

На правах рукописи

Трофименко Ирина Николаевна

**БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ  
КАК ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Черняк Борис Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ГБОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Овчаренко Светлана Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики /семейной медицины/ ГБОУ ВПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России

**Шапорова Наталия Леонидовна**

доктор медицинских наук, профессор 1-ой кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

**Казанцев Виктор Александрович**

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года в 13 часов на заседании Диссертационного совета Д.208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском Государственном медицинском университете им. И.П.Павлова в научно-исследовательском институте пульмонологии по адресу 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И.П. Павлова по адресу 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

**Ученый секретарь**

**Диссертационного Совета,**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Александров Альберт Леонидович**

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущих причин смерти во всем мире с тенденцией к прогрессированию. В настоящее время ХОБЛ остается единственным заболеванием, смертность от которого не только не снижается, но продолжает увеличиваться (GOLD, 2011). Данные эпидемиологических исследований, проведенных в течение последних десятилетий, свидетельствуют о высокой распространенности данной патологии. Более 10% населения старше 40 лет в промышленных странах страдают ХОБЛ (Buist A.S. et al., 2007). В России в структуре распространенности патологии дыхательной системы ХОБЛ занимает лидирующую позицию, составляя свыше 55% болезней органов дыхания (Чучалин А.Г., 2004). Помимо широкого распространения, чрезвычайно важной характеристикой ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующее течение, которое обуславливает тяжелую инвалидизацию и преждевременную смертность.

При изучении клинико-патогенетических особенностей данного заболевания пристальное внимание многими исследователями в самое последнее время уделяется проблеме гетерогенности ХОБЛ, что имеет большое значение, как с точки зрения диагностики, так и подходов к обоснованию ее дифференцированной терапии (Авдеев С.Н., 2010; Овчаренко С.И., 2011; Agusti et al., 2010; Burgel P.R. et al., 2010). Это послужило основой для формирования концепции фенотипической гетерогенности ХОБЛ (Barker V.L. et al., 2013; Han M.K. et al., 2010). Фенотип, применительно к ХОБЛ, определяется как характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами, связанные с клинически значимыми проявлениями (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) (Han M.K. et al., 2010). Смысл выделения фенотипов ХОБЛ заключается в идентификации отдельных групп больных, сопоставимых по клиническим признакам, особенностям течения заболевания и профилю терапевтического ответа, вследствие аналогичных биологических или патофизиологических механизмов.

Одной из функциональных особенностей ХОБЛ является повышенная реактивность дыхательных путей. Длительное время бронхиальная гиперреактивность (БГР) рассматривалась как дифференциально-диагностический критерий астмы и ХОБЛ (Айсанов З.Р. и др., 2011; Barnes P.J., 2000). Однако результаты эпидемиологических исследований показали, что БГР нередко присутствует у больных ХОБЛ (Brutsche M.H. et al., 2006; Kanner R.E. et al., 1994). Вместе с тем, вклад бронхиальной реактивности в формирование клинико-функциональных особенностей течения данного заболевания, влияние на качество жизни (КЖ) больных и терапевтическую эффективность при ХОБЛ до настоящего времени не изучен.

Таким образом, изучение БГР при ХОБЛ представляет значительный научный и практический интерес с точки зрения ее вклада в формирование фенотипических особенностей заболевания, влияния на КЖ больных ХОБЛ и разработки оптимальных патогенетически обоснованных терапевтических стратегий.

**Цель исследования:** изучить молекулярно-генетические, клинико-функциональные и терапевтические особенности ХОБЛ у больных с гиперреактивностью бронхов.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту и возможные факторы риска БГР у больных ХОБЛ.
2. Оценить уровень экспрессии генов, участвующих в регуляции бронхиального тонуса ( $\beta_2$ -адренорецепторы,  $M_3$ -холинорецепторы,  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, NO-синтаз) у пациентов с ХОБЛ.
3. Изучить взаимосвязь БГР с легочным и системным воспалением у больных ХОБЛ.
4. Проанализировать взаимосвязь между уровнем реактивности бронхов и клинико-функциональными особенностями ХОБЛ.
5. Проанализировать влияние уровня реактивности бронхов на КЖ больных ХОБЛ.
6. Оценить влияние антихолинергической терапии на БГР.

7. Провести сравнительную оценку эффективности 6-месячной терапии тиотропием у больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведен анализ выраженности локального и системного воспаления в зависимости от уровня бронхиальной реактивности у больных ХОБЛ, что позволило определить вклад воспаления дыхательных путей и его системных проявлений в патогенетические механизмы формирования БГР при ХОБЛ.

Приоритетными являются данные молекулярно-генетических исследований по оценке уровня экспрессии генов  $M_3$ -холинорецептора и NO-синтаз, участвующих в регуляции бронхиального тонуса при ХОБЛ. Установлено, что повышенная экспрессия гена  $M_3$ -холинорецептора ассоциируется с БГР и указывает на генетические механизмы контроля реактивности дыхательных путей.

Впервые изучены клиничко-функциональные особенности и КЖ у больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности. Продемонстрировано модифицирующее влияние БГР на ХОБЛ с учетом клиничко-функционального статуса, КЖ и особенностей терапевтического ответа. Определены взаимосвязи между уровнем БГР и выраженностью клинических проявлений заболевания, частотой обострений, КЖ, интенсивностью локального и системного воспаления.

Разработана прогностическая модель, позволяющая диагностировать неблагоприятное течение ХОБЛ в ранней стадии заболевания, что подтверждено патентом на изобретение\*. Установлены основные индикаторы, определяющие прогноз заболевания: БГР и постбронходилатационный показатель остаточного объема легких (ООЛ), возраст, длительность заболевания, частота обострений.

Впервые проведена интегральная оценка эффективности лечения тиотропием больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности, включая показатели воспаления, клиничко-функциональные параметры и КЖ пациентов. Впервые показан бронхопротективный эффект тиотропия у больных

---

\*«Способ прогнозирования течения среднетяжелой хронической обструктивной болезни легких» № 2480153 от 27.04.2013.

ХОБЛ, сохраняющийся на фоне многомесячной терапии.

Полученные новые научные данные позволяют обосновать выделение ХОБЛ с БГР в качестве самостоятельного фенотипа заболевания.

### **Практическая значимость**

Выделение клинического варианта (фенотипа) ХОБЛ с БГР помимо научного имеет и важное практическое значение, поскольку позволяет индивидуализировать оценку клинических проявлений заболевания, прогноз, профилактические мероприятия и лечение. В частности, результаты исследования обосновывают неблагоприятное течение данного фенотипа заболевания. Так, сочетание БГР с повышенным ООЛ и частотой обострения более 1 раза в год является предиктором быстро прогрессирующего течения ХОБЛ, что диктует необходимость более строгого мониторинга и осуществления лечебно-профилактических мероприятий в данной группе больных. Кроме того, БГР у пациентов с ХОБЛ, продолжающих курить и имеющих избыточную массу тела, служит обоснованием к выделению целевой группы больных для ранних реабилитационных мероприятий, включающих антисмокинг-программы и лечебно-профилактические воздействия, направленные на снижение веса.

Полученные данные о большей эффективности тиотропия по сравнению с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами, а также их длительно сохраняющийся бронхопротективный эффект и данные о повышенной экспрессии  $M_3$ -холинорецепторов у больных с БГР являются обоснованием для приоритетного назначения антихолинэргических препаратов при ведении больных с данным фенотипом ХОБЛ.

Результаты исследований, показавшие высокую частоту БГР среди больных ХОБЛ, указывают на низкую информативность этого параметра в дифференциальной диагностике бронхообструктивных заболеваний. В то же время приобретает важное практическое значение метод дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА, основанный на оценке обратимости легочной гиперинфляции\*.

---

\*На предлагаемый метод дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ получен патент «Способ дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний легких», № 2341180 от 20.12.2008.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. По уровню бронхиальной реактивности ХОБЛ является гетерогенным заболеванием. У большинства больных (68,3%) уровень реактивности бронхов повышен. БГР встречается чаще среди женщин больных ХОБЛ, а также лиц с избыточным весом. Степень БГР нарастает по мере увеличения длительности заболевания и интенсивности табакокурения.

2. Патогенетически значимыми факторами БГР при ХОБЛ являются высокая экспрессия М<sub>3</sub>-холинорецепторов и воспаление нижних дыхательных путей, сопровождающееся системными проявлениями.

3. Гиперреактивность бронхов является неблагоприятным прогностическим фактором, существенно модифицирующим течение ХОБЛ, что характеризуется увеличением частоты обострений и утяжелением симптомов заболевания, снижением толерантности к физической нагрузке и КЖ больных.

4. Клинический вариант ХОБЛ с бронхиальной гиперреактивностью, является самостоятельным фенотипом заболевания, поскольку характеризуется молекулярно-генетической, клинической, функциональной и прогностической гетерогенностью, а так же особенностями ответа на проводимую терапию.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработаны и внедрены в практику «Способ дифференциальной диагностики обструктивных заболевания легких» (патент РФ № 2341180 от 20.12.2008 г.), «Способ прогнозирования течения среднетяжелой хронической обструктивной болезни легких» (патент РФ № 2480153 от 27.04.2013 г.). Результаты диссертационного исследования используются в работе пульмонологических отделений Дорожной и Областной клинических больниц, Городского пульмонологического центра, а также Областного диагностического центра. Основные положения диссертации используются в преподавательской деятельности кафедры клинической аллергологии и пульмонологии ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации представлены и обсуждены на 18-22 Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Екатеринбург 2008; Москва 2009,

2010; Уфа 2011; Москва 2012), 17-22 конгрессах Европейского респираторного общества (Stockholm 2007; Berlin 2008; Vienna 2009; Barcelona 2010; Amsterdam 2011; Vienna 2012), III и V съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Иркутск 2009; Благовещенск 2013), заседании Иркутского отделения Российского респираторного общества (Иркутск, 2012).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 45 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 15 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе зарегистрировано 2 патента РФ на изобретение. Опубликована глава в монографии Российского респираторного общества под ред. А. Г. Чучалина «Хроническая обструктивная болезнь легких», 2011 г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 200 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 53 рисунками и 20 таблицами. Указатель литературы содержит 305 источников, из них 22 отечественных и 283 зарубежных авторов.

## **2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнялась на кафедре клинической аллергологии и пульмонологии ИГМАПО (зав. д-р мед. наук, проф. Б. А. Черняк). Все клинико-функциональные исследования проводились лично автором. Лабораторные исследования выполнены в ЦНИЛ ИГМАПО (зав. канд. мед. наук, доц. А. В. Стародубцев). Молекулярно-генетические методы проведены на базе ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (директор акад. РАМН, проф. В. П. Пузырев). Тема диссертации и протокол исследования одобрены локальным этическим комитетом ИГМАПО, все обследованные больные дали информированное согласие.

## 2.1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

В исследовании участвовали 139 больных ХОБЛ средней степени тяжести в возрасте 41-80 лет (в среднем  $57,7 \pm 6,8$  лет,  $M \pm SD$ ), из которых 119 мужчин и 20 женщин. Диагностика ХОБЛ осуществлялась на основании критериев GOLD 2006 г. Обязательным критерием включения пациентов в исследование являлся индекс курения (ИК)  $\geq 10$  пачка/лет, в том числе для «бывших курильщиков». Критериями исключения являлись: респираторная инфекция или обострение ХОБЛ в течение последнего месяца до визита пациента, атопия и/или бронхиальная астма (БА) в анамнезе, другие заболевания респираторной системы.

Дополнительные группы представлены 28 больными БА (8 мужчин и 20 женщин) от 35 до 73 (в среднем  $57,2 \pm 13,3$ ) лет, среднетяжелого/тяжелого течения и 16 пациентами (13 мужчин и 3 женщины) от 38 до 57 (в среднем  $44,3 \pm 4,5$ ) лет с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ). Диагностика БА, включая оценку степени тяжести, проводилась согласно критериям GINA 2006 г. Диагноз ХНБ, согласно рекомендации ВОЗ: кашель с выделением мокроты  $\geq 3$  месяцев в году на протяжении  $\geq 2$  лет, отсутствия признаков бронхиальной обструкции по данным спирометрии. Все пациенты с ХНБ имели ИК более 10 (в среднем  $29,5 \pm 13,1$ ) пачка/лет и являлись текущими курильщиками. Для исключения другой легочной патологии проводилась рентгенография легких, по показаниям – компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). У больных ХОБЛ результаты КТВР демонстрировали разную степень вовлеченности паренхимы, тогда как в группе больных БА не выявлено участков деструкции легочной паренхимы.

У всех больных оценивалась предшествующая терапия и частота обострений ХОБЛ в течение последнего года. Для оценки питательного статуса рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост<sup>2</sup> (м).

## 2.2. Клинико-функциональные исследования

Интенсивность симптомов ХОБЛ оценивалась с использованием стандартизованных шкал. Симптомы кашля днем и ночью анализировались по 5-балльной

аналоговой шкале, одышка оценивалась по 4-балльной шкале MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale), продукция мокроты по 3-балльной шкале.

Объективная оценка функционального статуса проводилась на основании результатов спирометрии («Spirovit SP-1», SCHILLER), бодиплетизмографии («Erich Jaeger Masterscreen»), 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Анализировались следующие параметры: ОФВ<sub>1</sub>, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, емкость вдоха (Е<sub>вд</sub>). Бодиплетизмография выполнена у 72 больных ХОБЛ и 14 больных БА. Проанализированы показатели общей емкости легких (ОЕЛ), Е<sub>вд</sub>, ООЛ и сопротивления дыхательных путей (R tot). Для исследования толерантности проводился 6-МШТ согласно стандартному протоколу.

Всем пациентам с ХОБЛ (n=139) и 16 больным ХНБ проведено исследование БГР в ингаляционном тесте с 0,33% раствором метахолина с использованием аппарата «Pari Provotest 2» (Pari GmbH, Германия). Степень БГР оценивалась на основании кумулятивной дозы метахолина (провокационная доза – ПД<sub>20</sub>), вызвавшей снижение величины ОФВ<sub>1</sub> на 20% от исходного значения. ПД<sub>20</sub> рассчитывали методом интерполяции по общепринятой формуле:

$$\text{ПД}_{20} = \text{antilog} \{ \log C_1 + (\log C_2 - \log C_1) \cdot (20 - R_1) / (R_2 - R_1) \},$$

где С<sub>1</sub> - предпоследняя доза метахолина (изменение ОФВ<sub>1</sub> <20 %), С<sub>2</sub> - последняя доза метахолина (изменение ОФВ<sub>1</sub> >20%), R<sub>1</sub> - % снижения ОФВ<sub>1</sub> после С<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> - % снижения ОФВ<sub>1</sub> после С<sub>2</sub>.

Тест расценивался как положительный при ПД<sub>20</sub> ≤ 0,471 мг, и, соответственно, отрицательный при ПД<sub>20</sub> > 0,471. Критерием высокой БГР являлась ПД<sub>20</sub> ≤ 0,046 мг, средней степени – ПД<sub>20</sub> = 0,047-0,228 мг, низкой БГР – ПД<sub>20</sub> = 0,229-0,471 мг.

### 2.3. Методы лабораторных исследований

Материалами для лабораторных анализов являлись:

- индуцированная мокрота (ИМ) у 42 больных ХОБЛ для анализа цитогаммы;
- сыворотка крови для определения концентрации ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и СРБ (130 образцов)

– эндобронхиальные биоптаты для молекулярно-генетического анализа (24 пациента, из них 14 больных БА, представлены исследователями из Томска и 10 пациентов с ХОБЛ, обследованных нами).

### **2.3.1. Цитологическое исследование индуцированной мокроты**

С целью индуцирования мокроты проводилась ингаляция 3-5% гипертонического раствора, в соответствии с методическими рекомендациями. Материал диспергировали и гомогенизировали 0,1% раствором дитиотреитола. В камере Горяева определяли количество клеток, их жизнеспособность, мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе.

### **2.3.2. Определение цитокинов в сыворотке крови**

Уровень ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  определен с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на основе ИФА-реагентов («Вектор-Бест», Россия) согласно рекомендациям производителя. Для оценки уровня СРБ использовался слайд-тест СРБ («Human», Германия).

### **2.3.3. Молекулярно-генетические исследования**

Определение активности экспрессии мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота)  $\beta_2$ -адренорецептора (*ADRB2*),  $M_3$ -холинорецептора (*CHRM3*),  $H_1$ -рецептора гистамина (*H1R*) и NO-синтаз (NOS) выполнены на базе ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН.

Материалом для данного исследования служили бронхобиоптаты, полученные в ходе ФБС гибким бронхоскопом (BF1T20, Olympus, Япония). Биоптаты получали со слизистой оболочки среднедолевого бронха. Образцы ткани хранились в жидком азоте при температуре  $-196^\circ\text{C}$ . Выделение РНК производилось методом кислород-фенольной экстракции с помощью реактива Три-реагент (Molecular Research Center Inc., США). Выполнялась постановка реакции обратной транскрипции с целью накопления кДНК (комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота). Синтезированную кДНК использовали для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение уровня экспрессии проводили путем сравнения

пороговых уровней флюоресценции маркерного гена и гена глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (*GAPDH*), уровень экспрессии которого принимался за 100%. Генотипирование генов *ADRB2*, *H1R*, *CHRM3*, *NOS*, *GAPDH* осуществляли с помощью ПЦР, используя коммерческие наборы ООО «Биосан», г. Новосибирск.

#### **2.4. Исследование качества жизни**

КЖ изучено у 139 больных ХОБЛ, характеристика которых приведена выше. Изучение специфического КЖ проведено с помощью специализированного вопросника SGRQ. Анализ показателей КЖ проводился по каждому домену вопросника: «Симптомы», «Активность», «Влияние», и общему показателю КЖ (сумма).

#### **2.5. Оценка влияния бронхолитической терапии на гиперреактивность бронхов у больных ХОБЛ**

В исследование включены 29 амбулаторных больных ХОБЛ средней степени тяжести в возрасте от 41 до 72 лет (средний возраст  $61,4 \pm 6,0$  лет), из которых 25 мужчин и 4 женщины. Все пациенты имели ИК более 10 пачка/лет и для лечения ХОБЛ в течение трех последних месяцев, использовали только короткодействующие бронходилататоры (БД). Критериями исключения являлись респираторная инфекция или обострение ХОБЛ в течение последнего месяца, а также другие хронические и острые заболевания респираторной системы.

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал. Оценка показателей легочной функции проводилась на основании результатов спирометрии. Для исследования толерантности к физической нагрузке проводился 6-МШТ в соответствии со стандартным протоколом. Анализ КЖ проводился с помощью специализированного вопросника SGRQ.

Выраженность системного воспаления оценивалась на основании концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови.

У всех пациентов проведено исследование БГР в тесте с метахолином. По результатам теста пациенты стратифицированы на 2 группы: в 1-ю группу (БГР «+») включены 15 человек с положительным тестом ( $ПД_{20} \leq 0,471$  мг), во 2-ю группу (БГР «-») вошли 14 пациентов с отрицательным тестом ( $ПД_{20} > 0,471$  мг).

Влияние тиотропия (спирива, Boehringer Ingelheim) в дозе 18 мкг один раз в сутки через ХандиХалер на БГР изучалось в два этапа. Первоначально проводилась «острая» проба: БГР оценивалась до назначения тиотропия и через 60 минут после однократной ингаляции препарата. На втором этапе у больных 1-й группы (БГР «+») повторно анализировались показатели ПД<sub>20</sub> через 6 месяцев лечения тиотропием (в интервале 24-26 часов после приема последней дозы препарата).

Перечисленные выше клинико-функциональные, лабораторные показатели и параметры КЖ так же оценивались исходно и через 6 месяцев лечения в обеих группах больных. Кроме того, анализировалось число обострений в процессе лечения и за предшествующий 6-месячный период.

## **2.6. Методы статистической обработки полученных результатов**

Статистическая обработка проводилась при помощи общепринятых методов вариационной статистики. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики с использованием программ «Statistica», «MedCalc». Для попарно связанных выборок применялся критерий Уилкоксона. Межгрупповое сравнение проводилось по критерию Манна-Уитни. Для оценки ассоциаций БГР и факторов риска ее формирования, а также клинических характеристик ХОБЛ рассчитывался показатель Odds ratio (OR). Проводились многофакторные анализы: дискриминантный, множественный регрессионный анализы, T<sup>2</sup> критерий Хотеллинга. Статистически значимыми считались показатели при  $p < 0,05$ .

## **3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1. Частота и факторы риска бронхиальной гиперреактивности при ХОБЛ**

БГР выявлена у 95 человек (68,3%). Большинство пациентов с БГР (77%) характеризовались высокой и средней степенью, и только у 22 больных выявлена низкая степень БГР. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Анализ частоты БГР свидетельствует о высокой стабильности изучаемого показателя. Через год БГР отмечалась в 100% случаев, а при отрицательном результате теста сохранялось отсутствие БГР у 92,8% больных (у 1 пациента

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных (M ± SD)

Показатели	1 группа (n=95) БГР «+»	2 группа (n=44) БГР «-»	p
Возраст, годы	56,1 ± 5,9	59,3 ± 8,3	0,270
Пол, М/Ж	77/18	42/2	0,035
Длительность ХОБЛ, годы	10,0 ± 4,9	4,2 ± 1,8	<0,001
Индекс курения (ИК), пачка/лет	40,2 ± 18,1	34,8 ± 16,0	0,068
Экс-курильщики, %	17,9	25,0	0,367
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 ± 5,2	25,3 ± 5,2	0,001

выявлен низкий уровень БГР). Оценка реактивности бронхов через 2 года характеризовалась такой же закономерностью: низкий уровень БГР, выявленный у 1 пациента год назад сохранялся при повторном тесте.

Оценка влияния возраста больных ХОБЛ на БГР не выявила ассоциаций (таблица 1). Анализируя гендерные особенности, отмечены не только существенные различия в частоте, но и степени БГР. В частности, среди женщин, болеющих ХОБЛ, тест с метахолином был положительным у 18 из 20 (90,0%) обследуемых, тогда как среди мужчин БГР выявлена у 77 из 119 (64,7%) больных (двусторонний точный критерий Фишера,  $p=0,035$ ). Среднее значение ПД<sub>20</sub> у женщин было почти в 5 раз ниже ( $p=0,013$ ) аналогичного показателя у мужчин. Эти данные свидетельствуют о существенном влиянии женского пола на механизмы и уровень БГР, а также подтверждаются результатами логистического регрессионного анализа. Женщины, страдающие ХОБЛ, в 5 раз чаще имеют вероятность развития БГР, по сравнению с мужчинами, характеризующимися аналогичной степенью тяжести заболевания:  $OR=4,9$  ( $1,6 < OR < 8,4$ ).

У больных с БГР средняя продолжительность заболевания была на 5,8 лет выше (таблица 1) по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p<0,001$ ). Кроме того, среди больных с БГР ее уровень существенно отличался в зависимости от длительности ХОБЛ. Так, у пациентов 1-й группы с продолжительностью заболевания до 10 лет ( $n=49$ ) ПД<sub>20</sub> метахолина была в 3 раза выше по сравнению с анало-

гичным показателем пациентов ( $n=46$ ), имеющих более длительный анамнез заболевания (в среднем  $15,1 \pm 4,2$  года) ( $p<0,001$ ). В связи с этим, сопоставление длительности ХОБЛ и степени БГР свидетельствует о том, что у пациентов с высоким уровнем БГР симптомы заболевания появляются раньше, что, соответственно, характеризуется большей продолжительностью заболевания.

Количественная оценка влияния табакокурения на БГР не выявила достоверных различий в сравниваемых группах (таблица 1). Однако среди пациентов 1-й группы отмечаются существенные различия уровня БГР в зависимости от стажа курения. Так, среди больных с БГР и ИК более 35 пачка/лет, в среднем  $48,3 \pm 14,8$ , медиана (25-75) ПД<sub>20</sub> была в 1,9 раз ниже ( $p<0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем пациентов с БГР, но, имеющих ИК менее 35 ( $26,1 \pm 8,2$ ) пачка/лет.

Следует отметить, что существенных различий в выраженности БГР при сравнении ПД<sub>20</sub> активных курильщиков и экс-курильщиков в 1-ой группе больных не наблюдалось. Полученные данные позволяют рассматривать интенсивность курения, в том числе у экс-курильщиков, в качестве предиктора выраженности гиперреактивности бронхов. Этот факт подтверждается результатами внутригруппового (пациенты с БГР) логистического регрессионного анализа:  $OR=7,4$  ( $2,0<OR<8,3$ ). Другими словами, у больных ХОБЛ с ИК более 35 пачка/лет вероятность формирования высокой степени БГР в 7,4 раза выше по сравнению с пациентами, характеризующимися меньшей интенсивностью табакокурения.

Для оценки табакокурения в качестве потенциального фактора риска развития БГР, не связанного с ХОБЛ, проведен анализ уровня бронхиальной реактивности у 16 больных ХНБ с ИК более 10 пачка/лет, без признаков бронхиальной обструкции по данным спирометрии. ИК был сопоставим между больными ХОБЛ и ХНБ ( $p=0,102$ ). В группе больных ХНБ только у 1 из 16 обследуемых выявлена БГР. Представленные данные позволяют заключить, что сам факт длительного курения не является предиктором БГР при отсутствии бронхообструктивных нарушений. Вместе с тем, среди больных ХОБЛ интенсивное курение можно рассматривать в качестве фактора, потенцирующего более высокую степень БГР.

Оценка ИМТ выявила существенные различия. Среди больных с БГР избыточный вес/ожирение встречались у 75,8% пациентов, тогда как в группе больных с неизменной реактивностью ИМТ более 25,0 кг/м<sup>2</sup> определялся значительно реже – в 47,7% случаев (двусторонний критерий Фишера,  $p=0,002$ ). При этом, количество больных с ожирением было в 2 раза больше среди пациентов с БГР (38,9%) по сравнению с 20,5% ( $p=0,034$ ) в группе больных без БГР.

Представленные данные подтверждаются результатами логистического регрессионного анализа. Так, вероятность формирования БГР среди пациентов с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> является достоверно более высокой:  $OR=3,4$  ( $1,3 < OR < 5,4$ ).

Таким образом, повышение вероятности развития БГР при ХОБЛ ассоциируется с женским полом (в 4,9 раза), а также с избыточным весом (в 3,4 раза), тогда как влияние статуса продолжения/прекращения курения на БГР характеризовалось существенно меньшей значимостью. Однако интенсивное курение при ХОБЛ усиливает реакцию бронхов на метахолин. Анализ взаимосвязи длительности ХОБЛ и уровня бронхиальной реактивности дает основание рассматривать БГР в роли предиктора более ранних клинических проявлений ХОБЛ.

### **3.2. Патогенетические особенности бронхиальной гиперреактивности при ХОБЛ**

Поскольку, в настоящее время, БГР является высоко чувствительным признаком БА и рассматривается в качестве одного из облигатных свойств этого заболевания (Barnes P.J., 2000; GINA, 2006), важным иницирующим этапом нашего исследования явилась дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ с БГР.

#### **3.2.1. Функциональные различия ХОБЛ и бронхиальной астмы**

С целью сравнительного изучения функциональных особенностей больных БА и ХОБЛ нами обследован 21 пациент с ХОБЛ средней степени тяжести и 14 человек с БА среднетяжелого/тяжелого течения.

Результаты показали, что у 11 (36,7%) больных ХОБЛ абсолютный и относительный прирост показателя  $ОФВ_1$  существенно превосходил 200 мл и 12% –

значения, используемые до недавнего времени в качестве функционального дифференциального критерия ХОБЛ и БА. Так, медиана коэффициента обратимости  $ОФВ_1$  составила 19,5% от исходных параметров, а абсолютный прирост более 230 мл. Среди больных БА медиана абсолютного и относительного прироста  $ОФВ_1$  превосходила показатели больных ХОБЛ: 480 мл и 24,1%, соответственно, однако уровней статистической значимости эти различия не достигали.

Полученные результаты подтверждают низкую информативность обратимости  $ОФВ_1$  в качестве маркера дифференциального диагноза БА и ХОБЛ.

Легочная гиперинфляция, являясь одной из патофизиологических черт ХОБЛ, нередко обнаруживается среди больных БА. Так, несмотря на сопоставимость исходных величин ООЛ у больных астмой и ХОБЛ, что подтверждает значимость гиперинфляции при БА, отмечается существенное ее уменьшение в этой группе больных после БД (рисунок 1).

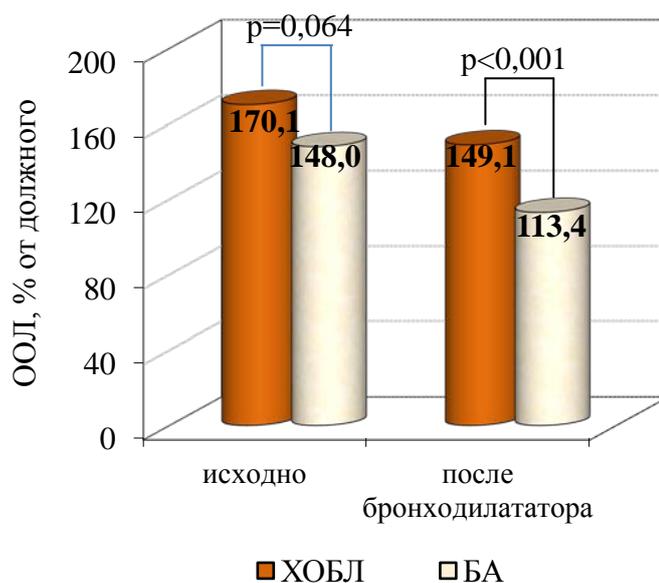


Рисунок 1 – Показатели ООЛ при ХОБЛ и БА до и после бронходилататора

При этом у 13 из 14 больных БА регистрируется снижение ООЛ после БД до 120% и ниже от должных величин, тогда как у 20 из 21 пациента с ХОБЛ анализируемый параметр оставался выше 120% от должных параметров. Диагностическую точность теста подтверждают высокие показатели чувствительности и специфичности метода, которые составили 92,9% и 95,2%, соответственно.

Таким образом, обратимость параметров легочной гиперинфляции, отражая морфологические и патогенетические особенности этих нозологий, является более точным способом дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ.

### 3.2.2. Особенности экспрессии генов регуляции бронхиального тонуса у больных ХОБЛ и БА

Совместно с группой исследователей из Томска проведен анализ экспрессии генов ( $M_3$ -холинорецептора,  $\beta_2$ -адренорецептора,  $H_1$ -рецептора гистамина) в бронхиоптатах больных ХОБЛ и пациентов с БА. Рабочей гипотезой явилось предположение, что различия в экспрессии изучаемых генов могут служить основой клиническо-функциональной гетерогенности обследуемых групп больных.

Экспрессия гена  $\beta_2$ -адренорецептора (*ADRB2*) достоверно различалась между больными астмой и ХОБЛ ( $p=0,011$ ). При ХОБЛ показатели экспрессии *ADRB2* не имели различий в зависимости от реактивности бронхов.

Экспрессия гена  $M_3$ -холинорецептора (*CHRM3*) была значительно ниже у пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными астмой (рисунок 2). Важно отметить, что уровень мРНК *CHRM3* существенно различался среди пациентов ХОБЛ. В частности, показатели медианы экспрессии *CHRM3* были в 3 раза выше ( $p<0,01$ ) у больных ХОБЛ с БГР по сравнению с пациентами с ХОБЛ без БГР (рисунок 2).

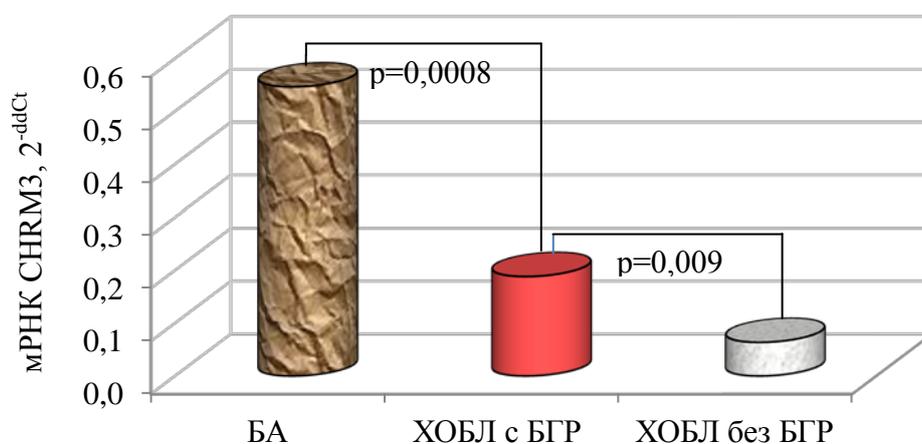


Рисунок 2 – Уровень экспрессии генов  $M_3$ -холинорецептора в бронхиальных биоптатах у больных БА и ХОБЛ с разным уровнем реактивности бронхов

Сравнение уровня мРНК  $H_1$ -рецептора гистамина (*H1R*) не выявило статистически значимых различий между анализируемыми группами больных.

Таким образом, генетические основы формирования БГР при астме и ХОБЛ свидетельствуют о значительных расхождениях в уровне анализируемых генов.

Эффекты NO в дыхательных путях зависят от его количества и локализации синтеза, что, в свою очередь, определяется активностью мРНК NO-синтаз (NOS). В связи с этим, нами проанализирован уровень мРНК гена NOS в слизистой бронхов у 10 больных ХОБЛ: 5 пациентов с БГР и 5 больных с неизменной реактивностью. При исследовании бронхобиоптатов анализировалась матричная активность нейрональной (NOS1), индуцибельной (NOS2) и эндотелиальной (NOS3) синтаз. Как видно из таблицы 2, экспрессия гена NOS1 свидетельствует о

Таблица 2 – Показатели экспрессии генов NO-синтаз в бронхиальных биоптатах у больных ХОБЛ, Me (25-75)

Уровень экспрессии мРНК, %	ХОБЛ с БГР (n=5)	ХОБЛ без БГР (n=5)	p
NOS1	26,0 (25,9-26,1)	25,6 (25,6-25,9)	0,060
NOS2	23,1 (23,0-23,1)	23,1 (22,6-23,2)	0,916
NOS3	25,4 (25,2-25,5)	25,2 (25,1-25,5)	0,676

существенной вариабельности ее уровня среди больных ХОБЛ. Так, пациенты с БГР демонстрируют более высокие показатели экспрессии мРНК NOS1 по сравнению с больными без БГР. Следует отметить, что сравнительная оценка не выявила уровня статистической значимости, обусловленной, вероятнее всего, малой выборкой пациентов. Однако, клиническую важность полученных результатов подтверждает анализ ассоциаций между активностью экспрессии генов, участвующих в регуляции бронхиального тонуса. Установлена высокая корреляционная зависимость между уровнем экспрессии генов NOS1 и *CHRM3* ( $\rho=0,65$ ,  $p=0,042$ ). Учитывая, что NOS1 известна как нейротрансмиттер нервных синапсов, можно предположить, что более высокие показатели мРНК этой изоформы способствуют формированию повышенной реактивности бронхов при ХОБЛ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что именно генетические различия, в частности, ассоциированные с разным уровнем в экспрессии *CHRM3*, лежат в основе клинических вариантов ХОБЛ с наличием и отсутствием БГР.

### 3.3. Бронхиальная гиперреактивность и воспаление

У 42 больных ХОБЛ, стратифицированных на 2 группы, проанализирована ИМ. В 1-ю группу вошли 22 больных ХОБЛ с БГР, 2-ю группу составили 20 пациентов без БГР. Сравнительный анализ клеточного состава выявил существенные различия (рисунок 3). Так, общее количество клеток (общий цитоз) в ИМ

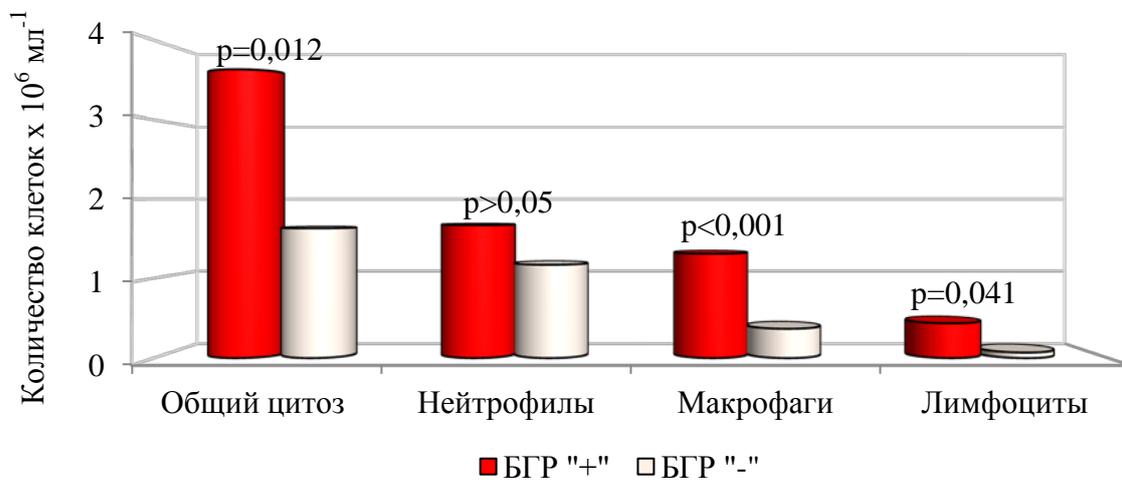


Рисунок 3 – Цитологическая характеристика воспаления у больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности

у пациентов с БГР в среднем было в 2,2 раза выше по сравнению с больными 2-й группы (p=0,012). Еще в большей степени различалось количество макрофагов: при ХОБЛ с БГР абсолютное число этих клеток превышало в 3,5 раза по сравнению с образцами мокроты пациентов без БГР (p=0,0005). Значительные различия обнаружены также для лимфоцитов (p<0,05). Количество нейтрофилов у больных в зависимости от варианта течения ХОБЛ не выявило существенных различий (рисунок 3). Наличие взаимосвязи между уровнем БГР и цитограммой воспаления подтверждается результатами корреляционного анализа: (ρ) между ПД<sub>20</sub> метахолина и общим цитозом у больных с БГР составил -0,47 и -0,44 (p<0,05)

между  $PD_{20}$  и количеством макрофагов. Достоверных корреляций между уровнем БГР и количеством нейтрофилов, лимфоцитов не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о возможной роли макрофагов в формировании БГР при ХОБЛ. Кроме того, установлено, что  $M_3$ -холинорецептор активно экспрессируется макрофагами, опосредуя их хемотаксис (Koarai A. et al., 2012). Доказательством участия этих клеток в механизмах бронхиальной реактивности при ХОБЛ являются результаты анализа ассоциаций между активностью экспрессии *CHRM3* и количеством макрофагов в ИМ ( $p=0,59$ ,  $p=0,05$ ). Выявленная ассоциация подтверждает важную роль этих клеток в формировании повышенной реактивности бронхов при ХОБЛ и определяет влияние воспаления на бронхиальную реактивность.

Таким образом, различия цитологии воспаления дыхательных путей среди больных с разным уровнем реактивности бронхов позволяет рассматривать БГР при ХОБЛ в качестве индикатора активности воспаления в дыхательных путях.

Показатели уровня системных биомаркеров у больных ХОБЛ существенно варьировали в зависимости от состояния бронхиальной реактивности. Так, концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 у пациентов с гиперреактивностью была значительно выше ( $p<0,05$ ) по сравнению с больными ХОБЛ без БГР (таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация системных биомаркеров в сыворотке крови больных ХОБЛ в зависимости от БГР, Ме (25-75)

Цитокины	ХОБЛ с БГР (n=22)	ХОБЛ без БГР (n=20)	p
ИЛ-6 (пг/мл)	6,5 (2,9-9,8)	2,2 (1,1-4,0)	0,008
ИЛ-8 (пг/мл)	9,5 (7,5-12,3)	7,8 (6,6-9,0)	0,032
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	3,7 (2,3-5,6)	3,6 (2,7-4,3)	0,298

Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении СРБ, уровень которого был существенно выше у больных ХОБЛ с БГР, однако, различие не достигло статистически достоверных величин ( $p>0,05$ ). Вместе с тем, единственная стати-

стически значимая корреляция определена между ПД<sub>20</sub> и концентрацией СРБ ( $\rho = -0,46$ ;  $p = 0,038$ ).

Известно, что макрофаги играют ключевую роль в инициации и поддержании воспаления, а так же являются связующим звеном между локальным воспалением в легких и системными проявлениями ХОБЛ. Установлена значительная корреляционная связь между количеством макрофагов в ИМ и концентрацией ИЛ-6 в сыворотке ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ). Достоверных корреляций между другими клетками воспаления ИМ и анализируемыми биомаркерами не обнаружено.

Оценка уровней биомаркеров системного воспаления позволяет предположить определенное влияние на формирование БГР не только локального, но и системного воспаления.

### **3.4. Бронхиальная гиперреактивность и клинико-функциональные особенности ХОБЛ**

Анализ выраженности респираторных симптомов выявил существенные различия в сравниваемых группах больных (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика симптомов ХОБЛ в зависимости от уровня реактивности бронхов ( $M \pm SD$ )

Симптомы	БГР «+» n=95	БГР «-» n=44	p
Одышка, баллы	2,1 ± 0,8	1,3 ± 0,6	<0,001
Кашель днем, баллы	1,8 ± 0,9	1,5 ± 0,5	0,316
Кашель ночью, баллы	1,4 ± 0,6	0,6 ± 0,3	0,002
Мокрота, баллы	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,029

Одышка большей степени интенсивности отмечена в группе больных с синдромом БГР. Существенные различия выявлены так же и в выраженности ночного кашля, интенсивность которого у больных с БГР была более чем в 2 раза выше по сравнению с пациентами без БГР. Интенсивность продукции мокроты, соответ-

вужа более выраженному воспалительному процессу в дыхательных путях, характеризовалась большей степенью у пациентов с БГР (таблица 4).

Несмотря на сопоставимость степени тяжести бронхиальной обструкции (GOLD II), одышка по шкале MRC характеризовалась различной степенью выраженности. Так, среди больных с БГР большинство пациентов (81,1%) характеризовались одышкой средней ( $n=37$ ) и тяжелой степени ( $n=40$ ), у 16 пациентов (16,8%) выявлена легкая одышка и 2 пациента не отмечали одышку (MRC 0). Большинство больных (59,1%) без БГР отмечали легкую степень одышки, у 29,5% больных выявлена умеренная одышка, и только 2 пациента без БГР характеризовали свою одышку как тяжелую. При оценке вклада БГР в формирование тяжелой одышки показатель «Отношение шансов» (OR) составил 9,6 (95% ДИ 2,1-10,2). Таким образом, риск развития тяжелой одышки у больных ХОБЛ на фоне имеющейся БГР в 9,6 раз выше, чем у больных с аналогичной степенью тяжести бронхиальной обструкции, но без БГР. Интенсивность одышки, оцененная по шкале Борга, так же значительно различалась между пациентами. В частности, уровень одышки у пациентов с БГР был достоверно выше и составил в среднем  $3,6 \pm 1,2$  баллов по сравнению с  $2,5 \pm 0,8$  баллов у больных без БГР ( $p < 0,001$ ).

Другой важной клинической характеристикой ХОБЛ является частота обострений. Частота обострений в группе больных с БГР была в 1,5 раза выше и составила в среднем  $1,6 \pm 1,2$  в год по сравнению с  $1,1 \pm 0,6$  у пациентов без БГР ( $p=0,017$ ). Количество больных с частыми обострениями ( $\geq 2$  в год) было значительно больше среди больных с БГР. Так, частые обострения выявлены у 39 из 95 больных с БГР, тогда как во 2-й группе частые обострения отмечены у 6 из 44 пациентов ( $p=0,002$ ). Внутригрупповой анализ влияния БГР на частоту обострений так же демонстрирует определенные особенности. В частности, медиана ПД<sub>20</sub> у пациентов с частыми обострениями была в 3 раза ниже по сравнению с остальными больными (рисунок 4).

Таким образом, представленные данные демонстрируют значительную гетерогенность клинических проявлений ХОБЛ в зависимости от уровня реактивности дыхательных путей.

По большинству показателей спирометрии, больные существенно не различались (таблица 5). Среди оцениваемых показателей обнаружена значительная разница ФЖЕЛ до БД в зависимости от уровня реактивности бронхов, которая

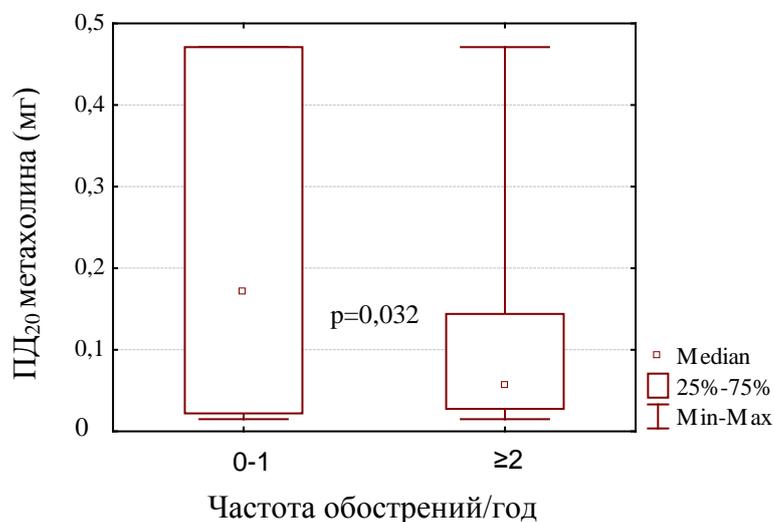


Рисунок 4 – Соотношение уровня БГР и частоты обострений

нивелируется после БД. Эти различия вероятнее всего обусловлены более выраженной легочной гиперинфляцией. В частности, у больных этой группы показатели ОЕЛ и ООЛ характеризовались более высокими значениями (таблица 5).

Сопrotивление дыхательных путей ( $R_{tot}$ ) так же достоверно различалось у пациентов в зависимости от уровня реактивности бронхов. Так, среднее значение  $R_{tot}$  у пациентов с БГР было существенно выше, при этом межгрупповая разница сравниваемых величин составила в среднем 45,7% ( $p=0,002$ ) до ингаляции бронхолитика и 21,5% ( $p=0,085$ ) после БД (таблица 5).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном вовлечении периферической зоны дыхательных путей в формирование гиперреактивности бронхов. Данный факт отражает не только существенные различия характеристики сопротивления дыхательных путей, но и подтверждается различной выраженностью легочной гиперинфляции в зависимости от уровня реактивности бронхов. Этому соответствуют результаты корреляционного анализа, демонстрирующего наиболее высокую связь БГР с параметрами бодиплетизмографии: значения коэффициентов корреляции ( $\rho$ ) между  $PD_{20}$  и показателями ОЕЛ и ООЛ

варьировали от -0,52 до -0,66 ( $p < 0,05$ ). Наименьшая корреляционная связь установлена между ПД<sub>20</sub> и показателями спирометрии: для ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ значения коэффициента  $r$  составили 0,23 и 0,36, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5 – Показатели спирометрии и бодиплетизмографии в зависимости от уровня реактивности бронхов ( $M \pm SD$ )

Параметры	БГР «+»	БГР «-»	p
ОФВ <sub>1</sub> (% до БД)	57,7 ± 7,3	59,8 ± 8,4	0,101
ОФВ <sub>1</sub> (% после БД)	65,4 ± 8,8	65,8 ± 7,2	0,741
ФЖЕЛ (% до БД)	73,5 ± 15,0	80,8 ± 17,5	0,002
ФЖЕЛ (% после БД)	86,5 ± 10,8	90,1 ± 13,0	0,123
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ (после БД)	0,59 ± 0,07	0,60 ± 0,07	0,608
ЖЕЛ (% до БД)	80,8 ± 11,2	85,3 ± 12,5	0,215
ЖЕЛ (% после БД)	90,0 ± 12,1	91,5 ± 11,7	0,693
Е <sub>вд</sub> (л до БД)	2,7 ± 0,9	2,6 ± 0,7	0,703
Е <sub>вд</sub> (л после БД)	3,0 ± 1,1	2,9 ± 0,8	0,671
ООЛ (% до БД)	203,0 ± 21,1	173,5 ± 22,0	<0,001
ООЛ (% после БД)	170,4 ± 18,1	153,4 ± 21,2	<0,001
ОЕЛ (% до БД)	131,3 ± 23,0	112,2 ± 9,3	0,012
ОЕЛ (% после БД)	120,2 ± 17,3	111,6 ± 6,5	0,037
ООЛ/ОЕЛ (% до БД)	54,3 ± 9,7	50,3 ± 6,9	0,103
ООЛ/ОЕЛ (% после БД)	46,4 ± 10,0	45,3 ± 6,1	0,686
R tot (% до БД)	192,5 ± 61,3	146,8 ± 43,4	0,002
R tot (% после БД)	109,1 ± 31,4	87,6 ± 12,3	0,085

Анализ  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub> (коэффициента бронходилатации – КБ, %) при проведении бронхомоторного теста с бронхолитиком показал существенные различия дилатационного ответа, определяемого как фармакологическими эффектами препаратов, так и уровнем реактивности дыхательных путей. Так, ингаляция комбинированного бронходилатирующего препарата (фенотерол + ипратропиум) сопровождалась более высоким приростом ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с ответом на монопрепарат

(фенотерол) в обеих группах больных, что отражает преимущество комбинированной бронхолитической терапии. Динамика  $ОФВ_1$  на ингаляцию фенотерола не выявила различий между пациентами. Однако добавление холинолитического компонента демонстрирует более выраженный бронходилатационный ответ у больных с БГР. В частности, КБ был значительно выше в группе больных с БГР и составил в среднем по абсолютным значениям  $348 \pm 134$  мл, что соответствовало  $21,8 \pm 7,5\%$  по сравнению с  $254 \pm 102$  мл и  $14,9 \pm 5,7\%$  ( $p < 0,01$ ) у пациентов без БГР. Таким образом, у пациентов с БГР бронходилатация на антихолинергический препарат значительно выше по сравнению с реакцией пациентов без БГР, что, вероятнее всего, обусловлено генотипическими особенностями.

Анализ изменений ООЛ выявил аналогичную динамике  $ОФВ_1$  закономерность: ХОБЛ с БГР характеризуется не только большей обратимостью бронхиальной обструкции, но и гиперинфляции легких. Так, коэффициент обратимости (КО) для ООЛ у пациентов с БГР был значительно выше и составил в среднем по абсолютным значениям  $880 \pm 278$  мл, что соответствовало  $19,1 \pm 5,3\%$  относительно исходных показателей по сравнению с  $581 \pm 220$  мл и  $13,9 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,001$ ) от добронходилатационных значений ООЛ у пациентов без БГР.

Обобщая представленные результаты, можно заключить, что выраженность клинических и функциональных признаков значительно варьирует в зависимости от уровня реактивности бронхов среди пациентов с сопоставимыми параметрами степени тяжести бронхиальной обструкции. В наибольшей степени гетерогенность больных ХОБЛ по своим клинико-функциональным характеристикам определяется самим фактом присутствия синдрома БГР. В частности, в группе больных с БГР определяются более выраженные клинические проявления ХОБЛ, снижение толерантности к физической нагрузке и более частые обострения заболевания. Кроме того, по мере усиления степени БГР нарастает выраженность симптомов и частота обострений заболевания, что, несомненно, является неблагоприятным прогностическим фактором и, согласно современным классификационным категориям ХОБЛ, нуждается в более интенсивной терапии.

### 3.5. Влияние гиперреактивности бронхов на течение ХОБЛ

Учитывая гетерогенность выраженности одышки у больных ХОБЛ в пределах одной степени тяжести заболевания применен метод линейного дискриминантного анализа для идентификации наиболее значимых признаков дифференциации оцениваемых групп и прогнозирования тяжелых клинических проявлений ХОБЛ при средней функциональной степени тяжести. В качестве детерминирующего признака использовалась степень одышки по шкале MRC. По выраженности одышки 88 обследуемых стратифицированы на 2 группы: в 1-ю группу (MRC 0-1) включены 48 больных, во 2-ю группу (MRC 3) вошли 40 пациентов.

Наиболее информативные коэффициенты дискриминантной функции, при установлении отличительных характеристик больных в зависимости от степени одышки приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-функциональные показатели, влияющие на степень одышки у больных среднетяжелой ХОБЛ

Признаки	K1i	K2i
Возраст ( $A_1$ )	-0,39	0,47
Длительность заболевания ( $A_2$ )	-0,93	1,12
ООЛ ( $A_3$ )	-0,54	0,65
Частота обострений/год ( $A_4$ )	-0,62	0,74
Уровень реактивности бронхов ( $A_5$ )	0,74	-0,89
Constant	-1,32	-1,82

На основании проведенного анализа построена система из двух уравнений ( $F_1$  и  $F_2$ ), характеризующих дискриминантные функции для двух групп больных ХОБЛ:  $F_1$  – с легкой одышкой,  $F_2$  – с тяжелой одышкой.

$$F_1 = K_{01} + \sum K_{1,i} \times A_i;$$

$$F_2 = K_{02} + \sum K_{2,i} \times A_i;$$

где:  $K_{01}$  – константа для  $F_1$ ;  $K_{02}$  – константа для  $F_2$ ;  $K_{1,i}$  – значения коэффициентов дискриминантной функции для  $F_1$ ;  $K_{2,i}$  – значения коэффициентов дискрими-

нантной функции для  $F_2$ ;  $A_i$  – количественные показатели анализируемых признаков ( $i=5$ ).

Построена прогностическая модель: система уравнений для больных ХОБЛ с разным уровнем одышки;

$$F_1 = -1,32 - 0,39 \cdot A_1 - 0,93 \cdot A_2 - 0,54 \cdot A_3 - 0,62 \cdot A_4 + 0,74 \cdot A_5$$

$$F_2 = -1,82 + 0,47 \cdot A_1 + 1,12 \cdot A_2 + 0,65 \cdot A_3 + 0,74 \cdot A_4 - 0,89 \cdot A_5,$$

соответственно, где  $A_{1-5}$ :  $A_1$  – возраст пациента, лет;  $A_2$  – длительность заболевания, лет;  $A_3$  – постбронходилатационное значение ООЛ, % от должной величины;  $A_4$  – частота обострений в год;  $A_5$  – степень БГР.

Установлено, что при абсолютной величине  $F_2$  большей абсолютной величины  $F_1$ , прогнозируют неблагоприятное течение ХОБЛ с прогрессированием одышки. При величине  $F_1$  больше  $F_2$  прогнозируют низкий риск развития тяжелой одышки (благоприятное клиническое течение заболевания). Способ позволяет оценить клиническую тяжесть ХОБЛ в пределах одной функциональной степени заболевания, а также определить клиничко-функциональные характеристики неблагоприятного течения заболевания. Общая точность группирования соответствовала высокой градации и составила 92,0%, что является показателем эффективности дискриминантной функции.

Среди клиничко-анамнестических параметров определен существенный вклад в формирование различий интенсивности одышки сравниваемых групп таких показателей как длительность ХОБЛ ( $F=22,8$ ;  $p<0,001$ ), частота обострений заболевания ( $F=13,1$ ;  $p<0,001$ ) и в меньшей степени ( $F=5,2$ ;  $p=0,023$ ) это касается возраста больных. Среди функциональных особенностей анализируемых групп установлено значительное влияние на степень одышки уровня реактивности бронхов, определяемого по ПД<sub>20</sub> ( $F=11,7$ ;  $p<0,001$ ), а также показателей ООЛ после бронхолитика ( $F=8,0$ ;  $p=0,006$ ).

Предложенный способ прогнозирования течения ХОБЛ на ранних стадиях подтвержден патентом на изобретение<sup>#</sup>. Предлагаемый способ дает возможность

<sup>#</sup> «Способ прогнозирования течения среднетяжелой хронической обструктивной болезни легких» № 2480153 от 27.04.2013.

прогнозировать благоприятное и неблагоприятное течение заболевания у больных среднетяжелой ХОБЛ и, своевременно, активизировать патогенетически обоснованную терапию, направленную на снижение легочной гиперинфляции, БГР и предотвращение обострений на ранних стадиях ХОБЛ.

### 3.6. Бронхиальная гиперреактивность и качество жизни больных ХОБЛ

Результаты оценки КЖ больных, полученные с помощью вопросника SGRQ, хорошо коррелируют с представленными клинико-функциональными особенностями. Так, по всем доменам вопросника КЖ было хуже у пациентов с БГР по сравнению с больными без нее: разница средних показателей КЖ варьировала от 14,6 до 25,2 баллов (рисунок 5).

Таким образом, даже в пределах одной степени тяжести заболевания, показатели КЖ могут существенно варьировать. Это подтверждает гетерогенность

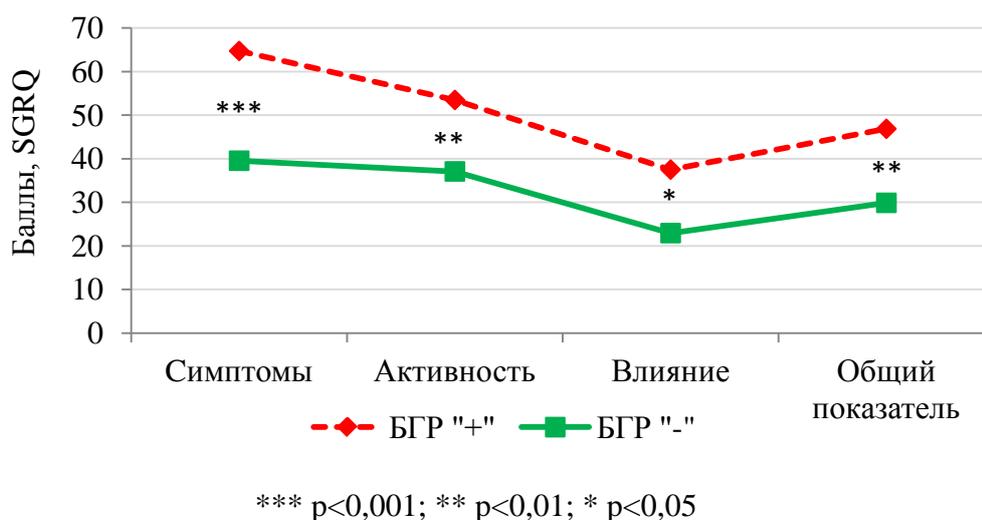


Рисунок 5 – Показатели качества жизни у больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности

ХОБЛ не только по клинико-функциональным характеристикам, но и в отношении показателей КЖ, отражающим субъективное восприятие заболевания, которое для пациента имеет более важное значение, чем параметры легочной функции.

Для оценки взаимоотношений показателей КЖ и клинико-функциональных параметров проведен множественный регрессионный анализ. Коэффициент множественной корреляции (R) между показателями КЖ и клинико-

функциональными параметрами составил 0,82-0,88, а коэффициент детерминации ( $R^2$ ) для разных доменов имел значения в интервале 0,68-0,78 ( $p < 0,001$ ). Таким образом, от 68 до 78% характеристики КЖ больных ХОБЛ и его изменения определяется влиянием составляющих модель анализа независимых переменных.

Результаты анализа подтверждают наибольший вклад в снижение КЖ такого симптома как одышка. Вторым по значимости фактором, снижающим КЖ, является уровень бронхиальной реактивности, который в значительной степени детерминирует выраженность одышки у больных ХОБЛ (рисунок 6). Такие характеристики как длительность ХОБЛ и частота обострений так же оказывают

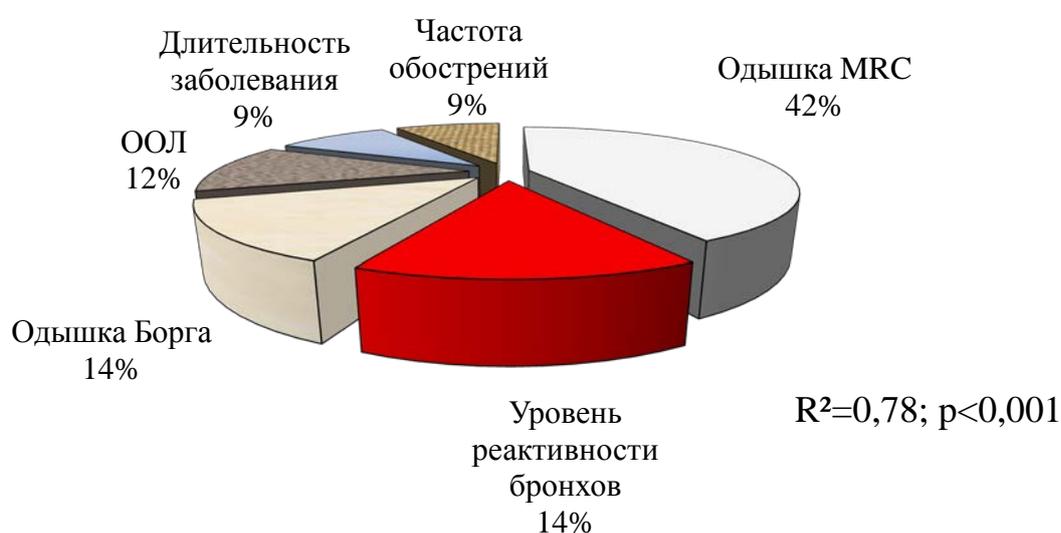


Рисунок 6 – Вклад клинично-функциональных параметров в формирование общего показателя качества жизни

существенный вклад в снижение КЖ больных.

Эти данные показывают, что главным фактором, определяющим КЖ больных ХОБЛ, является одышка, выраженность которой в значительной степени варьирует в зависимости от уровня бронхиальной реактивности. В связи с этим, БГР следует рассматривать не только в качестве предиктора тяжелой одышки, но и фактора, значительно ухудшающего КЖ больных ХОБЛ. Таким образом, снижение уровня БГР следует рассматривать как одну из важнейших целей терапии ХОБЛ, ориентированной на улучшение показателей КЖ больных ХОБЛ.

### 3.7. Влияние бронхолитической терапии на гиперреактивность бронхов

Основное место среди лекарственных средств, используемых для терапии стабильного течения ХОБЛ, занимают бронходилататоры. Важным критерием эффективности терапии заболевания является оценка не только бронхолитического действия препаратов, но и их бронхопротективного потенциала.

Для сравнительного анализа выраженности бронхопротективного эффекта БД оценивалась динамика ПД<sub>20</sub> после однократной ингаляции тиотропия у 15 пациентов и формотерола у 19 больных с исходной БГР. Уровень БГР (с учетом ПД<sub>20</sub>) проанализирован до назначения БД и через 60 минут после ингаляции 18 мкг тиотропия или 12 мкг формотерола. В исходном состоянии высокий уровень БГР определялся у 14 больных, средний у 13 и низкий у 7 из 34 обследованных. Показатели ПД<sub>20</sub> метахолина до БД были сопоставимы в обеих группах ( $p=0,29$ ). Уровень реактивности бронхов существенно снижался уже через 60 минут после первой дозы БД. Так, значения медианы ПД<sub>20</sub> увеличились в 4,4 раза ( $p=0,008$ ) после применения формотерола и в 7,5 раза ( $p=0,005$ ) после ингаляции тиотропия. Наряду с этим, количество отрицательных тестов в группе тиотропия отмечалось существенно чаще. В частности, через 60 минут после ингаляции бронходилататоров у 8 больных в группе тиотропия и у 4 пациентов в группе формотерола ( $p=0,055$ ) тест с метахолином становился отрицательным.

Таким образом, представленные результаты демонстрируют существенные различия динамики уровня БГР уже после однократной ингаляции разных классов БД. Более выраженный бронхопротективный эффект тиотропия по сравнению с формотеролом по результатам «острой» пробы подтверждает молекулярно-генетические особенности БГР при ХОБЛ.

С учетом определенного преимущества, на втором этапе у больных с БГР, получающих тиотропий, повторно оценивалась динамика БГР (ПД<sub>20</sub>). Важным обстоятельством, установленным в ходе исследования, является сохранность протективного эффекта тиотропия на протяжении всего лечебного периода. У абсолютного большинства больных (7 из 8 пациентов) с отрицательным тестом после

тиотропия в «острой» пробе, через 6 месяцев терапии так же не выявлено БГР (рисунок 7). Так, через 6 месяцев лечения у 9 из 15 человек (60%) метахоли-

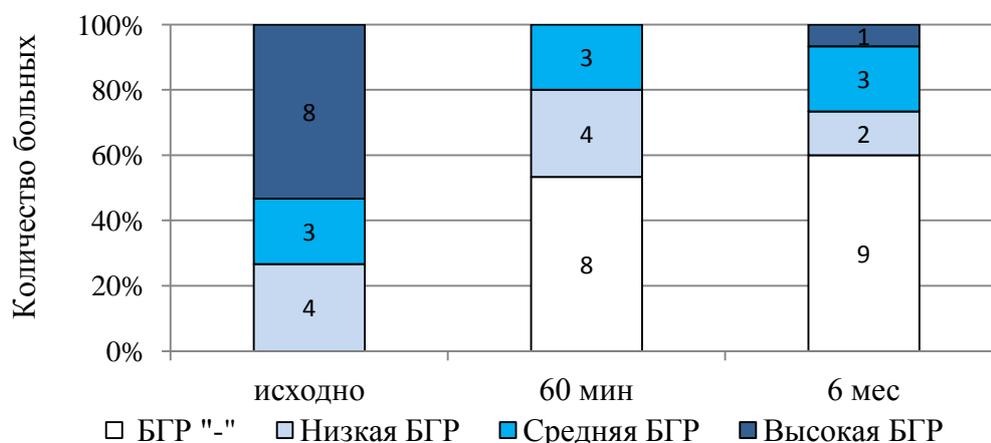


Рисунок 7 – Выраженность бронхопротективного действия в процессе

новый тест был отрицательным ( $PD_{20} > 0,471$  мг). У остальных пациентов лечения тиотропием сохранялось значительное снижение уровня БГР по сравнению с исходными показателями, о чем свидетельствует увеличение медианы  $PD_{20}$  в 1,7 раза. Таким образом, полученные результаты демонстрируют значительный протективный эффект длительно действующих бронходилататоров у больных ХОБЛ. При этом более выраженным фактором защиты обладает тиотропий, что, вероятнее всего, обусловлено большей экспрессией М-холинорецепторов в слизистой дыхательных путей у больных с БГР по сравнению с пациентами без нее.

### **3.8. Оценка эффективности 6-месячной терапии тиотропием у больных ХОБЛ в зависимости от уровня реактивности бронхов**

У 29 больных ХОБЛ средней степени тяжести проанализирована динамика клинично-функциональных показателей и параметров КЖ в зависимости от уровня реактивности бронхов на фоне 6-месячной терапии тиотропием.

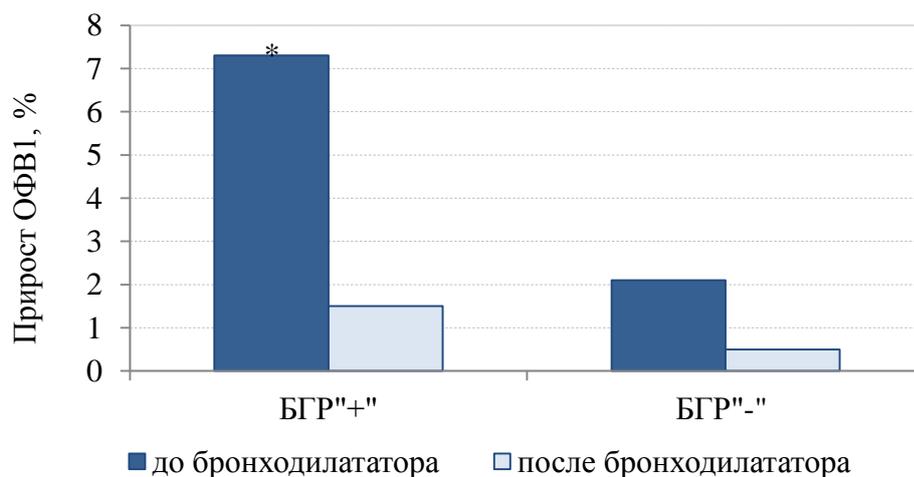
Оценка показателей клинично-функционального статуса и КЖ в процессе 6-месячного лечения показала существенную положительную динамику в обеих группах больных ХОБЛ. Вместе с тем, снижение уровня БГР у больных 1-й группы сопровождается более выраженным уменьшением одышки (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика выраженности симптомов ХОБЛ ( $M \pm SD$ )

Симптомы		Исходно	6 месяцев	p
Одышка, баллы	БГР «+»	$2,1 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,8$	<i>0,048</i>
	БГР «-»	$1,7 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,5$	<i>0,069</i>
Кашель днем, баллы	БГР «+»	$2,7 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,7$	<i>0,007</i>
	БГР «-»	$2,0 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,4$	<i>0,028</i>
Кашель ночью, баллы	БГР «+»	$0,9 \pm 0,8$	$0,3 \pm 0,7$	<i>0,027</i>
	БГР «-»	$0,4 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,8$	<i>0,753</i>

Взаимосвязь между степенью одышки (MRC) и уровнем БГР (ПД<sub>20</sub> метахолина) в процессе лечения подтверждается и корреляционным анализом ( $\rho = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналогичная закономерность просматривается и для кашля, особенно отчетливо выраженная при его ночном характере, когда у больных без БГР интенсивность его существенно не меняется, а при гиперреактивности бронхов значительно уменьшается ( $p < 0,05$ ). Отмеченной динамике симптомов соответствуют и изменения показателей бронхиальной обструкции. В частности, у больных ХОБЛ с БГР ОФВ<sub>1</sub> через 6 месяцев терапии тиотропием достоверно выше не только в сравнении с исходными параметрами, но и по сравнению показателями пациентов 2-й группы (рисунок 8). Так, прирост добронходилатационных значений ОФВ<sub>1</sub> к



\*  $p < 0,05$ , в сравнении с больными без БГР

Рисунок 8 – Динамика прироста ОФВ<sub>1</sub> до и после бронходилататора через 6 мес. лечения тиотропием у больных ХОБЛ в зависимости от БГР

6 месяцу лечения в среднем составил 240 мл у больных с БГР и только 72 мл у пациентов без БГР ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция прослеживается и при сравнении постбронходилатационных показателей.

Анализ частоты обострений ХОБЛ выявил достоверные различия между пациентами в зависимости от БГР (рисунок 9). Так, количество обострений в

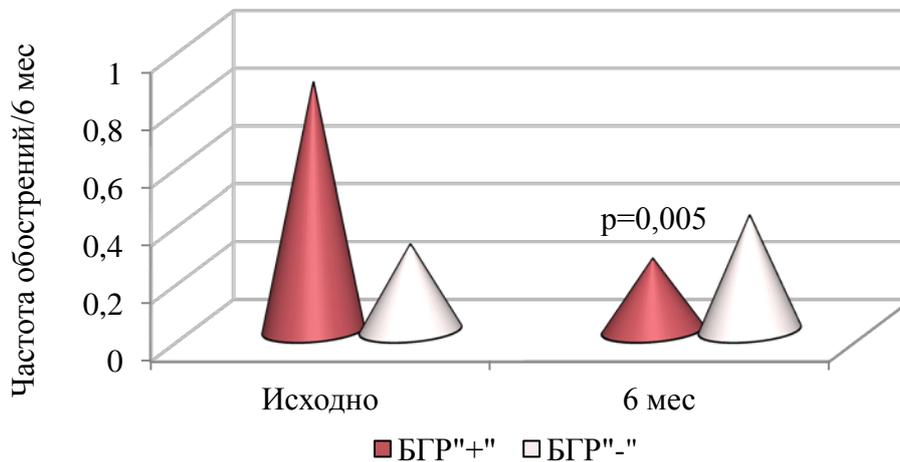


Рисунок 9 – Динамика частоты обострений в процессе 6-месячной терапии у больных ХОБЛ в зависимости от уровня реактивности бронхов

группе больных с БГР снизилось по сравнению с исходными показателями в 3,4 раза ( $p = 0,005$ ), тогда как во 2-й группе количество обострений не изменилось ( $p > 0,1$ ). Наличие взаимосвязи между уровнем БГР и частотой обострений подтверждается корреляционным анализом ( $\rho = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ), что еще раз демонстрирует негативное влияние БГР на течение ХОБЛ.

Концентрации биомаркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8) снижались на фоне лечения в обеих группах. Однако высокий уровень исходных показателей ИЛ-6 у пациентов с БГР характеризовался значительным его снижением к 6 месяцу терапии в среднем на 37,5% ( $p < 0,05$ ), у пациентов 2-й группы концентрация ИЛ-6 снизилась на 8,5%. Снижение концентрации ИЛ-8 в обеих группах больных не достигло уровня статистической значимости.

Наиболее заметные различия ответа на терапию тиотропием в сравниваемых группах были получены при оценке КЖ. Анализ этих параметров показал достоверное улучшение у больных с БГР к окончанию лечебного периода по

всем доменам вопросника в среднем на 14-20 баллов ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными значениями (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика показателей качества жизни ( $M \pm SD$ )

Домены (SGRQ)	Группы	Исходно	6 месяцев	p
Симптомы	БГР «+»	57,3 ± 23,9	37,4 ± 17,1	0,005
	БГР «-»	48,4 ± 24,6	33,4 ± 11,8	0,036
Активность	БГР «+»	48,6 ± 15,9	35,0 ± 16,9	0,002
	БГР «-»	40,2 ± 17,9	36,8 ± 15,6	0,575
Влияние	БГР «+»	33,3 ± 17,3	16,4 ± 14,1	0,008
	БГР «-»	25,4 ± 18,9	19,7 ± 11,5	0,327
Общий показатель	БГР «+»	42,0 ± 17,0	25,5 ± 14,2	0,001
	БГР «-»	32,7 ± 16,9	26,2 ± 11,6	0,399

Из представленных материалов видно, что эффективность терапевтического ответа в процессе 6-месячного лечения тиотропием значительно варьирует среди больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности. Снижение уровня гиперреактивности бронхов на фоне терапии ассоциировалось с большей положительной динамикой симптомов заболевания, функциональных показателей, и частоты обострений. И, наконец, КЖ – параметр, позволяющий интегрально оценить состояние больного и его терапевтическую динамику, также характеризовался высоко достоверными различиями в процессе лечения.

Таким образом, БГР ассоциируется не только с клиническими и функциональными особенностями ХОБЛ, характеризующимися более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, но и с особенностями терапевтического ответа, в частности на терапию тиотропием. Учитывая клинко-прогностическое значение БГР и механизмы ее формирования при ХОБЛ, антихолинергическая терапия, обладающая выраженным бронхотективным эффектом, рассматривается как патогенетически обоснованная, модифицирующая течение заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Гиперреактивность бронхов определяется более чем в половине случаев ХОБЛ (68%) и характеризуется гендерными различиями: у мужчин БГР выявляется в 65%, у женщин в 90%.

2. Наиболее значимыми факторами риска для формирования и повышения степени БГР у больных ХОБЛ являются женский пол, избыточный вес, в том числе ожирение и длительность заболевания. Табакокурение не является самостоятельным предиктором развития гиперреактивности бронхов. Однако интенсивное курение (более 35 пачка/лет) демонстрирует усиление БГР при ХОБЛ.
3. Уровень реактивности бронхов при ХОБЛ обусловлен генотипической гетерогенностью  $M_3$ -холинорецепторов. Так, экспрессия генов  $M_3$ -холинорецепторов в бронхиальном дереве у больных при наличии БГР достоверно выше по сравнению с аналогичными больными, но не имеющими повышенную реактивность дыхательных путей.
4. Сравнительная оценка системного и локального воспаления у больных с БГР и без нее свидетельствует об имеющейся взаимосвязи между интенсивностью воспаления и уровнем гиперреактивности. Это обстоятельство позволяет рассматривать БГР в качестве функционального индикатора интенсивности воспалительной реакции дыхательных путей и ее системных проявлений.
5. БГР модифицирует клиническое течение ХОБЛ. Так, у больных имеющих БГР, ХОБЛ развивается в более раннем возрасте, характеризуется большей выраженностью одышки и кашля, более частыми обострениями, меньшей толерантностью к физической нагрузке и худшими показателями качества жизни.
6. Бронхопротективный эффект тиотропия, регистрируемый в «острой» пробе, сохраняется при его ежедневном применении, по меньшей мере, в течение 6 месяцев.
7. Наличие БГР влияет на терапевтический ответ при многомесячном лечении антихолинэргическими препаратами. ХОБЛ у больных с повышенной реактивностью бронхов характеризуется большей эффективностью терапии в уменьшении одышки, частоты обострений заболевания, улучшении параметров функции внешнего дыхания и показателей качества жизни.
8. Наличие совокупности ряда признаков, ассоциированных с БГР, в частности генетическая гетерогенность  $M_3$ -холинорецепторов, клинико-функциональные особенности и особенности течения заболевания, а также различия в терапев-

тическом ответе позволяют рассматривать гиперреактивность бронхов в качестве самостоятельной фенотипической характеристики ХОБЛ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В случаях затруднения дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА рекомендуется в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия использовать обратимость такого параметра легочной гиперинфляции как остаточный объем легких (ООЛ). Снижение ООЛ до 120% и ниже от должных величин при его исходно повышенных значениях указывает на БА, тогда как сохранение этого параметра выше 120% характерно для ХОБЛ. Специфичность и чувствительность предлагаемого метода<sup>1</sup> составляет по нашим данным 95% и 93%, соответственно.
2. Предлагается использовать в клинической практике оценку неблагоприятного прогноза течения ХОБЛ на ранних стадиях заболевания<sup>2</sup>. Сочетание БГР с повышенным ООЛ (более 140% после бронхолитика) и частотой обострения 1 и более раз в год свидетельствует о неблагоприятном прогнозе – быстром прогрессировании заболевания, частых обострениях и тяжелых клинических проявлениях.
3. В качестве целевой группы для ранних реабилитационных мероприятий (антисмокинговые программы и лечебно-профилактические воздействия по снижению веса) при ХОБЛ должны рассматриваться пациенты с повышенной реактивностью бронхов, продолжающие курить и имеющие избыточную массу тела.
4. При фенотипе ХОБЛ с БГР препаратами выбора для длительной бронходилатирующей терапии являются антихолинергические средства, поскольку у них более выражен бронхопротективный эффект по сравнению с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами.
5. Для оценки эффективности бронходилатирующей терапии у больных ХОБЛ,

---

1) «Способ дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний легких», патент № 2341180 от 20.12.2008.

2) «Способ прогнозирования течения среднетяжелой хронической обструктивной болезни легких», патент № 2480153 от 27.04.2013.

обычно используемых таких показателей как выраженность одышки, параметры функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ООЛ и др.) может быть использована динамика гиперреактивности дыхательных путей.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ» / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, Б. А. Черняк, Я. Г. Алексеева, И. Н. Трофименко [и др.] // Пульмонология. – 2005. – №1. – С. 93–102.**
2. Trofimenko, I. N. The stage of severity, BODE-index and quality of life (QL) at COPD / I. N. Trofimenko, B. A. Chernyak // Abstracts 16-th ann. congr. ERS. – Munich, 2006. – E. 4669.
3. Трофименко, И. Н. Одышка и ее взаимосвязь с показателями бронхиальной обструкции и гиперинфляции у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. Н. Трофименко // Актуал. вопр. клинич. и эксперим. медицины. – Иркутск, 2006. – С. 255–258.
4. Черняк, Б. А. Взаимосвязь клиничко-функционального статуса и качества жизни у больных ХОБЛ / Б. А. Черняк, И. Н. Трофименко. – 16-й нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Санкт-Петербург. – 2006.
5. Трофименко, И. Н. Эффективность 6-месячной терапии тяжелой хронической обструктивной болезни легких тиотропия бромидом / И. Н. Трофименко, Н. В. Непомнящих, Б. А. Черняк // Сб. научно-практ. статей врачей терапевтического профиля ВСЖД. – Иркутск, 2007. – С. 66–69.
6. Trofimenko, I. N. The relationship of dyspnea and lung function at COPD / I. N. Trofimenko, B. A. Chernyak // Abstracts 17-th ann. congr. ERS. – Stockholm, 2007. – E. 4537.
7. Trofimenko, I. N. The reversibility of bronchial obstruction and hyperinflation at COPD / I. N. Trofimenko, B. A. Chernyak // Abstracts 17-th ann. congr. ERS. – Stockholm, 2007. – P. 3535.
8. Трофименко, И. Н. Взаимосвязь показателей бронхиальной обструкции и гиперинфляции при ХОБЛ / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Сб. трудов 17-го нац. конгр. по болезням органов дыхания. – 2007. – С. 625.
9. Трофименко, И. Н. Взаимосвязь клиничко-функционального статуса и качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Сиб. консилиум. – 2008. – №1 (64). – С. 48–52.
10. Трофименко, И. Н. BODE-индекс, степень тяжести и качество жизни при хронической обструктивной болезни легких / И. Н. Трофименко // Актуал. пробл. клинич. медицины. – Иркутск, 2008. – С. 251–253.
11. Трофименко, И. Н. Кашель. Учебное пособие / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк. – Иркутск: РИО ИГИУВа. – 2008. – 80 с.

12. Trofimenko, I. N. Influence smoking on the health-related quality of life in COPD patients III-IV stages / I. N. Trofimenko, V. A. Chernyak // Abstracts 18-th ann. congr. ERS. – Berlin, 2008. – P. 553.
13. Трофименко, И. Н. Влияние табакокурения на качество жизни больных ХОБЛ III-IV стадий / И. Н. Трофименко, В. А. Черняк // Сб. трудов 18-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 197.
14. Трофименко, И.Н. Бронхиальная гиперреактивность и ее взаимосвязь с респираторными симптомами и качеством жизни у больных ХОБЛ /И.Н. Трофименко, В.А. Черняк // Сб. трудов 18-го нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 197.
15. **Способ дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний легких: патент № 2341180 Рос. Федерация: МПК А 61В 5/00 / Черняк В. А., Трофименко И. Н.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ДПО ИГМАПО. – № 2007122014/14; заявл. 13.06.2007; опубл. 20.12.2008, Бюл. № 35.**
16. Трофименко, И. Н. Сравнительная характеристика показателей легочной гиперинфляции у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / И. Н. Трофименко, В. А. Черняк // Сб. трудов 19-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва, 2009. – С. 410–411.
17. Трофименко, И. Н. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у больных с сопутствующей кардиальной патологией / И. Н. Трофименко, В. А. Черняк // Сб. трудов 19-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва, 2009. – С. 409–410.
18. Trofimenko, I. N. Bronchial hyperresponsiveness in COPD / I. N. Trofimenko, V. A. Chernyak // Abstracts 19-th ann. congr. ERS. – Vienna, 2009. – P. 3440.
19. **Трофименко, И. Н. Показатели легочной гиперинфляции в дифференциальной диагностике хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / И. Н. Трофименко, В. А. Черняк // Сиб. мед. журн. (г. Иркутск). – 2009. – № 7. – С. 38–41.**
20. **Черняк, В. А. Одышка у больных ХОБЛ: взаимосвязь с функциональным статусом и качеством жизни в динамике терапии тиотропием бромидом / В. А. Черняк, И. Н. Трофименко // Сиб. мед. журн. (г. Иркутск). – 2010. – № 6. – С. 56–59.**
21. **Трофименко, И. Н. Сравнительная характеристика системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим необструктивным бронхитом / И. Н. Трофименко, Е. В. Батунова, В. А. Черняк // Сиб. мед. журн. (г. Иркутск). – 2010. – № 6. – 76–78.**
22. Трофименко, И. Н. Биомаркеры системного воспаления у больных ХОБЛ и хроническим необструктивным бронхитом / И. Н. Трофименко, В. А. Черняк, Е. В. Батунова // Сб. трудов 20-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва. 2010.
23. Trofimenko, I. N. Lung hyperinflation in COPD and asthma // I. N. Trofimenko, V. A. Chernyak // Abstracts 20-th ann. congr. ERS. – Barselona, 2010. – P. 533.
24. **Черняк, В. А. Клинико-функциональный статус, качество жизни и их динамика у больных ХОБЛ в процессе 6-месячной терапии тиотропием / В. А. Черняк, И. Н. Трофименко // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 60–64.**

25. Трофименко, И. Н. **Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезнью легких / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 49–53**
26. Черняк, Б. А. Качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких / Б. А. Черняк, И. Н. Трофименко // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под общ. ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 322–338.
27. Трофименко, И. Н. Сравнительная характеристика показателей бронхиальной гиперреактивности у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в среднем и пожилом возрасте / И. Н. Трофименко, А. Ф. Иванов, И. И. Воржева // Практическая гериатрия: материалы II конф. – Иркутск, 2011. – С. 48–49.
28. Трофименко, И. Н. Фенотипы ХОБЛ. Пособие для врачей / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк. – Иркутск: РИО ИГИУВа. – 2011. – 36 с.
29. Trofimenko, I. Bronchial hyperresponsiveness as phenotypic feature of COPD // I. Trofimenko, V. Chernyak // Abstracts 21-st ann. congr. ERS. – Amsterdam, 2011. – P. 651.
30. Trofimenko, I. Association of inflammation and bronchial hyperresponsiveness / I. Trofimenko, V. Chernyak // Abstracts 21-st ann. congr. ERS. – Amsterdam, 2011. – P. 829.
31. **Differential expression of the  $\beta$ 2-adrenoreceptor and M3-cholinireceptor genes in bronchial mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. A. Selivanova, E. S. Kulikov, O. V. Kozina, I. N. Trofimenko [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 108. – P. 39–43.**
32. Трофименко, И. Н. Сравнительная характеристика клинико-функциональных особенностей у больных ХОБЛ с бронхитическим и эмфизематозным фенотипами // И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Сиб. мед. журн. (г. Иркутск). – 2011. – № 6. – С. 59–63.
33. Трофименко И. Н. Влияние тиотропия бромида и формотерола на гиперреактивность бронхов при ХОБЛ / И. Н. Трофименко, Н. В. Непомнящих, Б. А. Черняк // Сб. трудов XXI Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С. 97.
34. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов ХОБЛ и БА / Л. М. Огородова, Б. А. Черняк, О. В. Козина, М. Б. Фрейдин, И. Н. Трофименко [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 5–11.
35. Черняк, Б. А. Влияние терапии тиотропием на бронхиальную гиперреактивность и клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ / Б. А. Черняк, И. Н. Трофименко // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 46–51.
36. Трофименко, И. Н. Взаимосвязь бронхиальной гиперреактивности и воспаления при хронической обструктивной болезни легких / И. Н. Трофименко, Е. В. Батунова, Б. А. Черняк // Сиб. мед. журн. (г. Иркутск). – 2012. – № 6. – С. 51–54.
37. Trofimenko, I. Influence of tiotropium bromide and formoterol on bronchial hyperresponsiveness in COPD // I. Trofimenko, V. Chernyak // Eur. Respir. J. – 2012; 40: Suppl. 56. – P. 3465.
38. Черняк, Б. А. Бронхопротективный эффект тиотропия при хронической обструктивной болезни легких / Б. А. Черняк, И. Н. Трофименко // Фарматека. – 2012. – № 15. – С. 75–80.

39. **Способ прогнозирования течения среднетяжелой хронической обструктивной болезни легких: Патент № 2480153 Рос. Федерация: МПК А 61В 5/08 / Черняк Б. А., Трофименко И. Н., Михалевич И. М.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ДПО ИГМАПО. – № 2012104799/14; заявл. 10.02.2012; опубл. 27.04.2013, Бюл. № 12.**
40. Трофименко, И. Н. Бронхиальная гиперреактивность как предиктор эффективности терапии ХОБЛ / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Сб. трудов XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва, 2012. – С. 362.
41. Трофименко, И. Н. Влияние клинико-функциональных особенностей на степень одышки при ХОБЛ / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Сб. трудов XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва, 2012. – С. 365–366.
42. Трофименко, И. Н. Воспаление и гиперреактивность бронхов у больных ХОБЛ / И. Н. Трофименко, Е. В. Батунова, Б. А. Черняк // Сб. трудов XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва, 2012. – С. 369–370.
43. Трофименко, И. Н. Влияние коморбидной патологии на тяжесть хронической обструктивной болезни легких / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Практическая гериатрия: материалы IV конф. – Иркутск, 2013. – С. 36–37.
44. **Трофименко, И. Н. Бронхиальная гиперреактивность и хроническая обструктивная болезнь легких / И. Н. Трофименко // Клиническая медицина. – 2013. – № 5. – С. 9–15.**
45. Черняк, Б. А. Динамика клинико-функциональных и лабораторных показателей местного и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких в процессе терапии тиотропием / Б. А. Черняк, И. Н. Трофименко // Материалы V Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. Под общ. ред. чл.-корр. РАМН В. П. Колосова. – Благовещенск, 2013. – С. 62–65.

### Список сокращений

- ADRB2 –  $\beta_2$ -adrenoreceptor gene (ген  $\beta_2$ -адренорецептора)
- CHRM3 –  $M_3$ -cholinoreceptor gene (ген  $M_3$ -холинорецептора)
- GAPDH – Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene (ген глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы)
- GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких)
- H1R – histamine H1 receptor (ген H1-рецептора гистамина)
- M – среднее значение
- Me – медиана
- MRC – Medical Research Council Dyspnea Scale (Шкала одышки Медицинского исследовательского совета)
- NOS – NO-синтаза
- OR – odds ratio (отношение шансов)
- R tot – сопротивление дыхательных путей
- SD – standart deviation (стандартное отклонение)
- SGRQ – St George's Respiratory Questionnaire (Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия)
- БА – бронхиальная астма
- БГР – бронхиальная гиперреактивность

БД – бронходилататор  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
ИК – индекс курения  
ИЛ – интерлейкин  
ИМ – индуцированная мокрота  
ИМТ – индекс массы тела  
КО – коэффициент обратимости  
КЖ – качество жизни  
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота  
ОЕЛ – общая емкость легких  
ООЛ – остаточный объем легких  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду  
ПД<sub>20</sub> – провокационная доза метахолина, снижающая ОФВ<sub>1</sub> на 20% и более от исходного значения  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест