфиземы в 43% случаев, что более чем в 2 раза превышает частоту тяжелых и распространенных форм эмфиземы у пациентов ХОБЛ в зарубежных исследованиях.
2. Визуализация эмфиземы легких у больных ХОБЛ на 1-2 стадии заболевания методом компьютерной томографии высоких разрешений достигается у 71% пациентов. Гиперинфляция легких на 1-2 стадии ХОБЛ стабильного течения доказана у 89% больных.
3. Для больных с эмфизематозным фенотипом на всех стадиях ХОБЛ характерны: низкие ИМТ, ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ, показатели диффузионной способности легких, высокая степень одышки, пониженная плотность легочной ткани.
4. Больные с изолированной центриацинарной эмфиземой не отличаются по клиническим и функциональным характеристикам от больных ХОБЛ без эмфиземы. Для больных с буллами более характерно ощущение одышки (6,2 балла по шкале Борга), чем для пациентов с другими формами эмфиземы (3,8 балла по шкале Борга).
5. Денситометрия ткани легких отражает количественные характеристики диффузных и комбинированных форм эмфиземы. Наиболее сильные корреляционные связи с диффузной эмфиземой ( $r=0,72$ ) и смешанной эмфиземой ( $r=0,76$ ) имеет денситометрический индекс эмфиземы. Денситометрия легких недостаточно чувствительна для оценки центриацинарной и парасептальной эмфиземы, имеющих верхнедолевую локализацию.

6. Критерием тяжести эмфиземы для отбора больных на хирургическую редукцию объема легких является денситометрический индекс эмфиземы более 4-х.
7. Гистологические изменения у больных тяжелой эмфиземой включают в себя макрофагальную и лимфоцитарную инфильтрацию интерстиция, очаговый интерстициальный фиброз, изменения сосудов в форме гипертрофии меди, пролиферации интимы, мускуляризации артериол.
8. Для больных эмфиземой характерны высокие тканевые экспрессии эндотелиального фактора роста (2,67 балла) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа (2,78 балла), сильные корреляционные зависимости между продукцией эндотелиального фактора роста и трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  ( $r=0,88$ ), что свидетельствует о регенеративной реакции легких, взаимосвязи процессов эмфиземы и фиброза.
9. Факторами, способными повлиять на прогрессирование ХОБЛ, являются частота обострений заболевания, удельная диффузионная способность легких, систолическое давление в легочной артерии и эмфизема легких.



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Больным ХОБЛ, особенно на поздних стадиях заболевания, показано проведение компьютерной томографии легких для определения форм, распределения эмфиземы и выявления частых сопутствующих бронхоэктазий.
2. Денситометрия легких не может применяться для количественной оценки ограниченных форм центриацинарной эмфиземы.
3. Денситометрия легочной ткани показана больным, планирующимся для отбора на хирургическую редукцию объема легких и буллэктомию как для определения тяжести деструктивных изменений, так и для оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства.
4. Выявление у больных ХОБЛ на первых стадиях заболевания легочной гиперинфляции не является доказательством эмфиземы. Отсутствие видимой эмфиземы у больных с гиперинфляцией может свидетельствовать ее обратимости и благоприятном прогнозе при адекватном лечении.
5. Присутствие эмфиземы легких и показателя удельной диффузионной способности менее 72,5% от должных величин является неблагоприятным прогностическим фактором течения ХОБЛ и требует усиления базисной терапии заболевания.

## СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современный взгляд на патогенез легочной эмфиземы / **А.В. Аверьянов** // Сб. научных трудов Российского государственного медико-стоматологического университета «Актуальные проблемы пульмонологии» М. 2006- с.7-10
2. Диагностика и варианты течения хронического кашля // Т.Л. Пашкова, **А.В. Аверьянов** // Пульмонология (4). 2006- с.89-93
3. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания / **А.В. Аверьянов**, А.Э. Поливанова // Пульмонология (5) 2006 – с.74-81
4. Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ / **А.В. Аверьянов**, Г.Э. Поливанов // Пульмонология (5) 2006 – с. 97-103
5. Роль  $\beta$ -2 агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких. **А.В. Аверьянов** // Consilium medicum 2006 том 8 № 10 с. 50-54
6. Эмфизема легких: современный взгляд / **А.В. Аверьянов** // Consilium medicum 2006 том 8 № 10 с. 44-49
7. Роль хламидийных инфекций в патологии органов дыхания. // **А.В. Аверьянов**// Атмосфера (пульмонология и аллергология) 1(20) 2006 с. 24-28
8. Эмфизема легких. **А.В. Аверьянов** // Атмосфера. (пульмонология и аллергология) 4(23) 2006 с. 2-7
9. Анализ структуры легочной ткани и внутригрудных объемов на разных стадиях хронической обструктивной болезни легких. / **А.В. Аверьянов**, Г.Э. Поливанов, А.В. Черняк, А.Э. Поливанова, А.Г. Чучалин. // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник научных трудов- С-Петербург-2006 с. 214
10. Корреляционные связи маркеров воспаления с функциональными, рентгенологическими и биохимическими показателями у больных ХОБЛ / **А.В. Аверьянов**, А.Э. Поливанова, А.В. Черняк, Г.Э. Поливанов, К.А. Зыков, А.Г. Чучалин, Г.А. Ткачев

// 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник научных трудов. С-Петербург-2006 - с. 214

11. Взаимосвязь рентгенологических и функциональных показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких. / Г.Э. Поливанов, **А.В. Аверьянов** А.В Черняк, А.Э. Поливанова., Н.Н. Мещерякова., А.Г. Чучалин // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник научных трудов- С-Петербург-2006 - с. 231

12. Матриксная металлопротеиназа-9 у больных хронической обструктивной болезнью легких. /А.Э. Поливанова, **А.В. Аверьянов**, А.В. Черняк, Г.Э. Поливанов, К.А. Зыков, А.Г. Чучалин // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник научных трудов- С-Петербург-2006 - с. 231

13. Эндотелиальный фактор роста у больных хронической обструктивной болезнью легких. // А.Э. Поливанова, **А.В. Аверьянов**, А.В. Черняк, Г.Э. Поливанов, К.А. Зыков, А.Г. Чучалин, Г.А. Ткачев // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник научных трудов- С-Петербург-2006 - с. 232

14. Роль протеазно-антипротеазного дисбаланса в развитии эмфиземы легких. / **А.В. Аверьянов**, К.А. Зыков // Респираторная медицина 2007 № 1 с. 29-34

15. Диагностика эмфиземы и показания к хирургической редукции объема легких у больных хронической обструктивной болезнью легких (усовершенствованная медицинская технология)/ **А.В. Аверьянов**, А.Г. Чучалин, Г.Э. Поливанов, А.Э. Поливанова, А.В. Черняк, Г.В. Николаев, П.К. Яблонский/ рег. удостов. № ФС-2007/183-У от 20.08.2007, М; с. 1-25

16. Дефицит альфа-1 антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких **А.В. Аверьянов**, А.Э. Поливанова // Пульмонология 2007 (3) стр. 103-109

17. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / **А.В. Аверьянов** // Цитокины и воспаление. 2007 т.6, № 4 с. 3-8.

18. Эмфизема легких / **А.В. Аверьянов** // Руководство по респираторной медицине в 2-х т., под ред. А.Г. Чучалина, М «Геотар-медиа» 2007 т. 1 с. 651-665

19. Диагностика пренеопластических изменений в легких и рака легкого у лиц, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких. (пособие для врачей)/ А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, И.Д. Копылев, С.Ю. Чикина, **А.В. Аверьянов**, Т.А. Кореневская, Я.В. Марченков, В.В. Чижиков, Н.Ю. Кравченко, Е.П. Лукашенко// М. 2007 с. 1-20

20. Стандарт медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи) / А.Г. Чучалин, **А.В. Аверьянов**, Д.В. Лукьянцева. // Приказ Минздравсоцразвития России № 327 от 11.05.2007, М- с. 1-10

21.. Количественная оценка эмфиземы легких у больных ХОБЛ/ Г.Э. Поливанов, **А.В. Аверьянов**, А.В. Черняк., А.Э. Поливанова, А.Г. Чучалин // Невский радиологический форум: Сборник научных трудов С-Петербург 2007 с. 290-291

22. Взаимосвязи молекулярных патогенетических факторов развития ХОБЛ с клиническими и функциональными показателями у больных тяжелой эмфиземой легких. / **А.В. Аверьянов**, А.Э., Поливанова, К.А. Зыков, А.Г. Чучалин // 14 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник материалов-М-2007- с. 338-339

23. Особенности тканевых концентраций факторов роста, протеаз и антипротеаз у больных эмфиземой // **А.В. Аверьянов**, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, А.Э. Поливанова, В.И. Перепечин, Г.В. Николаев, А.Г. Чучалин // 17 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов- Казань 2007 с. 265

24. Распределение форм эмфиземы у больных ХОБЛ/ **А.В. Аверьянов**, Г.Э. Поливанов, А.Э. Поливанова, А.Г. Чучалин, В.И. Перепечин // 17 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов- Казань 2007 с. 254

25. Цитокиновый и протеазно-антипротеазный статус у больных эмфиземой / **А.В. Аверьянов**, А.Э. Поливанова, К.А. Зыков, А.Г., Чучалин, Г.В. Николаев. // 17 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов- Казань 2007 с. 255

26. Роль эмфиземы в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / **А.В. Аверьянов**, А.Г. Чучалин, А.Э. Поливанова, Г.Э. Поливанов, А.В. Черняк, Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, В.П. Колосов. // Уральский медицинский журнал № 3 (43) апрель 2008 С. 89-95.

27. Особенности развития эмфиземы легких у больных ХОБЛ/ **А.В. Аверьянов**, А.Г. Чучалин, Г.Э. Поливанов, А.Э. Поливанова // Проблемы клинической медицины № 2 (14) 2008 – с. 66-72.

28. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ / **А.В. Аверьянов**, М. В. Самсонова, А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин, А.Э. Поливанова, Г.В. Николаев, В.И. Перепечин, Г.Э. Поливанов, И.В. Двораковская // Пульмонология № 3 (2008) – с. 35-41.

29. Neutrophil elastase in severe COPD and asthma exacerbation. /A. E. Polivanova, **A.V. Averyanov**, K.A. Zykov, V.B. Beylina, E.I. Kaznacheeva // Eur. Resp.J. Vol.28. Supl. 50 (2006) p. 211

30. Functional assessment of predominant emphysema localization/ G. E. Polivanov, **A.V. Averyanov**, A. E. Polivanova, A. V. Chernyak, A. G. Chuchalin. // Eur. Resp.J. Vol.28. Supl. 50 (2006) p.334.

31. Differences in serum levels of inflammatory markers, proteases and antiproteases in COPD patients with and without emphysema /A. E. Polivanova, **A.V. Averyanov**, K. A. Zykov // Europ. Resp J Vol.30 suppl. 51 Sep. 2007 P 142 s.

32. Correlation of different thresholds in CT lung densitometry and pulmonary function tests in stable COPD patients / G. E. Polivanov, A. E. Polivanova, **A.V. Averyanov**, A. V. Chernyak, A. G. Chuchalin // Europ. Resp J Vol.30 suppl. 51 Sep. 2007 P 477s.

33. The interrelation between inflammation markers and protease-antiprotease status in blood serum in patients with stable COPD// **A.V. Averyanov**, A. E. Polivanova, K. A. Zykov, E. I. Kaznacheeva, G. A. Tkachev // Europ. Resp J Vol.30 suppl. 51 Sep. 2007 P 770s.

34. Long-term course of clarithromycin for the treatment of stage II COPD patients with frequent exacerbations / K. Zykov, **A. Averyanov**, A. Tsoi, A. Rvatcheva, O. Brodskaya, A. Chuchalin // Clinical Microbiology and Infection Vol 14 (2008) suppl.7 P848