

37. Vasyuk Yu.A., Yushchuk E.N. et al. Variabel'nost' serdechnogo ritma v otsenke kliniko-funktsional'nogo sostoyaniya i prognoza pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2006; 2: 61—6. (in Russian)
38. Stepura O.B., Talaeva F.E. et al. Heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Rossiyskiy nefrologicheskiy zhurnal*. 2001; 2: 24—31. (in Russian)
39. Statsenko M.E., Sporova O.E. et al. Age-related features of morphological and functional parameters of heart rate variability, heart, kidney condition and quality of life in patients with chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2001; 3: 127—130. (in Russian)
40. Alieva A.M., Golukhova E.Z., Pinchuk T.V. Heart rate variability in patients with chronic heart failure. (literature review). *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2013; 6: 47—52. (in Russian)
41. Nolan J., Batin P.D., Andrews R. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. *Circulation*. 1998; 98: 1510—6.
42. Saul J.P., Berger R.D., Chen M.N. Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am. J. Physiol.* 1989; 256 (1): 153—61.

Поступила 09.04.14
Received 09.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.832.9.036

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Григорьев Е.В.¹, Шукевич Д.Л.¹, Плотников Г.П.¹, Тихонов Н.С.²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН;
²МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», 650002 Кемерово

Гипотермия занимает одно из ведущих мест в отношении защиты органов, прежде всего головного мозга. Описаны механизмы реализации защитных эффектов (модуляция метаболизма, профилактика повреждения гематоэнцефалического барьера, модуляция локального воспалительного ответа, нормализация синтеза оксида азота, блокада апоптоза) и технологии гипотермии. В основных клинических разделах достигнут наибольший прогресс с позиции эффективности и безопасности.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия; механизмы; клиническая реализация.

ТHERAPEUTIC HYPOTHERMIA: THE POTENTIAL AND PROSPECTS

Grigor'ev E.V.¹, Shukevich D.L.¹, Plotnikov G.P.¹, Tikhonov N.S.²

¹Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences; ²Kemerovo Cardiologic Dispensary, Kemerovo, Russia

Hypothermia is a most powerful tool for the protection of various organs especially brain. The review is focused on the mechanisms of protective action (modulation of metabolism and local inflammatory reaction, prevention of blood-brain barrier disorders, normalization of nitric oxide synthesis) and technology of therapeutic hypothermia. Main clinical situations in which the most effective and safe application of this technology was achieved are described.

Key words: therapeutic hypothermia; mechanisms; clinical implementation.

В течение последнего десятилетия гипотермия как наиболее перспективный метод защиты органов от гипоксии перешагнула порог лаборатории и стала активно внедряться в клиническую практику [1—5]. Исторически указанный метод защиты одним из первых был предложен как иностранными (А. Лабори), так и отечественными (Е.Н. Мешалкин, Е.Е. Литасова, А.И. Арутюнов) авторами. Во многих источниках литературы подчеркнута эффективность этого метода защиты головного мозга при постгипоксической энцефалопатии вследствие остановки сердца, гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных, остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), травме головного и спинного мозга [6—14]. Точные механизмы действия терапевтической гипотермии (ТГ) до сих пор остаются неясными. Вероятно, действие ТГ связано с прерыванием/модуляцией метаболических, молекулярных и клеточных цепочек повреждения, ведущих к гибели нейронов [15—19].

Цель обзора — резюмировать основные механизмы защитного действия ТГ и определить нишу клинического использования метода.

Механизмы защитного действия терапевтической гипотермии

Уменьшение потребления кислорода мозгом, защита метаболизма и уменьшение аккумуляции молочной кислоты. Важнейшим механизмом нейропротективного эффекта ТГ является уменьшение или задержка метаболических потребностей во время повреждения центральной нервной системы. Традиционно считают, что уменьшение потребления кислорода головным мозгом (CMRO₂) составляет 5% на каждый градус [20, 21]. В 2008 г. появилось сообщение, что использование мягкой ТГ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) обуславливало уменьшение потребности в энергии, составляющее 5,9% на каждый градус. Отмечена также прямая сильная корреляционная связь температуры тела и базального метаболизма. ТГ уменьшает потребность в энергии, что благоприятно влияет на запасы АТФ и процесс поддержания нормальных трансмембранных градиентов для ионов и нейротрансмиттеров. За счет лимитирования потребления кислорода и глюкозы головным мозгом ТГ обуславливает уменьшение риска энергетической недостаточности,

что дает не только лечебный, но и профилактический эффект [22—24].

В нормальных условиях мозговой кровотока составляет 50 мл на 100 г ткани в минуту. ТГ уменьшает его с 48 мл на 100 г ткани в минуту у нормотермичных животных до 21 и 11 мл на 100 г ткани в минуту при температуре 33 и 39°C соответственно. Эти показатели могут быть подтверждены параметрами позитронной эмиссионной томографии [25].

После повреждения головного мозга повышается показатель анаэробного лактата в силу различных причин неадекватного транспорта кислорода. За счет сохранения энергетических запасов ТГ предупреждает последовательное накопление лактата с развитием ацидоза. Более того, мягкая ТГ снижает темп накопления лактата в цереброспинальной жидкости и микродиализате головного мозга. Хотя гипотермия и не способна уменьшать накопление лактата и расход АТФ при длительной ишемии, при наличии кратковременной ишемии ТГ более эффективна в отношении темпа расхода митохондриальных фосфатов.

Механизм влияния умеренной ТГ на $CMRO_2$ до сих пор не выяснен. Последние исследования показывают, что анестезия в сочетании с ТГ безопасно снижает метаболизм, однако механизмы подобного снижения различаются. Анестетики, вызывающие снижение электрофизиологической активности головного мозга за счет уменьшения метаболических потребностей, не способны прервать нормальные метаболические пути; следовательно, они не способны вызвать полноценной церебральной протекции во время гипоксии. В другом исследовании изучено влияние умеренной ТГ на $CMRO_2$ и функции головного мозга при повышенном внутричерепном давлении (ВЧД) и одновременном снижении центрального пульсового давления [26]. Исследование показало, что умеренная ТГ улучшает кислородный баланс за счет уменьшения потребности головного мозга в энергии.

Если считать, что ТГ снижает уровень метаболизма головного мозга, негативное системное влияние (на другие органы) для ТГ нехарактерно.

Профилактика повреждения гематоэнцефалического барьера и коррекция отека головного мозга. Формирование отека головного мозга после периода повреждения является следствием повышенной проницаемости и нарушением функциональной и морфологической целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), включая белки плотных контактов, транспортные белки, базальную мембрану, эндотелиоциты, астроциты, перициты и нейроны. Модели ишемии головного мозга, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и внутричерепного кровоизлияния показывали, что ТГ от умеренной до глубокой защищает ГЭБ и предупреждает развитие отека головного мозга. Это может объяснить эффективность умеренной ТГ в отношении повышенного ВЧД при ЧМТ [24, 27—29].

ТГ предотвращает активацию протеаз, которые ответственны за деградацию внеклеточного матрикса, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП),

способные вызывать разрушение ГЭБ из-за участия в деградации матрикса. Умеренная ТГ предотвращает повреждение ГЭБ, снижает экспрессию ММП и подавляет активность ММП [30, 31]. ТГ также предотвращает развитие отека головного мозга за счет стабилизации водного баланса мозга. Аквапорины — семейство белков водных каналов, которые контролируют движение через мембрану клеточной стенки. Умеренная ТГ значительно снижает сверхэкспрессию аквапорина 4 и защищает ГЭБ, таким образом уменьшая выраженность отека головного мозга [32].

Эффекты воспалительных медиаторов. Воспаление — неотъемлемая часть защитного комплекса организма. Аутоагрессия, наблюдаемая при воспалении, может быть компонентом поражения органов и систем. После повреждения головного мозга наблюдается активация каскада про- и противовоспалительных цитокинов [33—35]. Наиболее значимыми провоспалительными цитокинами являются интерлейкин 1 β , фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкин 6. Уравновешивающими их противовоспалительными цитокинами являются трансформирующий фактор роста β и интерлейкин 10, однако соотносить наличие про- и противовоспалительных цитокинов и их повреждающее действие на головной мозг невозможно, и разрушающими (или защитными) свойствами могут обладать цитокины с разнонаправленным типом действия.

Например ФНО α , экспрессируемый в полосатом теле, обуславливает эффекты нейродегенерации, но если подобная экспрессия реализуется в гиппокампе, то имеет место защитный эффект. Есть предположение, что в ранней фазе воспаления имеется агрессивный эффект цитокинов, в поздней фазе воспаления — репаративный. Также есть предположение, что растворимый ФНО α (связывающийся с рецептором 2) является сигнальной молекулой для нейропротекции. Считают, что защитный эффект ФНО α может реализовываться в зависимости от активности нейроглии, времени и выраженности экспрессии рецепторов для ФНО α и условий метаболизма конкретного региона головного мозга.

В условиях ТГ про- и противовоспалительные медиаторы проявляют разную активность. Является ли ТГ про- или противовоспалительным событием, неясно. Исследование периферических мононуклеаров человека *in vitro* показало, что ТГ вызывает смещение баланса цитокинов, продуцируемых лейкоцитами, в провоспалительную сторону [36]. Это позволяет предположить, что будет иметь место состояние избыточного воспаления, нарушение ответа макроорганизма и повышение вероятности инфекционных осложнений. Результаты опытов на животных показывают, что умеренная ТГ смягчает воспалительный ответ и повышает противовоспалительную активность. Умеренная ТГ дополнительно снижает летальность при экспериментальной эндотоксинемии, однако клинические исследования таких доказательств не предоставили.

Активированные клетки и их продукция способны оказывать значимое влияние на вторичное поврежде-

ние головного мозга, так как часть молекул воспалительной цепочки вовлечена в процесс репарации.

Ингибирование эксайтотоксичных нейротрансмиттеров. Указанный механизм положительного нейропротективного влияния гипотермии известен довольно хорошо, прежде всего в отношении вторичного повреждения головного мозга. Наибольший фокус делается на 2 нейротрансмиттера — возбуждающие аминокислоты (ВАК) и оксид азота (NO).

Возбуждающие аминокислоты. Количество ВАК, включая глутамин и аспартат, значительно увеличивается после ишемии, гипоксии, травмы и отравления [37]. Активация соответствующих рецепторов — важнейший фактор развития вторичного повреждения после первичного инсульта. Концентрация ВАК коррелирует со степенью нейронального повреждения.

Предотвращение аккумуляции или выброса глутамата за счет ТГ может объясняться влиянием охлаждения на метаболизм, обуславливающим сохранение уровня АТФ на базовом уровне. АТФ требуется для поддержания ионного градиента и в случае его нарушения будет активировать вход ионов кальция в клетку, что приведет к повышению концентрации глутаминергических рецепторов (AMPA и NMDA) также могут быть модулированы ТГ [38], которая способна предупреждать воздействие эксайтотоксичности путем лимитирования входа ионов кальция через AMPA-каналы. Глутаматный рецептор 2 как субъединица AMPA-рецептора является вероятной точкой приложения гипотермии и способен лимитировать входящий поток ионов кальция, выключение указанного рецептора может привести к избыточному потоку ионов кальция.

Существует мнение о том, что повышение уровня глутаминергических рецепторов при ишемии головного мозга происходит не только в силу его избыточного выброса, но и за счет нарушения обратного захвата глутаминергических рецепторов через мембрану. ТГ способна увеличить интенсивность обратного захвата глутаминергических рецепторов.

Требуется сохранение баланса между ВАК и ингибиторными аминокислотами после повреждения головного мозга. Умеренная гипотермия эффективно снижает степень повреждения ткани мозга путем уменьшения выброса ВАК и глицерина, повышения концентрации ингибиторной γ -аминомасляной кислоты. Ингибиторные аминокислоты являются антагонистами ВАК, и ТГ восстанавливает баланс.

Исследования доказывают, что пенумбра и неповрежденная ткань являются теми зонами, в которых ТГ оказывает наибольшее влияние на ВАК. В отношении ядра поврежденной ткани головного мозга таких данных нет. Следовательно, при ОНМК необходимо немедленное охлаждение с целью сохранить максимальную зону неповрежденного головного мозга и пенумбры [39].

Оксид азота. Оксидативный стресс повреждает клетки организма в случае нарушения физиологического баланса между оксидантами и антиоксидантами. Ключевым радикалом при повреждении головного мозга является супероксидный анион, продуцируе-

мый с участием ксантиноксидазы и НАДН-оксидазы. L-аргинин трансформируется в NO с участием трех типов NO-синтаз (NOS): нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной (n, e, i). Уровень указанных NOS повышается во время ишемии головного мозга [31].

В условиях умеренной ТГ коррекция уровня NO и NOS — важнейшие механизмы защиты нейронов. Протективные эффекты были апробированы на экспериментальных моделях ишемии головного мозга, внутричерепных кровоизлияний, ЧМТ. NO накапливается в нейронах немедленно после повреждения, когда имеет место повышение активности его синтаз. Умеренная ТГ способна снизить уровень NO, подавить активность NOS и тем самым защитить нейроны. Подобная активность доказывается фактом снижения уровня NO во внутренней яремной вене. Исследования эффектов ТГ на уровень NO противоречивы: есть данные о том, что ТГ не влияет на продукцию NO моноцитами периферической крови при стимуляции последних липополисахаридом.

В последние годы ученые стали активно сравнивать влияние ТГ на виды NOS. ТГ в период ишемии активно влияет на уровень iNOS, тогда как после ишемии оказывает влияние на экспрессию nNOS. Есть мнение о том, что умеренная ТГ не меняет экспрессию nNOS, но достоверно снижает ее активность.

Умеренная ТГ способна ингибировать экспрессию NOS в кортикальной пенумбре, уменьшая содержание NO и метаболитов, что аналогично влиянию на ВАК. Разница состоит в том, что ТГ, используемая при повреждении головного мозга, также способна влиять и на ядро повреждения. Считают, что влияние ТГ на iNOS является зависимым от времени, отсроченная ТГ также дает терапевтический эффект, различаться будут только точки приложения (ядро и пенумбра).

Взаимоотношения между комплексом нейротрансмиттеров довольно сложны. Повышенный уровень NO может быть только частью каскада активации посредников. Повышение уровня глутамата в коре может приводить к увеличению внеклеточного NO и его метаболитов (нитритов и нитратов), гипотермия может ингибировать этот процесс. Ингибирование iNOS может быть частью ингибирования ядерного фактора каппаB NF- κ B. Вследствие церебральной ишемии активация ядерного фактора приводит к экспрессии многих воспалительных генов, вовлекаемых в патогенез церебрального воспаления. Умеренная гипотермия профилактирует транслокацию ядерного фактора и связывание ДНК путем инактивации ингибитора киназы NF- κ B (IKK). IKK существует для фосфорилирования и деградации ингибитора ядерного фактора; следовательно, предотвращая вход NF- κ B в ядро, что может вызывать усиленную экспрессию генов iNOS и ФНО α . Ишемия головного мозга индуцирует активацию кальций-кальмодулинзависимой киназы II, которая участвует в активности nNOS, что также является целью ТГ [40].

Уменьшение входящего потока и токсичного эффекта ионов кальция на нейроны. Кальций играет

ведущую роль в нормальной физиологии мембран и клеток, равно как и в патофизиологии клеточного повреждения. Избыточное поступление кальция в клетку может инициировать процесс повреждения клетки. Проведенные исследования в опытах на животных и у людей подтверждают факт, что перегрузка кальцием клетки после действия разнообразных повреждающих факторов происходит довольно быстро, что также обусловлено и перераспределением кальция из митохондрий клеток. Перегрузка кальцием вовлечена в патогенез эпилепсии. Умеренная ТГ способна ограничивать перегрузку кальцием, выключая работу кальциевой АТФазы, сохранять энергию в митохондриях, тем самым стабилизируя митохондриальную функцию по сохранению кальция внутри митохондрий. В последние годы эксперименты *in vitro* подтверждают эти выводы [41, 42].

Кальпаин (кальциевая протеаза) — кальций-зависимая протеаза, которая активируется ионами кальция *in vitro*. Основными «точками приложения» кальпаина являются белки цитоскелета, протеиновые киназы и гормональные рецепторы. После повреждения головного мозга ТГ способна «выключать» активность кальпаина за счет ингибирования активности кальпаина II и тем самым снижать активность деградации цитоскелета [43].

Влияние на апоптоз клеток. ТГ может влиять на процессы апоптоза клеток. Подобная активность может наблюдаться в отношении каспаззависимого и каспаз-независимого пути апоптоза [44].

Умеренная гипотермия способна взаимодействовать с внутренним путем апоптоза посредством изменения экспрессии белков семейства Bcl-2, уменьшения выброса цитохрома С и снижения активности каспаз. На модели глобальной ишемии ТГ приводит к редукции белков проапоптотического семейства Bcl-2, таких как BAX, и «выключая» активность процессов антиапоптоза.

Внешний путь апоптоза также может быть инaktivирован ТГ. При этом наиболее часто оказывается задействованным семейство белков FAS и FASL. Оба этих белка ингибируются за счет снижения их экспрессии под влиянием ТГ.

Антиапоптотическая активность ТГ может быть опосредованной действием на NF-κB. В нормальном состоянии ядерный фактор находится в цитоплазме, будучи связанным с рядом ингибиторных цитоплазматических белков. Для того чтобы быть активирован-

ым, ИКК должен фосфорилировать указанные ингибиторы для высвобождения ядерного фактора и позволить последнему войти в ядро клетки и индуцировать экспрессию генов. Ингибирование подобной активации ядерного фактора способно инактивировать процесс экспрессии генов апоптоза. Этот процесс может быть остановлен ТГ.

Электронная микроскопия позволила доказать значимые морфологические изменения в нейронах коры головного мозга после ишемии/реперфузии, конденсацию хроматина, отграничение, изменение внешнего вида ядра, уменьшение размеров клетки, концентрирование цитоплазмы и иные подтверждения морфологии апоптоза.

Технологии терапевтической гипотермии. Устройства для реализации ТГ могут быть разделены на 3 большие группы: традиционные способы охлаждения (и, следовательно, согревания или, при необходимости, поддержания температурного баланса), неинвазивные системы для охлаждения и инвазивные (внутрисосудистые) системы [45—50].

Традиционный метод охлаждения. Этот метод охлаждения является наиболее легким вариантом достижения гипотермии путем использования холодного физиологического раствора или льда, что может быть осуществлено как путем внутривенного или внутрижелудочного введения растворов, так и обкладыванием тела человека или отдельных участков тела льдом (проекция магистральных сосудов, голова). Считают, что данный способ является относительно безопасным, однако его использование наиболее применимо на этапе догоспитальной помощи или в неспециализированной клинике [51, 52]. Авторы отмечают, что этот метод эффективен в отношении индукции ТГ, однако в случае поддержания определенного уровня температуры и согревания традиционный способ критикуют за неуправляемость и непредсказуемость, что объясняет дополняющий характер ТГ подобного рода. Наибольшими преимуществами являются абсолютная доступность этого метода гипотермии и низкая стоимость [53—57].

Методы охлаждения поверхности тела. Неинвазивные устройства для охлаждения поверхности тела отличаются от инвазивных аппаратов. Кардинальным отличием подобных устройств являются темп достижения необходимой температуры, точная «дозировка»

Техническая реализация ТГ (цит. по Storm С., 2012)

Фирма-производитель	Устройство	Вариант достижения гипотермии	Темп достижения охлаждения, °С/ч	Обратная связь	Возможность повторного использования устройства (охлаждающих элементов)
Philips (Нидерланды)	InnerCool RTx	Катетер	4—5	Есть	Нет
Zoll (США)	Thermogard XP	Катетер	2—3	Есть	Нет
CR Bard (США)	ArcticSun 5000	Поверхностные адгезивные наклейки	1,2-2	Есть	Нет
CSZ (США)	Blanketrol III	Одеяла	1,5	Есть	Есть
EMCOOLS (Австрия)	FLEX.PAD	Поверхностные адгезивные наклейки	3,5	Нет	Нет
MTRE (США)	CritiCool	Одеяла	1,5	Есть	Нет

температуры поддержания и согревания больного. Несмотря на эффект адгезии материала, не описано каких-либо серьезных кожных повреждений. Система Arctic Sun имеет большой потенциал по сравнению с иными устройствами за счет возможности поддержания и нормотермии [58—61].

Эндоскулярные устройства. Подобные устройства имеют компьютерное управление с обязательной обратной связью; изменение температуры осуществляется за счет циркуляции воды по закрытой системе с рециркуляцией. Основным достоинством использования подобных устройств является возможность исключения временного градиента периферия—ядро, который неизменно создается в процессе охлаждения/согревания при применении внешних устройств. В такой ситуации требуется весьма тщательный контроль температуры, что достигается за счет использования прямых датчиков устанавливаемых или в просвет сосудистого русла, или в мочевого пузырь. Сочетание этих особенностей позволяет обеспечить наиболее оптимальный процесс согревания и профилактику избыточного охлаждения. Предельная длительность процедуры по данной методике не ясна, но она явно меньше, чем это может быть при использовании внешних устройств [62].

Клиническая апробация и сбор доказательств

Остановка сердца. Как на экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях были доказаны преимущества ТГ по восстановлению функциональной целостности головного мозга после возобновления спонтанного кровообращения [62—66]. На сегодняшний день ТГ включена в ряд национальных и международных руководств по лечению больных, находящихся в коме после остановки сердца и эффективных реанимационных мероприятий [67, 69]. Ключевые моменты доказательства эффективности ТГ в подобных клинических ситуациях были опубликованы в 2002 г. [65], когда авторы охлаждали своих больных на период 12—24 ч до 32—34°C. Исследование было посвящено больным с остановкой сердца на догоспитальном этапе, с наличием первичной фибрилляции желудочков и с известной «кардиальной» причиной остановки сердца; иные причины остановки сердца были исключены из исследования. Критичным была небольшая по размеру выборка больных, однако за счет очень четкого дизайна исключены возможные ошибочные выводы и следствия. Предприняты попытки повторить подобные исследования на других когортах больных, однако четких доказательств в других группах больных не получено. Post-hoc-анализ показал, что имеется ряд преимуществ и в группе с нормотермией (в сравнении с гипертермией), однако большими достоинствами обладает все-таки способ именно гипотермической защиты [68, 69].

Черепно-мозговая травма. Наиболее значительной особенностью всех терапевтических стратегий при ЧМТ является тот факт, что способов с доказанной эффективностью до сих пор не существует. Обычно использование ТГ отсрочено в связи с необходимостью проведения

первичных реанимационных мероприятий и необходимого комплекса диагностических процедур [70, 71].

Проведено 8 метаанализов, доказавших неэффективность ТГ в комплексе терапии при тяжелой ЧМТ [72]. Показано, что серьезных рандомизированных исследований не проводилось, исследования различались по протоколу терапии, и характер рандомизации был вне всякой критики. Обзор Кохрейновской группы в 2009 г. показал, что существует ряд преимуществ в отношении использования гипотермии при тяжелой ЧМТ со снижением летальности и уменьшением тяжести заболевания [31], однако уровень подобных исследования был низким, тогда как многоцентровые исследования подобных достоинств не показали, в частности не показано различий частоты летального исхода. Все эти исследования объединялись фактом раннего (в первые 6 ч) использования ТГ с целью обеспечения нейропротекции. В клинической практике ТГ используют обычно для снижения повышенного ВЧД, однако доказательных исследований не проведено и в отношении этого тезиса.

Острое нарушение мозгового кровообращения. На данный момент однозначно доказано, что при ОНМК будут эффективны тромболизис и антиагрегационная терапия. На сегодняшний день ТГ может быть компонентом комплексной терапии, но не противопоставляется тромболизису, однако использование ТГ в качестве нейропротективной стратегии позволяет улучшить характеристику локального снабжения головного мозга кислородом за счет уменьшения потребления и создания условий для лучшего восстановления. В экспериментальных моделях эффективность ТГ доказана за счет снижения объема пораженной зоны головного мозга до 40%. Не существует работ, которые бы определили клиническую эффективность и повышение выживаемости [73].

Имеется ряд особенностей, которые необходимо учитывать при использовании ТГ при ОНМК. Так, многие больные имеют элементы сознания и не находятся в глубокой коме; следовательно, они плохо переносят процесс индукции и поддержания ТГ в отличие от больных с остановкой сердца или тяжелой ЧМТ в коме. Результатом является тот факт, что мышечная дрожь повышает основной обмен и увеличивает потребность в кислороде, что требует седации и/или нейромышечной блокады.

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденных. Исходя из того факта, что гипоксическое повреждение головного мозга у недоношенных новорожденных является ведущей причиной инвалидности у выживших детей, исследователи довольно активно пытаются использовать ТГ для улучшения функционального исхода. S. Shankaran и соавт. [77] использовали метод ТГ всего тела с охлаждением до 33,5°C в первые 6 ч с момента рождения; период поддержания ТГ составил 72 ч. Кроме того, были изучены результаты воздействия и разные подходы к охлаждению на все тело или только на голову. Получены значимые цифры уменьшения тяжести инвалидности при длительном наблюдении в течение нескольких лет за больными в

группе с использованием общего охлаждения, также были продемонстрированы эффективность и безопасность метода нейропротекции [74].

Побочные эффекты

Дрожь. Это явление ассоциируется с повышением активности симпатической нервной системы и основного обмена, что является критическим для больного, который требует обратного отношения к основному обмену — подавлению за счет использования седации и нейромышечных блокаторов.

Пневмония. В единственном обзоре, касающемся тяжелой ЧМТ, не отмечено достоверного повышения частоты развития пневмонии у больных после ТГ [53].

Нестабильность функции сердца. ТГ ассоциируется с артериальной гипотензией и аритмиями (брадиаритмиями), однако авторы отмечают, что эффект, подобный действию β -блокаторов, положительно сказывается на функции сердца у больных с остановкой сердца и наличием фибрилляции желудочков.

Гипергликемия. Наиболее частое побочное явление ТГ — гипергликемия; имеются данные о корреляции с повышением летальности [24].

Сведения об авторах:

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН

Григорьев Евгений Валерьевич — д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной и лечебной работе, вед. науч. сотр. лаб. критических состояний; e-mail: grigrev@cardio.kem.ru

Шукевич Дмитрий Леонидович — д-р мед. наук, зав. лаб. критических состояний.

Плотников Георгий Павлович — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. критических состояний.

Кемеровский кардиологический диспансер

Тихонов Николай Сергеевич — врач отделения реанимации и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Choi H.A., Badjatia N., Mayer S.A. Hypothermia for acute brain injury-mechanisms and practical aspects. *Nature Rev. Neurol.* 2012; 8: 214—22.
2. Dietrich W.D., Bramlett H.M. The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010; 7: 43—50.
3. Dine C.J., Abella B.S. Therapeutic hypothermia for neuroprotection. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2009; 27: 137—49.
4. Liu L., Kim J.Y., Koike M.A., Yoon Y.J., Tang X.N., Ma H. et al. FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke. *J. Neurochem.* 2008; 106: 541—50.
5. Peterson K., Carson S., Cairney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurotrauma.* 2008; 25: 62—71.
6. Benson D.W., Williams G.R., Spencer F.C., Yates A.J. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth. Analg.* 1959; 38: 423—8.
7. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 549—56.
8. Kim F., Olsufka M., Longstreth W.T., Maynard C., Carlbohm D., Deem S. et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007; 115: 3064—3070.
9. McIntyre L.A., Fergusson D.A., Hebert P.C., Moher D., Hutchison J.S. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *J.A.M.A.* 2003; 289: 2992—9.
10. Nolan J.P., Morley P.T., Hoek T.L.V., Hickey R.W. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the advancement life support task force of the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation.* 2003; 57: 231—5.
11. Sadaka F., Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inf.* 2012; 26: 899—908.
12. 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.
13. Sinclair H.L., Andrews P.J. Bench-to bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Crit. Care.* 2010; 14: 204.
14. Williams G.R., Spencer F.C. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann. Surg.* 1958; 148: 462—8.
15. Chihara H., Blood A.B., Hunter C.J., Power G.G. Effect of mild hypothermia and hypoxia on blood flow and oxygen consumption of the fetal sheep brain. *Pediatr. Res.* 2003; 54: 665—71.
16. Drury P.P., Bennet L., Gunn A.J. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 287—92.
17. Matsui T., Ishikawa T., Takeuchi H., Okabayashi K., Maekawa T. Mild hypothermia promotes pro-inflammatory cytokine production in monocytes. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2006; 18: 189—93.
18. Zhang H., Zhou M., Zhang J., Mei Y., Sun S., Tong E. Therapeutic effect of post-ischemic hypothermia duration on cerebral ischemic injury. *Neurol. Res.* 2008; 30: 332—6.
19. Zhao H., Wang J.Q., Shimohata T., Sun G., Yenari M.A., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Conditions of protection by hypothermia and effects on apoptotic pathways in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion. *J. Neurosurg.* 2007; 107: 636—41.
20. Masaoka H. Cerebral blood flow and metabolism during mild hypothermia in patients with severe traumatic brain injury. *J. Med. Dent. Sci.* 2010; 57: 133—8.
21. van der Worp H.B., Sena E.S., Donnan G.A., Howells D.W., Macleod M.R. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2007; 130: 3063—74.
22. Amantea D., Nappi G., Bernardi G., Bagetta G., Corasaniti M.T. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS J.* 2009; 276: 13—26.
23. Choi H.A., Badjatia N., Mayer S.A. Hypothermia for acute brain injury- mechanisms and practical aspects. *Nature Rev. Neurol.* 2012; 8: 214—22.
24. Kawanishi M., Kawai N., Nakamura T., Luo C., Tamiya T., Nagao S. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2008; 17: 187—95.

25. van der Worp H.B., Sena E.S., Donnan G.A., Howells D.W., Macleod M.R. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2007; 130: 3063—74.
26. Dietrich W.D., Atkins C.M., Bramlett H.M. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia. *J. Neurotrauma*. 2009; 26: 301—12.
27. Ceulemans A.G., Zgavc T., Kooijman R., Hachimi-Idrissi S., Sarre S., Michotte Y. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. *J. Neuroinflammation*. 2010; 7: 74.
28. MacLellan C.L., Davies L.M., Fingas M.S., Colbourne F. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*. 2006; 37: 1266—70.
29. Seo J.W., Kim J.H., Kim J.H., Seo M., Han H.S., Park J., Suk K. Time-dependent effects of hypothermia on microglial activation and migration. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9: 164.
30. Lee J.E., Yoon Y.J., Moseley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J. Neurosurg*. 2005; 103: 289—97.
31. Nagel S., Su Y., Horstmann S., Heiland S., Gardner H., Koziol J. et al. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat: effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase. *Brain Res*. 2008; 1188: 198—206.
32. Wu T.C., Grotta J.C. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 275—84.
33. Correale J., Villa A. The neuroprotective role of inflammation in nervous system injuries. *J. Neurol*. 2004; 251: 1304—16.
34. Ishikawa M., Sekizuka E., Sato S., Yamaguchi N., Inamasu J., Bertalanffy H. et al. Effects of moderate hypothermia on leukocyte-endothelium interaction in the rat pial micro-vasculature after transient middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 1999; 30: 1679—86.
35. Kadhim H.J., Duchateau J., Sebire G. Cytokines and brain injury: invited review. *J. Intensive Care Med*. 2008; 23: 236—49.
36. Huet O., Kinirons B., Dupic L., Lajeunie E., Mazoit J.X., Benhamou D. et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2007; 51: 1211—6.
37. Asai S., Zhao H., Kohno T., Takahashi Y., Nagata T., Ishikawa K. Quantitative evaluation of extracellular glutamate concentration in postischemic glutamate re-uptake, dependent on brain temperature, in the rat following severe global brain ischemia. *Brain Res*. 2000; 864: 60—8.
38. Friedman L.K., Ginsberg M.D., Belayev L., Busto R., Alonso O.F., Lin B., Globus M.Y. Intraischemic but not postischemic hypothermia prevents non-selective hippocampal downregulation of AMPA and NMDA receptor gene expression after global ischemia. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 2001; 86: 34—47.
39. Dietrich W.D., Busto R., Halley M., Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 1990; 49: 486—97.
40. Karabiyikoglu M., Han H.S., Yenari M.A., Steinberg G.K. Attenuation of nitric oxide synthase isoform expression by mild hypothermia after focal cerebral ischemia: variations depending on timing of cooling. *J. Neurosurg*. 2003; 98: 1271—6.
41. Han H.S., Karabiyikoglu M., Kelly S., Sobel R.A., Yenari M.A. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2003; 23: 589—98.
42. Bright R., Raval A.P., Dembner J.M., Perez-Pinzon M.A., Steinberg G.K., Yenari M.A., Mochly-Rosen D. Protein kinase C delta mediates cerebral reperfusion injury *in vivo*. *J. Neurosci*. 2004; 24: 6880—8.
43. Liebetrau M., Burggraf D., Martens H.K., Pichler M., Hamann G.F. Delayed moderate hypothermia reduces calpain activity and breakdown of its substrate in experimental focal cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Lett*. 2004; 357: 17—20.
44. Hayashi S., Osuka K., Watanabe Y., Yasuda M., Takayasu M., Wakabayashi T. Hypothermia enhances the colocalization of calmodulin kinase IIalpha with neuronal nitric oxide synthase in the hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci. Lett*. 2011; 505: 228—32.
45. Liu L., Kim J.Y., Koike M.A., Yoon Y.J., Tang X.N., Ma H. et al. FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke. *J. Neurochem*. 2008; 106: 541—50.
46. Al-Senani F.M., Graffagnino C., Grotta J.C., Saiki R., Wood D., Chung W. et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004; 62: 143—50.
47. Badjatia N., Strongilis E., Prescutti M., Fernandez L., Fernandez A., Buitrago M. et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation. *Crit. Care Med*. 2009; 37: 1893—7.
48. Castrén M., Silfvast T., Rubertsson S., Niskanen M., Valsson F., Wanscher M., Sunde K. Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2009; 53: 280—8.
49. Gillies M.A., Pratt R., Whiteley C., Borg J., Beale R.J., Tibby S.M. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation*. 2010; 81: 1117—22.
50. Heard K.J., Peberdy M.A., Sayre M.R., Sanders A., Geocadin R.G., Dixon S.R. et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010; 81: 9—14.
51. Holzer M., Mullner M., Sterz F., Robak O., Kliegel A., Losert H. et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke*. 2006; 37: 1792—7.
52. Sterz F., Safar P., Tisherman S., Radovsky A., Kuboyama K., Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit. Care Med*. 1991; 19: 379—89.
53. Tomte O., Draegni T., Mangschau A., Jacobsen D., Auestad B., Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit. Care Med*. 2011; 39: 443—9.
54. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G., Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346: 557—63.
55. Kamarainen A., Virkkunen I., Tenhunen J., Yli-Hankala A., Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2009; 53: 900—7.
56. Kamarainen A., Virkkunen I., Tenhunen J., Yli-Hankala A., Silfvast T. Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation*. 2008; 76: 360—3.
57. Kim F., Olsufka M., Carlbom D., Deem S., Longstreth W.T., Hanrahan M. et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4°C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2005; 112: 715—9.
58. Kim F., Olsufka M., Longstreth W.T., Maynard C., Carlbom D., Deem S. et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation*. 2007; 115: 3064—70.
59. Kliegel A., Losert H., Sterz F., Kliegel M., Holzer M., Uray T., Domonovits H. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest — a feasibility study. *Resuscitation*. 2005; 64: 347—51.
60. Larsson I.M., Wallin E., Rubertsson S. Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010; 81: 15—9.
61. Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., Biarent D., Bossaert L.L., Deakin C. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010; 81: 1219—76.
62. Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit. Care Med*. 2009; 37: 1101—20.
63. Al-Senani F.M., Graffagnino C., Grotta J.C., Saiki R., Wood D., Chung W. et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004; 62: 143—50.
64. Benson D.W., Williams G.R., Spencer F.C., Yates A.J. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth. Analg*. 1959; 38: 423—8.
65. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G., Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346: 557—63.
66. Heard K.J., Peberdy M.A., Sayre M.R., Sanders A., Geocadin R.G., Dixon S.R. et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010; 81: 9—14.
67. Nielsen N., Sunde K., Hovdenes J., Riker R.R., Rubertsson S., Stammed P. et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit. Care Med*. 2011; 39: 57—6.
68. Peberdy M.A., Callaway C.W., Neumar R.W., Geocadin R.G., Zimmerman J.L., Donnino M. et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122: S768—86.
69. Huet O., Kinirons B., Dupic L., Lajeunie E., Mazoit J.X., Benhamou D. et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2007; 51: 1211—6.

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-