

70. Reinikainen M., Oksanen T., Leppanen P., Torppa T., Niskanen M., Kurolo J. Mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients has decreased in the era of therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56: 110—5.
71. Sydenham E., Roberts I., Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; CD001048.
72. Urbano L.A., Oddo M. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12: 580—91.
73. Tissier R., Cohen M.V., Downey J.M. Does mild hypothermia protect against reperfusion injury? the debate continues. *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106: 691—5.
74. Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A., Tyson J.E., McDonald S.A., Donovan E.F. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1574—84.

Поступила 24.03.14
Received 24.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.24-007.272-036.12-07

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С.

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394000 Воронеж

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) приводит к значительному социальному и экономическому ущербу. Воспаление дыхательных путей является основным компонентом патогенеза ХОБЛ, который присутствует на ранних этапах заболевания и сохраняется в течение многих лет после прекращения действия провоцирующих факторов. На протяжении последних лет наблюдается растущий интерес к биомаркерам воспаления при различных заболеваниях, в том числе и при ХОБЛ. Биомаркеры, которые изучали у пациентов с ХОБЛ, связаны с патофизиологией заболевания и воспалительным процессом в легких. Тем не менее была показана значимость только некоторых из них. Цель настоящего обзора — обобщить имеющиеся в настоящее время данные о системных биомаркерах воспаления при ХОБЛ, их возможной роли в оценке активности, тяжести заболевания и определении фенотипа ХОБЛ. Большинство системных биомаркеров не являются специфическими для ХОБЛ. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, наиболее часто сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливает определенные трудности в оценке значения системных биомаркеров. Несмотря на это, результаты исследований с участием большого количества больных ХОБЛ позволили получить информацию о роли доступных на сегодняшний день биомаркеров в определении активности заболевания, а также фенотипа ХОБЛ с системным воспалением. Включение биомаркеров в протоколы обследования больных ХОБЛ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; биомаркеры; системное воспаление.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF SYSTEMIC INFLAMMATION BIOMARKERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V., Drobysheva E.S.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a cause of appreciable social and economic losses. Airway inflammation is the main factor at the early stages of COPD pathogenesis and persists for many years after cessation of the action of provoking factors. In the last years, researchers have shown much interest in biomarkers associated with various diseases including COPD. Biomarkers of COPD are related to pathophysiology of the disease and inflammatory processes in the lungs. This review is designed to summarize the currently available data on systemic COPD biomarkers, their use for the assessment of activity of the disease and the possible role in the formation of COPD phenotype. Most systemic biomarkers are not specific for COPD. Moreover, evaluation of their significance encounters difficulties due to the presence of concomitant pathologies, in the first place cardiovascular diseases. Nevertheless, studies involving a large number of patients with COPD provided information about the role of biomarkers in the activity of COPD and formation of its phenotype with systemic inflammation. The introduction of biomarkers in protocols of examination of COPD patients needs further substantiation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; biomarkers; systemic inflammation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее частых причин инвалидизации и смерти и приводит к значительному социальному и экономическому ущербу [1—4]. В последние годы наблюдается рост распространенности заболевания, а по прогнозам ущерб от ХОБЛ будет увеличиваться, что главным образом связано с неблагоприятной экологической ситуацией, продолжающимся воздействием факторов риска [1, 5, 6]. Несмотря на то что диагностика ХОБЛ, выбор терапии, оценка ее эффективности основываются прежде всего

на степени ограничения скорости воздушного потока, в настоящее время признано, что объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) не позволяет в полной мере отразить сложные взаимоотношения имеющих при ХОБЛ патологических процессов на клиническом, клеточном и молекулярном уровнях [1, 7, 8]. Воспаление дыхательных путей является основным компонентом патогенеза ХОБЛ, который присутствует на ранних этапах заболевания и сохраняется в течение многих лет после прекращения действия провоцирующих факторов, а персистирующее системное воспа-

ление может быть обусловлено сопутствующими заболеваниями [9, 10].

На протяжении последних нескольких лет наблюдается растущий интерес к биомаркерам при ХОБЛ. Идеальный биомаркер должен быть специфичным для патологии легких, воспроизводимым, легкооцениваемым у большого количества пациентов, а значение его доказано в контролируемых исследованиях, включавших большое количество больных [11, 12]. Биомаркеры, которые изучали у пациентов с ХОБЛ, связаны с патофизиологией заболевания и воспалительным процессом в легких. Тем не менее была показана значимость только некоторых из них, и до сих пор отмечается недостаток информации об их воспроизводимости и связи с прогрессированием заболевания, его тяжестью [13].

Материалом для оценки биомаркеров у больных ХОБЛ могут быть различные биологические ткани и жидкости, в том числе кровь, моча, биоптаты слизистой оболочки бронхов, мокрота, а также выдыхаемый воздух [14]. Использование биомаркеров, полученных при проведении бронхоскопии, с последующим анализом биоптатов и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, ограничено из-за инвазивности процедуры. Биомаркеры в выдыхаемом воздухе могут быть недостаточно чувствительными и специфичными [12, 13]. По сравнению с биомаркерами, обнаруживаемыми в другом материале, биомаркеры, выявляемые в крови, привлекательны тем, что забор материала прост, а методы оценки стандартизованы [11]. Неоднородность ХОБЛ, характеризующаяся наличием нескольких фенотипов, каждый из которых является результатом разных, хотя и взаимосвязанных механизмов, представляет собой препятствие для определения единственного биомаркера при этом заболевании [15].

Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся в настоящее время данных о системных биомаркерах при ХОБЛ, их возможной роли в оценке активности и тяжести заболевания и в определении фенотипа ХОБЛ.

Степень тяжесть любого заболевания, в том числе ХОБЛ, определяется в основном степенью функциональных нарушений пораженного органа [8]. Основным показателем степени тяжести ХОБЛ в действующих рекомендациях является $ОФВ_1$ [1], однако $ОФВ_1$ только умеренно коррелирует с симптомами заболевания и качеством жизни больных ХОБЛ [16]. Кроме того, важно различать понятия «степень тяжести» и «активность» заболевания. Активность определяется уровнем активации патофизиологических процессов, которые лежат в основе прогрессирования болезни [17]. Отражением высокой активности ХОБЛ является наличие повторяющихся обострений заболевания, которые могут наблюдаться у пациентов с разными значениями $ОФВ_1$ [18]. В попытке оценить как тяжесть, так и активность заболевания биомаркеры изучались в ряде исследований.

Одним из наиболее изученных биомаркеров плазмы крови является С-реактивный белок (СРБ). Методика оценки СРБ доступна, а его уровень повышается при

ХОБЛ независимо от других факторов, в частности статуса курения и наличия сопутствующих заболеваний [13, 14]. Метаанализ пяти ранее проведенных исследований показал, что у пациентов с ХОБЛ наблюдался более высокий уровень СРБ, чем в группе контроля (стандартизованная разность средних значений уровня СРБ в группе больных ХОБЛ и контрольной группе составила 0,53 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,34—0,72]) [17]. В одном из исследований показано, что у пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей вероятность повышения уровня СРБ в 2,18 (95% ДИ 1,46—3,27) раза выше, чем у больных без таковой [11]. Кроме того, при повышении уровня СРБ у больных с умеренной и тяжелой обструкцией дыхательных путей суммарный индекс по шкале оценки риска развития инфаркта миокарда (Cardiac Infarction Injury Score) был соответственно в 2,68 и 5,88 раза выше, чем у обследованных без бронхиальной обструкции и с низким уровнем СРБ, что подтверждает возможность прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ [11]. По результатам недавно проводимых исследований предложено использовать этот высокочувствительный показатель в качестве раннего маркера системного воспаления, поскольку повышение уровня СРБ наблюдалось у больных даже на начальной стадии ХОБЛ [19].

Также изучена связь другого острофазового показателя — уровня фибриногена со скоростью уменьшения $ОФВ_1$. У больных ХОБЛ с более высоким уровнем фибриногена в плазме крови наблюдалось более быстрое уменьшение $ОФВ_1$ (на 0,98% в год) независимо от первоначального значения этого показателя, а также от статуса курения и пола [16]. Кроме того, результаты исследования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) также подтвердили обратную корреляционную связь между уровнем фибриногена и $ОФВ_1$ (повышение на одно стандартное отклонение показателя фибриногена соответствовало уменьшению $ОФВ_1$ на $93 \pm 10,6$ мл; $p < 0,001$), однако длительное наблюдение не показало дальнейшего снижения этого спирометрического показателя ($1 \pm 2,1$ мл в год; $p = 0,63$) [20].

Метаанализ четырех исследований показал, что у больных ХОБЛ наблюдается повышение уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α) (стандартизованная разность средних 0,59 (95% ДИ 0,29—0,89) или 2,64 пг/мл (95% ДИ 20,44—5,72) [13]. В одном из предшествующих исследований выявлена связь уровня ФНО α с наличием и выраженностью кахексии у больных ХОБЛ [19]. В исследовании ECLIPSE повышенный уровень ФНО α определялся только у 10 % больных ХОБЛ; при этом он был ниже у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без признаков бронхиальной обструкции: 2,35 (95% ДИ 2,35—7,80) и 2,35 (95% ДИ 2,35—40,70) пг/мл соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствует о невысокой значимости показателя ФНО α в качестве биомаркера при ХОБЛ [20, 21]. Тем не менее недавнее исследование, в котором приняли участие более 400 больных ХОБЛ, показало, что повышенный уровень ФНО α ассоциировался с ускоренным снижением индекса бесжировой массы

тела, но только у пациентов, у которых изначально имелись признаки кахексии [22]. В исследовании ECLIPSE у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля вне зависимости от статуса курения выявлено повышение и некоторых других биомаркеров системного воспаления: интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, миелопероксидазы и матриксной металлопротеиназы-8, но их клиническое значение еще предстоит установить [20].

Сурфактантный белок D (СБ-D) продуцируется исключительно пневмоцитами типа II и нереснитчатыми клетками бронхиол, имеет отношение к гомеостазу сурфактанта и таким образом может быть специфичным в отношении заболеваний легких [23]. В исследовании ECLIPSE показано, что уровень СБ-D в сыворотке крови был значительно выше у больных ХОБЛ, чем у курильщиков без признаков обструкции дыхательных путей (121,1 и 114,3 нг/мл соответственно; $p = 0,021$) и некурящих (82,2 нг/мл; $p < 0,001$), однако этот показатель не ассоциирован с тяжестью ХОБЛ [23].

Белок, секретируемый клетками Клара, расположен преимущественно в респираторных бронхиолах, а также столбчатыми клетками крупных и мелких дыхательных путей, также может рассматриваться в качестве биомаркера дисфункции эпителия легких. В исследовании ECLIPSE уровень этого белка в сыворотке крови у больных ХОБЛ был ниже, чем у курильщиков без признаков обструкции дыхательных путей (4,9 и 5,6 нг/мл соответственно; $p = 0,001$) [20].

Десмозин и изодесмозин являются сшивающими структурами в волокнах эластина, обнаруживаются в мокроте, крови и моче и могут служить биомаркерами деградации эластина [24]. Показано, что уровень десмозинов в моче и плазме крови коррелировал с рядом параметров функции легких у больных ХОБЛ [24]: обнаружена значимая связь между концентрацией десмозина в моче и ОФВ₁, форсированной жизненной емкостью легких, остаточным объемом легких, отношением остаточного объема к общей емкости легких, в то время как уровень десмозина в плазме крови достоверно коррелировал только с ОФВ₁ ($p < 0,05$). Интересно, что эта связь была более заметной у больных ХОБЛ [24]. В другом исследовании уровень десмозина в крови оказался повышенным у 40% больных ХОБЛ вне зависимости от наличия обострения заболевания; наблюдалась также прямая корреляция этого показателя с возрастом больных ($r = 0,54$, $p < 0,001$ для ХОБЛ стабильного течения и $r = 0,48$, $p < 0,001$ для ХОБЛ в стадии обострения) [25].

В литературе встречаются результаты исследований и других биомаркеров у больных ХОБЛ, в том числе нейтрофильного липокалина [26], гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина), показателей окислительного стресса [27], ИЛ-2 [28], ИЛ-6 [21], остеопротегерина [29]. Для того чтобы установить, какие из доступных в настоящее время биомаркеров можно использовать в качестве индикаторов активности ХОБЛ, требуются дальнейшие исследования. Перечень системных биомаркеров, клинически значимых в отношении активности заболевания, представлен в таблице.

Понятие «фенотип» подразумевает любые структурные и функциональные характеристики организма, определяемые его генотипом и действием факторов окружающей среды. Выделение клинических фенотипов преследует цель разделить пациентов на подгруппы с разным прогнозом заболевания и соответственно обеспечить оптимальный выбор терапии [15]. Тот факт, что ХОБЛ является заболеванием с системными проявлениями, свидетельствует о том, что выявление конкретных клинических фенотипов является одним из ключевых моментов в разработке новых, более эффективных методов лечения [7, 15]. Следовательно, идентификация биомаркеров, характеризующих различные клинические фенотипы, может иметь важное значение в клинической практике.

Основные различия клинических характеристик ХОБЛ обнаружены у больных обоего пола. По результатам исследования TORCH авторы сообщили о гендерных различиях показателей выраженности одышки, качества жизни и частоты обострений у больных ХОБЛ [30]. В этом исследовании у женщин наблюдались более высокий уровень ОФВ₁ (47% против 44% от должного), более выраженная одышка и худшее качество жизни [30]. Частота обострений ХОБЛ у женщин была на 25% выше, чем у мужчин; в течение 3-летнего периода наблюдения умерли 15,3% мужчин и 11,3% женщин, хотя эти различия не были статистически значимыми [30]. В другом исследовании показано, что не существует каких-либо гендерных различий уровня биомаркеров плазмы у курильщиков, не страдающих ХОБЛ, в то время как у больных ХОБЛ с одной и той же степенью обструкции дыхательных путей у женщин и мужчин наблюдались существенные различия уровня ИЛ-6 (6,26 пг/мл против 8,0 пг/мл; $p = 0,03$), ИЛ-16 (390 против 321 пг/мл; $p = 0,009$) [31].

Наличие эмфиземы при ХОБЛ ассоциируется с более выраженным нарушением функции легких, повышением уровня биомаркеров воспаления дыхательных путей и, возможно, с более выраженными системными проявлениями [27]. В перекрестном исследовании, в котором

Биомаркеры, отражающие активность ХОБЛ

Биомаркер	Клиническое значение
СРБ	Повышенный уровень при ХОБЛ [17]; отражает повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [11]
Фибриноген	Повышенный уровень связан с более быстрым уменьшением ОФВ ₁ [16, 20]
ФНО α	У больных ХОБЛ уровень ниже, чем у курящих без ХОБЛ [20, 21], повышенный уровень ассоциируется с ускоренным уменьшением безжировой массы тела у пациентов с кахексией [22]
СБ-D	Повышенный уровень при ХОБЛ; не связан с тяжестью заболевания [23]
Белок, секретируемый клетками Клара	Сниженный уровень при ХОБЛ; слабо коррелирует с тяжестью заболевания у бывших курильщиков [20]
Десмозины	Повышенный уровень при ХОБЛ; значимо коррелирует с ОФВ ₁ [24]

приняли участие мужчины с ХОБЛ стабильного течения, у пациентов с эмфиземой, подтвержденной с помощью компьютерной томографии, наблюдали более высокий уровень фибриногена в плазме крови по сравнению с показателями у пациентов без эмфиземы: 503 (95% ДИ 430—567) и 406 (95% ДИ 350—461) мг/дл соответственно ($p = 0,006$) [27]. Эти результаты доказывают различия выраженности системного воспаления у пациентов с эмфиземой, что может быть клинически значимым в плане выбора лекарственной терапии у больных ХОБЛ.

Высокий уровень физической активности у больных ХОБЛ ассоциирован с меньшей частотой госпитализации и смерти [32]. В исследовании RASCORD у 342 больных ХОБЛ стабильного течения оценивались биомаркеры сыворотки крови (СРБ, фибриноген, ФНО α и ИЛ-6); показано, что физическая активность снижает риск повышения уровня ФНО α и СРБ [32]. В рамках этого исследования были выделены 3 подгруппы больных ХОБЛ: подгруппа 1 характеризовалась выраженным ограничением скорости воздушного потока (ОФВ₁ 38% от должного и менее) и большей выраженностью респираторных проявлений ХОБЛ; подгруппа 2 — менее выраженным ограничением скорости воздушного потока (ОФВ₁ 39—63 % от должного), подгруппа 3 — сочетанием умеренного ограничения скорости воздушного потока (ОФВ₁ 58% от должного) с выраженным ожирением, сердечно-сосудистыми расстройствами, сахарным диабетом и признаками системного воспаления [33]. За 4 года наблюдения в подгруппе 1 по сравнению с двумя другими подгруппами отмечались более высокая частота госпитализации по поводу ХОБЛ ($p < 0,001$) и общая смертность ($p = 0,018$), в то время как подгруппа 3 характеризовалась более высокой частотой госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,014$) [33]. Результаты этого исследования свидетельствуют, что фенотип ХОБЛ с системным воспалением, соответствующий упомянутой выше подгруппе 3, характеризуется повышенным риском ухудшения течения сердечно-сосудистого заболевания, но не ХОБЛ. Поскольку физическая активность у больных ХОБЛ является модифицируемым фактором, ее влияние на биомаркеры может быть предметом дальнейших исследований.

Сведения об авторах:

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Кафедра факультетской терапии

Будневский Андрей Валериевич (Budnevskiy A.V.) — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Овсянников Евгений Сергеевич (Ovsyannikov E.S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры; e-mail: ovses@yandex.ru

Дробышева Елена Сергеевна (Drobysheva E.S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры.

Кафедра общественного здоровья, экономики и управления в здравоохранении ФПРКЗ

Чернов Алексей Викторович (Chernov A.V.) — канд. мед. наук, доцент кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.):* Пер. с англ. под ред. Белевского А.С. М.: Российское респираторное общество; 2012.
2. Будневский А.В., Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т., Пашкова О.В., Лукашев В.О. Возможности комбинированной терапии при тяжелой хронической обструктивной болезни легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2010; 4: 34—8.
3. Волкорезов И.А., Будневский А.В., Прозорова Г.Г. Системный анализ клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных с остеопорозом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010; 1: 29—31.
4. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Яковлев В.Н., Земсков А.М., Бисюк Ю.В. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* 2012; 2: 464—68.

В исследовании ECLIPSE показано, что содержание лейкоцитов и уровень СРБ, ИЛ-6 и фибриногена были значительно выше у больных ХОБЛ, чем у курильщиков с нормальной функцией легких и некурящих, в то время как показатели ИЛ-8 и ФНО α были выше у курильщиков без ХОБЛ [21]. Тем не менее не отмечено различий уровней системных биомаркеров в зависимости от стадии заболевания, что указывает на то, что системное воспаление при ХОБЛ не развивается параллельно с прогрессированием тяжести заболевания [21]. В этом исследовании у 16% пациентов признаки системного воспаления имелись в течение всего времени наблюдения, а у 30% больных через год наблюдения они отсутствовали. И хотя в обеих группах изменения со стороны легких были сходны, у пациентов с признаками стойкого воспаления отмечалось значительное повышение смертности от всех причин и частоты обострений ХОБЛ ($p < 0,001$) [21]. Из этого можно сделать важное заключение, что оценка упомянутых биомаркеров системного воспаления может помочь в выявлении фенотипа ХОБЛ с признаками системного воспаления, характеризующегося худшим прогнозом в отношении как общей смертности, так и риска развития обострений ХОБЛ. Это в свою очередь может определять модифицированный подход к тактике ведения и лечения таких больных.

Таким образом, принимая во внимание результаты проведенных за последнее время исследований, важно учитывать, что большинство системных биомаркеров не являются специфическими для ХОБЛ. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, наиболее часто — сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой определенные трудности в оценке значения системных биомаркеров. Несмотря на это, результаты исследований с участием большого количества больных ХОБЛ позволили получить информацию о роли доступных на сегодняшний день биомаркеров в определении активности заболевания, а также фенотипа ХОБЛ с системным воспалением. Включение биомаркеров в протоколы обследования больных ХОБЛ требует дальнейшего изучения. Результаты этих исследований, возможно, будут способствовать улучшению ранней диагностики ХОБЛ, повышению эффективности лечения заболевания, снижению частоты госпитализации и смертности.

5. Пашкова О.В., Разворотнев А.В., Будневский А.В., Лукашев В.О. Модель клинического течения хронической обструктивной болезни легких. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2010; 1: 209—13.
6. Прозорова Г.Г., Будневский А.В., Волкорезов И.А., Пашкова О.В. Системный подход к оценке особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных остеопорозом. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2010; 2: 321—6.
7. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
8. Agusti A., Sobradillo P., Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1129—37.
9. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2445—54.
10. Agusti A., Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012; 9: 43—6.
11. Sin D.D., Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 543—5.
12. Cazzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23: 493—500.
13. Rosenberg S.R., Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl. Res.* 2012; 159: 228—37.
14. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8: 350—5.
15. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598—604.
16. Papaioannou A.I., Loukides S., Gourgoulis K.I. Global assessment of the COPD patient: time to look beyond FEV1. *Respir. Med.* 2009; 103: 650—60.
17. Vestbo J., Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker (s) for disease activity needed—urgently. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 863—64.
18. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A.. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128—38.
19. Piehl-Aulin K., Jones I., Lindvall B. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2009; 78: 191—6.
20. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2011; 12: 146.
21. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7: 483.
22. Eagan T.M., Gabazza E.C. TNF-alpha is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir. Res.* 2012; 13: 48.
23. Lomas D.A., Silverman E.K., Edwards L.D. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 95—102.
24. Lindberg C.A., Engstrom G., de Verdier M.G. Total desmosines in plasma and urine correlate with lung function. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 839—45.
25. Huang J.T., Chaudhuri R. Clinical validity of plasma and urinary desmosine as biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67: 502—8.
26. Eagan T.M., Damas J.K., Ueland T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest.* 2010; 138: 888—95.
27. Papaioannou A.I., Mazioti A., Kiroopoulos T. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir. Med.* 2010; 104: 275—82.
28. D'Armiento J.M., Scharf S.M., Roth M.D. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir. Res.* 2009; 10: 113.
29. Eagan T.M., Aukrust P., Ueland T. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1027—33.
30. Celli B., Vestbo J., Jenkins C.R. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 317—22.
31. de Torres J.P., Casanova C. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. *PLoS One.* 2011; 6: 21.
32. Garcia-Aymerich J., Serra I., Gomez F.P. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest.* 2009; 136: 62—70.
33. Garcia-Aymerich J., Gomez F.P., Benet M. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax.* 2011; 66: 430—7.

REFERENCES

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (revised 2011): Transl. с англ. под ред. Белевского А.С. (Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.): Per. s angl. pod red. Belevskogo A.S.). Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. (in Russian)
2. Budnevskiy A.V., Prozorova G.G., Burlachuk V.T., Pashkova O.V., Lukashev V.O. The possibility of combination therapy of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2010; 4: 34—8. (in Russian)
3. Volkorezov I.A., Budnevskiy A.V., Prozorova G.G. System analysis of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with osteoporosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2010; 1: 29—31. (in Russian)
4. Budnevskiy A.V., Tribuntseva L.V., Yakovlev V.N., Zemskov A.M., Bisyuk Yu.V. Optimization of outpatient care for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh.* 2012; 2: 464—8. (in Russian)
5. Pashkova O.V., Razvorotnev A.V., Budnevskiy A.V., Lukashev V.O. Model of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh.* 2010; 1: 209—13. (in Russian)
6. Prozorova G.G., Budnevskiy A.V., Volkorezov I.A., Pashkova O.V. Systematic approach to the assessment of the clinical features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with osteoporosis. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh.* 2010; 2: 321—6. (in Russian)
7. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
8. Agusti A., Sobradillo P., Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1129—37.
9. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2445—54.
10. Agusti A., Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012; 9: 43—6.
11. Sin D.D., Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 543—5.
12. Cazzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23: 493—500.
13. Rosenberg S.R., Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl. Res.* 2012; 159: 228—37.
14. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8: 350—5.
15. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598—604.
16. Papaioannou A.I., Loukides S., Gourgoulis K.I. Global assessment of the COPD patient: time to look beyond FEV1. *Respir. Med.* 2009; 103: 650—60.
17. Vestbo J., Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker (s) for disease activity needed—urgently. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 863—64.
18. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A.. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128—38.
19. Piehl-Aulin K., Jones I., Lindvall B. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2009; 78: 191—6.
20. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2011; 12: 146.
21. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7: 483.
22. Eagan T.M., Gabazza E.C. TNF-alpha is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir. Res.* 2012; 13: 48.
23. Lomas D.A., Silverman E.K., Edwards L.D. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of

- COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 95—102.
24. Lindberg C.A., Engstrom G., de Verdier M.G. Total desmosines in plasma and urine correlate with lung function. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 839—45.
 25. Huang J.T., Chaudhuri R. Clinical validity of plasma and urinary desmosine as biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67: 502—8.
 26. Eagan T.M., Damas J.K., Ueland T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest.* 2010; 138: 888—95.
 27. Papaioannou A.I., Mazioti A., Kiroopoulos T. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir. Med.* 2010; 104: 275—82.
 28. D'Armiesto J.M., Scharf S.M., Roth M.D. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir. Res.* 2009; 10: 113.
 29. Eagan T.M., Aukrust P., Ueland T. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1027—33.
 30. Celli B., Vestbo J., Jenkins C.R. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 317—22.
 31. de Torres J.P., Casanova C. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. *PLoS One.* 2011; 6: 21.
 32. Garcia-Aymerich J., Serra I., Gomez F.P. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest.* 2009; 136: 62—70.
 33. Garcia-Aymerich J., Gomez F.P., Benet M. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax.* 2011; 66: 430—7.

Поступила 12.04.14
Received 12.04.14

© ЛУЗИНА Е.В., 2014

УДК 616.33/.34-002.44-02:615.276]-08

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ВЫЗВАННЫХ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лузина Е.В.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672090 Чита

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) представляет собой сложную задачу. При достижении хорошего противовоспалительного эффекта повышается риск развития гастроинтестинальных осложнений, которые наблюдаются в 10—50% случаев. Риск повышается с возрастом (старше 60—70 лет), при наличии язвенной болезни в анамнезе, при сопутствующем приеме ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов, глюкокортикоидов. С целью профилактики опасных желудочно-кишечных осложнений доказана эффективность длительной антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы. Риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки существенно снижается при использовании селективных ингибиторов циклооксигеназы типа 2, в частности коксибов, но при этом значительно повышается риск развития тромботических сердечно-сосудистых осложнений. В статье представлены рекомендации по использованию НПВП у больных с высоким риском развития опасных желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых событий. Препаратом выбора среди НПВП признан нимоксен в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Приведены результаты исследований эффективности и безопасности фиксированной комбинации нимоксена с эзомепразолом.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; гастропатии, сердечно-сосудистый риск; ингибиторы протонной помпы.

TREATMENT AND PREVENTION OF EROSIIVE AND ULCERATIVE LESIONS IN THE STOMACH AND DUODENUM CAUSED BY INTAKE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Luzina E.V.

Chelyabinsk State Medical Academy, Russia

Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a difficult task. Good anti-inflammatory effect increases the risk of gastrointestinal complications with a frequency of 10-50%. The risk further increases with age (above 60-70 yr), the history of ulcer disease concomitant intake of acetylsalicylic acid, anticoagulants, and glucocorticosteroids. Long-term antisecretory therapy with proton pump inhibitors, e.g. esomeprazole, was shown to be an effective prophylactic tool. This drug maintains the intragastric pH value above 4 for 15 hr on the average. The risk of erosive and ulcerative lesions in the stomach and duodenum significantly decreases by selective cyclooxygenase-2 inhibitors, e.g. coxibs, that however increase the risk of thrombotic cardiovascular complications. The author proposes recommendations on the use of NSAIDs in the patients at risk of serious gastrointestinal and cardiovascular pathology. Naproxen in combination with proton pump inhibitors is the drug of choice among NSAIDs. Vimovo is a fixed combination of naproxen and esomeprazole. Results of comparative studies on the efficacy of vimovo and celecoxib are presented along with the data on the safety of this combination compared with that of naproxen monotherapy.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs; gastropathies; cardiovascular risk, proton pump inhibitors.

Начиная лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), мы стремимся достичь двух целей: получить максимальный эффект от действия препарата и минимизировать риск побочных эффектов.

На сегодняшний день в арсенале врача имеется огромное количество НПВП, которые различаются по

химическому строению, но оказывают одинаковое действие. Основными эффектами НПВП являются следующие [1].

- Противовоспалительное действие. НПВП способны уменьшать проявления воспаления любой этиологии, локализации и любого характера течения, угнетают процессы экссудации при остром воспалении, пони-