

Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ

С.Н. Авдеев

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Хотя кашель и продукция мокроты являются ранними симптомами ХОБЛ, наиболее серьезными клиническими проблемами для больных становятся одышка и невозможность выполнения привычных физических нагрузок, что снижает их качество жизни.

Так как ограничение воздушного потока служит основной патофизиологической характеристикой ХОБЛ, то логично было бы предполагать, что по мере прогрессирования обструкции нарастает и выраженность клинических симптомов. На самом деле, хотя взаимосвязь между выраженностью обструкции и одышкой существует, корреляция между ними слабая. Так, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) очень слабо коррелирует с выраженностью одышки, переносимостью физических нагрузок и качеством жизни больных ХОБЛ [2]. Более того, клиническое улучшение симптомов ХОБЛ, достигаемое при помощи бронхорасширяющих препаратов, часто не сопровождается какими-либо изменениями ОФВ₁ [3, 4]. Дело в том, что у больных ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, необходимо обращать внимание и на другое важное патофизиологическое нарушение – **легочную гиперинфляцию** (ЛГИ).

Определения

Понятия “воздушная ловушка” и “легочная гиперинфляция” широко ис-

пользуются в практике специалистов по лучевой диагностике заболеваний грудной клетки. “Воздушной ловушкой” называется задержка накопленного газа в любой части легких в фазу выдоха. На компьютерных томограммах высокого разрешения регионы “воздушных ловушек” выглядят как участки меньшей плотности, по сравнению с нормальной паренхимой, и обычно локализованы в пределах второй доли, сегмента, доли или всего легкого, более отчетливо визуализируясь на выдохе (рис. 1). “Воздушные ловушки” на компьютерных томограммах служат характерным признаком бронхиолитов, бронхиальной астмы, других обструктивных заболеваний легких. Под термином ЛГИ специалисты по лучевой диагностике понимают повышенную воздушность или увеличение объема легких. Диффузная ЛГИ наблюдается при любых обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхолиты, муковисцидоз и др.).

В пульмонологии эти понятия имеют примерно тот же смысл: **“воздушная ловушка”** – неполное опорожнение альвеол во время выдоха, а **легочная гиперинфляция** – повышение объ-

емов легких в конце спонтанного выдоха [5]. Таким образом, данные понятия практически синонимичны, хотя, с

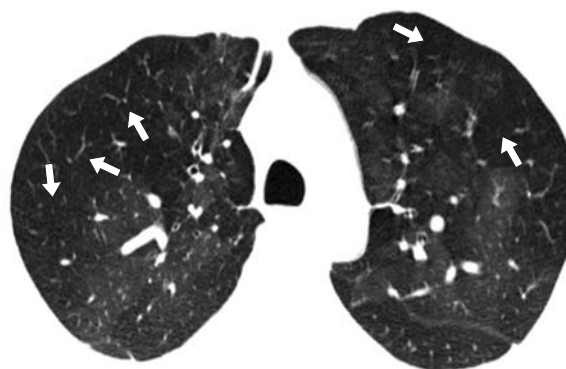


Рис. 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения на выдохе: регионы “воздушных ловушек” (обозначены стрелками) и мозаичной олигемии при облитерирующем бронхиолите.

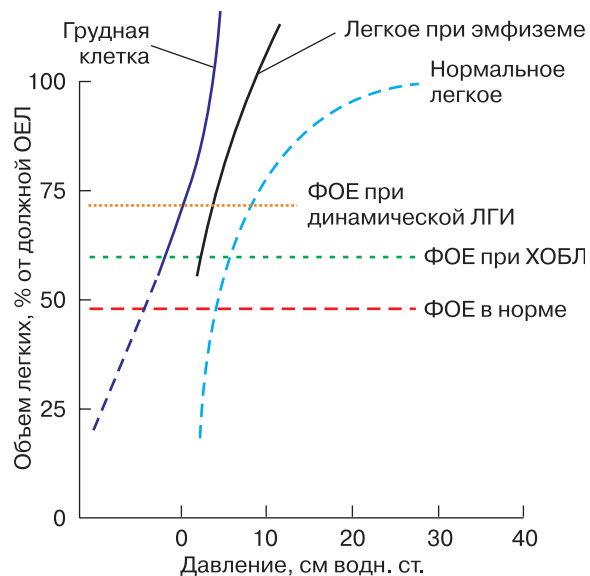


Рис. 2. Кривые “давление–объем” легких и грудной клетки. В норме ФОЕ является объемом, который достигается в результате равновесия между давлениями отдачи легких и грудной клетки в условиях покоя дыхательной мускулатуры. При потере эластической ткани легких (эмфизема) снижается давление отдачи легких, вследствие чего повышается ФОЕ, что и определяется как ЛГИ. Динамическая ЛГИ наступает тогда, когда ФОЕ не в состоянии вернуться к исходным значениям, что приводит к созданию положительного давления в альвеолах в фазу выдоха. ОЕЛ – общая емкость легких.

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зав. лаб. дыхательной недостаточности и интенсивной терапии НИИ пульмонологии Росздрава.

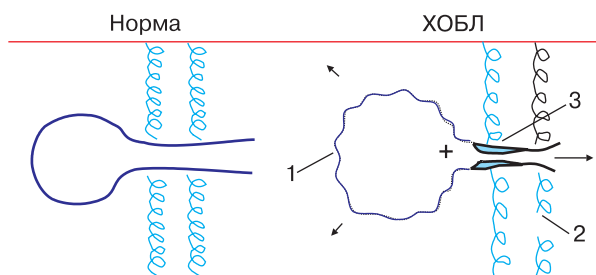


Рис. 3. Механизмы ограничения воздушного потока и воздушной ловушки (схема): 1 – уменьшение эластической отдачи; 2 – уменьшение эластической поддержки; 3 – повышение сопротивления дыхательных путей.

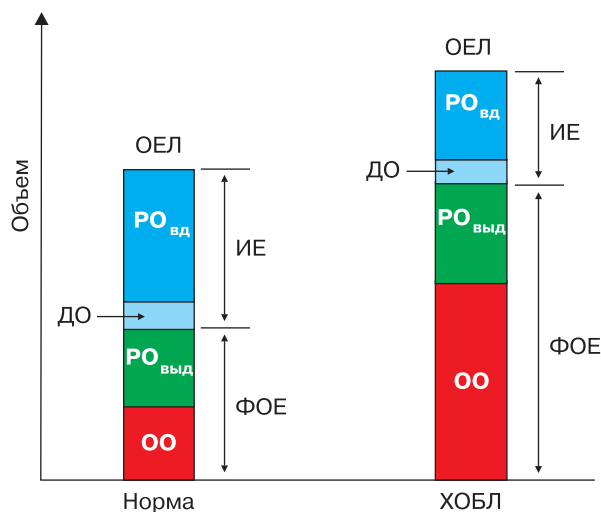


Рис. 4. Структура легочных объемов в норме и у больных ХОБЛ (схема). РО_{выд} – резервный объем выдоха, ДО – дыхательный объем, РО_{вд} – резервный объем вдоха.

учетом того, что именно неполное опорожнение альвеол приводит к повышению объемов легких в конце выдоха, правильнее было бы говорить, что ЛГИ является следствием воздушной ловушки.

С точки зрения физиологии ЛГИ определяется как увеличение конечно-экспираторного объема легких (или функциональной остаточной емкости – ФОЕ) выше должных значений. У здоровых людей при спокойном дыхании ФОЕ равна объему релаксации легочной системы (V_r) – объему легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю [6] (рис. 2). В условиях потери эластической тяги легких (эмфизема) происходит увеличение V_r , что и становится причиной увеличения ФОЕ, т.е. **статической ЛГИ** [7]. Однако статическая ЛГИ играет относительно скромную роль в изменении механики дыхания у больных ХОБЛ (за исключением случаев первичной эм-

физемы легких), а более важное значение имеет динамическая ЛГИ. **Динамической ЛГИ** называется состояние, при котором ФОЕ превышает V_r в результате недостаточного времени выдоха для декомпрессии легких до уровня V_r [8]. Такое состояние возникает при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока в условиях относительного укорочения времени выдоха [9].

Ограничение экспираторного воздушного потока определяется как достижение больным максимального уровня экспираторного потока уже при спокойном дыхании. Нарушение эластической поддержки альвеол обуславливает динамическую компрессию малых дыхательных путей во время фазы выдоха и замедление эвакуации воздуха из альвеол. Потеря эластической отдачи легких приводит к снижению движущего давления для экспираторного потока. Наконец, бронхиальное сопротивление увеличено вследствие повышенного тонуса бронхов, воспалительных изменений их стенок и наличия секрета в их просвете. Сочетание названных трех факторов (рис. 3) приводит у больных ХОБЛ к ограничению экспираторного воздушного потока даже во время спокойного дыхания.

Таким образом, при ХОБЛ очень важна следующая причинно-следственная связь: ограничение экспираторного воздушного потока – “воздушная ловушка” – ЛГИ.

Отражением ЛГИ служит увеличение легочных объемов (ФОЕ, остаточного объема – ОО, общей емкости легких – ОЕЛ) и снижение инспираторной емкости (ИЕ = ОЕЛ – ФОЕ), рис. 4. Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения

больным физической нагрузки, так как при этом увеличивается частота дыхания, а значит, укорачивается время выдоха, и еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

Функциональные последствия ЛГИ

ЛГИ можно рассматривать как адаптационный механизм: она снижает сопротивление воздушных путей, улучшает распределение вентиляции и повышает минутную вентиляцию легких (МВЛ) в покое. Однако ЛГИ приводит к неблагоприятным функциональным последствиям, среди которых [5, 8, 10]:

- слабость дыхательных мышц;
- ограничение нарастания дыхательного объема (ДО) во время физической нагрузки;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха;
- легочная гипертензия.

Слабость дыхательных мышц

ЛГИ неблагоприятно влияет на дыхательную мускулатуру, в первую очередь, на диафрагму, ухудшая ее функцию как генератора давления в дыхательных путях. Причиной слабости диафрагмы у больных ХОБЛ становятся не изменения самой мышечной ткани, а именно ЛГИ, так как при близких к нормальным легочным объемам сократительная способность диафрагмы при ХОБЛ может быть полностью сохранена [11].

При ЛГИ диафрагма поставлена в невыгодные условия: во-первых, происходит уменьшение ее длины со смещением в менее выгодную позицию на кривой “длина–напряжение”; во-вторых, ЛГИ меняет геометрию диафрагмы – происходит ее уплощение, а, следовательно, увеличение радиуса кривизны диафрагмы и снижение силы ее сокращения (рис. 5). В-третьих, при ЛГИ уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции – та часть диафрагмы, которая прилегает к внутренней поверхности грудной клетки и играет важную роль в расширении диафрагмой грудной клетки [12]. В-четвертых, неблагоприятным последствием ЛГИ является нарушение параллельной ориентации реберных волокон и волокон ножек диафрагмы относительно друг друга, при которой достигается максимальная сила сокращения диафрагмы [9].

Ограничение нарастания ДО во время физической нагрузки

Во время физической нагрузки у здоровых людей в ответ на возросшие метаболические потребности организма повышается МВЛ как за счет учащения дыхания, так и за счет увеличения его глубины (повышения ДО). У больных ХОБЛ повышение частоты дыхания во время физической нагрузки приводит к сокращению времени выдоха, а значит, к снижению эвакуации воздуха из альвеол, т.е. происходит усугубление “воздушной ловушки” (отношение ФОЕ/ОЕЛ даже при умеренных физических нагрузках достигает 90%) [13]. В свою очередь, нарастание ЛГИ препятствует углублению дыхания (повышению ДО), и основным способом повысить МВЛ для больного служит опять же учащение дыхания, что приводит к развитию порочного круга (рис. 6). Подобное ограничение ДО в условиях повышенного дыхательного усилия во время нагрузки отражает нейро-механическую диссоциацию респираторного аппарата, которая, в свою очередь, вносит основной вклад в интенсивность одышки у больных ХОБЛ во время физической нагрузки [13].

Внутреннее положительное давление в конце выдоха

Еще одним из основных неблагоприятных последствий динамической ЛГИ служит создание внутреннего положительного давления в конце выдоха (intrinsic positive end-expiratory pressure – PEEP_i) – давления эластической отдачи респираторной системы вследствие неполного опорожнения легких в конце выдоха [14]. В норме PEEP_i отсутствует (равно нулю), у тяжелых больных ХОБЛ вне обострения PEEP_i не превышает 7–9 см водн. ст., а при острой дыхательной недостаточности оно может достигать 20–22 см водн. ст. Наличие PEEP_i приводит к увеличению нагрузки на респираторный аппарат и повышению работы дыхания. В условиях PEEP_i начало сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом инспираторного потока: вдох начинается только тогда, когда давление, развиваемое инспираторными мышцами, превышает PEEP_i (альвеолярное давление становится отрицательным). Таким образом, PEEP_i является инспираторной пороговой нагрузкой, которая увеличивает эластическую работу дыхания. Выраженное повышение PEEP_i

приводит к значительным гемодинамическим нарушениям: снижению венозного возврата и сердечного выброса [15].

Легочная гипертензия

Недавно были получены данные, в корне изменившие традиционные представления о невысокой частоте легочной гипертензии у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом ХОБЛ [16]. В исследовании были включены 120 больных с тяжелой эмфиземой легких – кандидатов для проведения хирургической редукции легочного объема (ОФВ₁ 27% от должного, ОО 225%, диффузионная способность легких 27%). При проведении катетеризации центральных вен наличие легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии >20 мм рт. ст.) было выявлено у 90,8% больных, а повышенное давление заклинивания (>12 мм рт. ст.) – у 61,4%. При этом не было обнаружено корреляции между параметрами оксигенации крови и давлением в легочной артерии. Механизмом легочной гипертензии у больных с эмфиземой легких является прямая компрессия сердца и внутригрудных сосудов вследствие ЛГИ.

Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению у больных одышки при физической нагрузке [5].

Функциональная оценка ЛГИ

Для оценки ЛГИ необходимо измерение легочных объемов, причем на основании измерения величины ФОЕ возможно вычисление всех остальных объемов – ОЕЛ и ОО. В настоящее время для оценки объемов наиболее широко используются **бодиплетизмография** и **метод разведения гелия**, более редко – метод вымывания азота во время множественных вдохов и оптоэлектронная плетизмография. Все эти методы имеют свои достоинства и недостатки, например, метод разведения гелия, как правило, занижает значения ФОЕ, а бодиплетизмография при тяжелой бронхиальной обструкции завышает легочные объемы. Названные методы малоприменимы для динамической оценки легочных объемов у больных в ответ на нагрузку или терапию, а из-за своей высокой стоимости и сложности они по-прежнему не-

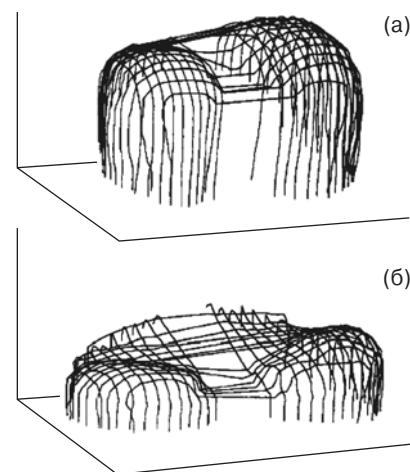


Рис. 5. Трехмерная реконструкция диафрагмы (спиральная компьютерная томография) при объеме легких на уровне ФОЕ: а – у здорового добровольца; б – у больного ХОБЛ – значительное уплощение диафрагмы и увеличение ее радиуса (Cassart M. et al., 1997).

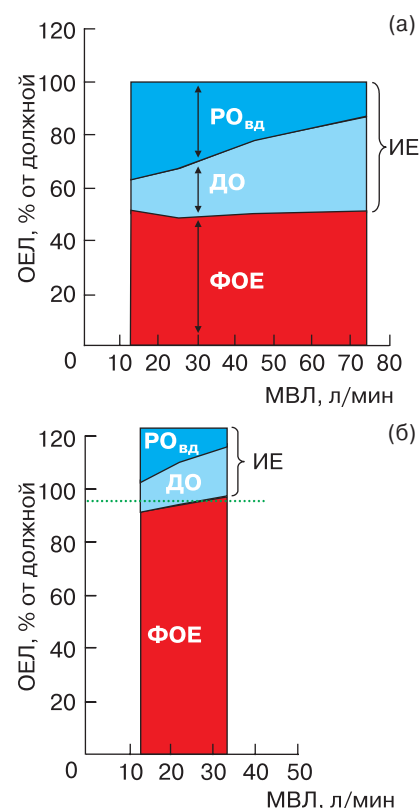


Рис. 6. Легочные объемы во время физической нагрузки: а – у здоровых людей; б – у больных ХОБЛ (O'Donnell D.E. et al., 2001).

доступны для большинства медучреждений.

Одним из наиболее доступных методов оценки ЛГИ служит **измерение**

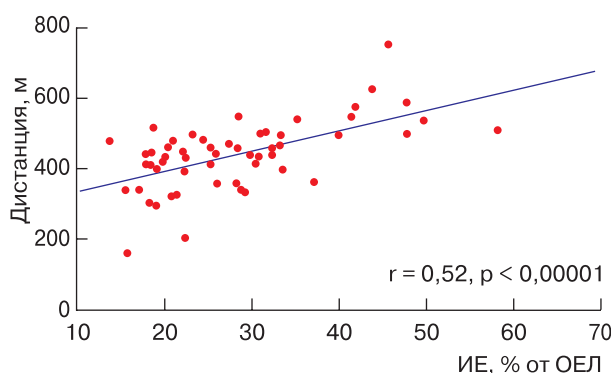


Рис. 7. Корреляция между дистанцией, пройденной в 6-МТ, и инспираторной емкостью в конце ходьбы (Martin J.M. et al., 2001).

инспираторной емкости, которое может быть выполнено при помощи обычной спирометрии. ИЕ представляет собой разность между ОЕЛ и ФОЕ (см. рис. 4), и при условии постоянной ОЕЛ увеличение ИЕ означает уменьшение ФОЕ примерно на такую же величину. В нескольких работах с помощью бодиплетизмографии было продемонстрировано, что у больных ХОБЛ величина ОЕЛ действительно остается практически постоянной – как при выполнении физических нагрузок, так и после приема бронходилататоров [17]. Исследование с помощью более совершенного метода – оптоэлектронной плетизмографии – также подтвердило, что прием бронходилататоров не сопровождается изменением ОЕЛ, а динамика ИЕ, измеренной при спирометрии, достаточно точно отражает уменьшение ФОЕ [18]. Достоинствами показателя ИЕ для оценки ЛГИ служат относительная про-

стота измерения, хорошая воспроизводимость, а также возможность оценки при выполнении физических нагрузок, что позволяет анализировать динамическую ЛГИ. Клинически значимым может считаться изменение ИЕ на $\geq 9\%$ (и ≥ 220 мл) [19], и в настоящее время многие эксперты при проведении пробы с бронходилататорами у больных ХОБЛ отдают предпочтение оценке динамики ИЕ, а не ОФВ₁.

Клинические последствия ЛГИ

Функциональные параметры, отражающие ЛГИ (в частности, ИЕ), обладают очень сильной корреляционной связью с **одышкой и толерантностью больных к физическим нагрузкам** [20].

При изучении влияния показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и газообмена в покое на физическую работоспособность больных ХОБЛ ($n = 25$, ОФВ₁ $68 \pm 21\%$ от должного) было показано, что величина ИЕ в покое является наиболее сильным предиктором физической работоспособности больных ($r^2 = 0,66$, $p < 0,001$) [21].

У больных с крайне тяжелой ХОБЛ ($n = 33$, ОФВ₁ $27,2 \pm 1,9\%$) изучали из-

менения ФВД, одышки и толерантности к физической нагрузке до и после ингаляции 200 мкг сальбутамола [4]. После приема бронхолитика наблюдались прирост ИЕ от $1,77 \pm 0,1$ до $2,05 \pm 0,1$ л ($p < 0,001$), уменьшение одышки по визуальной аналоговой шкале от 49 ± 5 до 39 ± 5 мм ($p = 0,001$) и увеличение расстояния, пройденного в **тесте с 6-минутной ходьбой** (6-МТ), от 373 ± 33 до 388 ± 33 м ($p = 0,011$). Повышение ИЕ хорошо коррелировало с динамикой одышки ($r = -0,47$, $p = 0,028$) и толерантности к физической нагрузке ($r = 0,64$, $p = 0,002$).

Динамика ФВД и одышки в ходе выполнения 6-МТ оценивалась у 72 больных ХОБЛ (ОФВ₁ $45 \pm 13,3\%$) [22]. В ходе нагрузки ИЕ снизилась от $28,9 \pm 6,7\%$ от ОЕЛ до $24,1 \pm 6,8\%$ ($p < 0,001$), при этом ИЕ как в покое, так и после нагрузки хорошо коррелировала с результатом 6-МТ ($r = 0,41$ и $0,52$, $p < 0,001$) (рис. 7). Также была отмечена статистически значимая взаимосвязь между изменениями ИЕ и одышки по шкале Борга ($r = -0,49$, $p < 0,001$).

В условиях реальной жизни пациенты с ХОБЛ, стремясь избежать тяжелой одышки при физической нагрузке, вынуждены уменьшать свою физическую активность, что ведет к детренированности, ухудшению качества жизни и утяжелению течения ХОБЛ (рис. 8).

Особенно важным представляется, что **показатели ЛГИ могут служить сильными предикторами летальности** у больных ХОБЛ. В крупном когортном исследовании в течение 3 лет проводилось наблюдение за 689 больными ХОБЛ (средний ОФВ₁ $1,17$ л) [23]. Одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности оказалось отношение ИЕ/ОЕЛ, которое авторы предложили называть инспираторной фракцией. При ИЕ/ОЕЛ $\leq 25\%$ выживаемость больных была значительно меньше, чем у больных с инспираторной фракцией $> 25\%$ (32 против 36 мес, $p < 0,001$, рис. 9). В регрессионной модели Коха отношение ИЕ/ОЕЛ $\leq 25\%$ являлось предиктором летальности больных ХОБЛ от всех причин (отношение рисков 1,97) и от дыхательной недостаточности (отношение рисков 2,04).

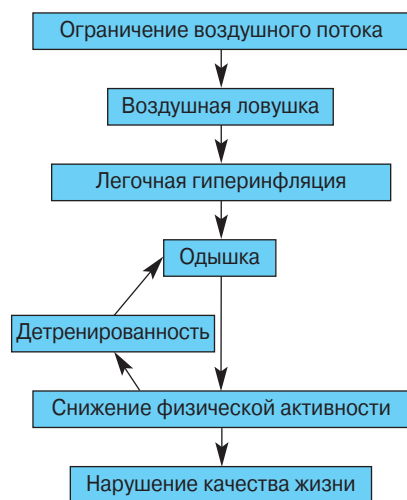


Рис. 8. Последствия ограничения воздушного потока и воздушной ловушки при ХОБЛ.

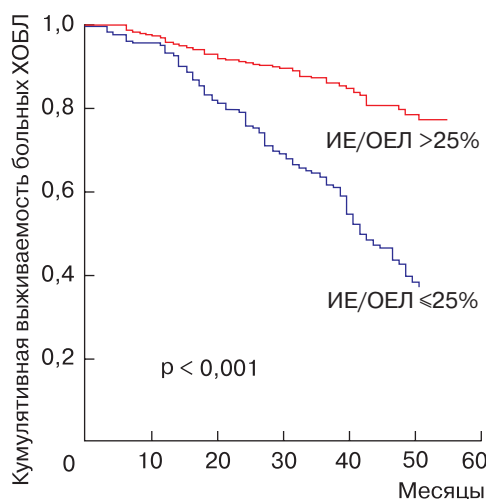


Рис. 9. Выживаемость больных ХОБЛ (кривые Каплана–Мейера) в зависимости от отношения ИЕ/ОЕЛ (Casanova C. et al., 2004).

Коррекция ЛГИ у больных ХОБЛ

Уменьшение ЛГИ у больных ХОБЛ может быть достигнуто при помощи **хирургической редукции легочных объемов** (ХРЛО) и применения бронходилататоров (фармакологическая редукция легочных объемов).

Хирургические методы

ХРЛО – паллиативная процедура, задачей которой является уменьшение выраженности ЛГИ у больных с терминальными стадиями ХОБЛ (преимущественно эмфизематозным вариантом). Впервые подобная операция была выполнена более 50 лет назад, однако из-за высокой летальности быстро вышла из практики. Затем в 1993 г. Cooper J.D. et al. возродили ХРЛО – у больных с тяжелой диффузной эмфиземой двусторонняя краевая резекция легких через срединную стернотомию оказалась очень эффективной [24]. Благодаря улучшению механики легких и грудной клетки, а также позиции дыхательных мышц ХРЛО приводит к уменьшению одышки, повышению физической толерантности и улучшению качества жизни у больных ХОБЛ [25]. По данным крупного исследования NETT, ХРЛО повышает выживаемость больных с низкой толерантностью к физическим нагрузкам, у которых эмфизема преимущественно локализована в верхних отделах легких.

В большинстве проведенных исследований ХРЛО приводила к снижению ОЕЛ, ФОЕ и ОО, измеренных при бодиплетизмографии. Эффект ХРЛО сохраняется в течение 3–5 лет: так, в одной из работ (88 больных ХОБЛ) через 3 года после операции ОЕЛ ($7,5 \pm 0,3$ л) и ОО ($4,8 \pm 0,3$ л) оставались достоверно более низкими по сравнению с дооперационными значениями ($9,2 \pm 0,2$ и $6,5 \pm 0,2$ л соответственно) [26].

Недавно появились сообщения о новом инструментальном методе уменьшения ЛГИ – **бронхоскопической редукции легочного объема** [27]. В основе метода лежит эндобронхиальная обструкция крупных бронхов в регионах с наиболее выраженными эмфизематозными изменениями, что приводит к развитию в них абсорбционных ателектазов и коллапсов. При этом во время бронхоскопии вводят несколько (4–11) односторонних клапанов (рис. 10). Первые результаты оказались довольно обнадеживающими: через 4 нед после установки клапа-

нов было отмечено снижение ФОЕ от $7,1 \pm 1,5$ до $6,6 \pm 1,7$ л ($p = 0,03$) и повышение времени толерантности к субмаксимальной нагрузке от 227 ± 119 до 315 ± 195 с ($p = 0,03$).

Поддерживающая медикаментозная терапия

В нескольких исследованиях в острых пробах продемонстрирована эффективная фармакологическая редукция легочных объемов при назначении β_2 -агонистов короткого и длительного действия, антихолинергических препаратов и ксантинов [4, 20, 28]. Относительно недавно было показано, что продолжительное и стабильное уменьшение ЛГИ (и связанное с этим уменьшение одышки и улучшение физической работоспособности) у больных ХОБЛ может быть достигнуто при длительной регулярной терапии тиотропием, который оказался первым препаратом с доказанными эффектами на ЛГИ.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось влияние терапии **тиотропием** в течение 4 нед на выраженность ЛГИ у 81 больного ХОБЛ (средний ОФВ₁ 43% от должного) [29]. Определение легочных объемов выполняли каждые 2 нед при помощи бодиплетизмографии до приема препарата (т.е. через сутки после предыдущей ингаляции) и через 30, 60, 120 и 180 мин после ингаляции. В конце 4-й недели терапии было отмечено существенное и достоверное улучшение скоростных и объемных показателей (ОФВ₁, ИЕ, ФОЕ) в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо – как до очередного приема препарата, так и через 3 ч после ингаляции (рис. 11). Таким образом, впервые было показано, что регулярная терапия тиотропием позволяет уменьшить выраженность легочной гиперинфляции и данный эффект поддерживается на протяжении 24 ч в сутки.

Влияние длительной терапии **тиотропием** на легочные объемы и толерантность больных к физическим нагрузкам

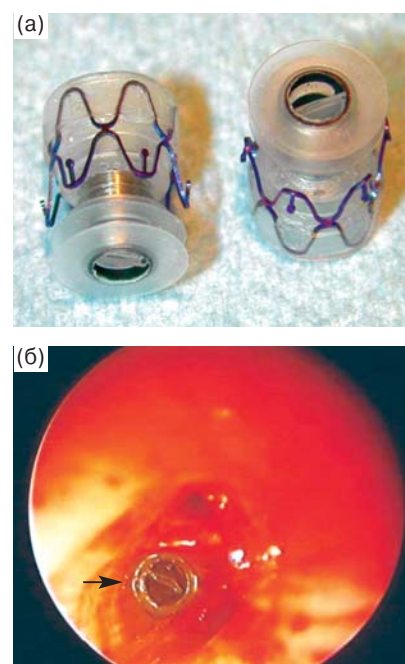


Рис. 10. Эндобронхиальный клапан (а) и его вид после установки в сегментарный бронх (б).

изучалось в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [30]. На протяжении 6 нед проводилось сравнение эффектов тиотропия и плацебо у 197 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ $44 \pm 13\%$ от должного). Физическая работоспособность больных (по данным эргоспирометрического исследования с уровнем нагрузки 75% от максимального потребления кислорода), легочные объемы и одышку оценивали за 5 дней до начала терапии, в день начала терапии, на 21-й и 42-й день терапии. Значительное улучшение легочных объе-

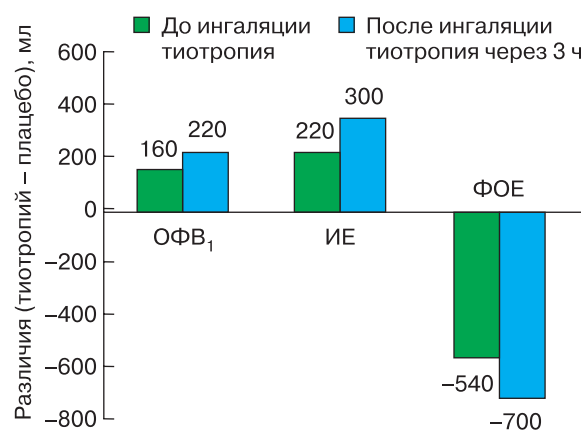


Рис. 11. Различия функциональных показателей у больных, принимающих тиотропий или плацебо, на 28-й день терапии; все различия достоверны, $p < 0,01$ (Celli B. et al., 2003).

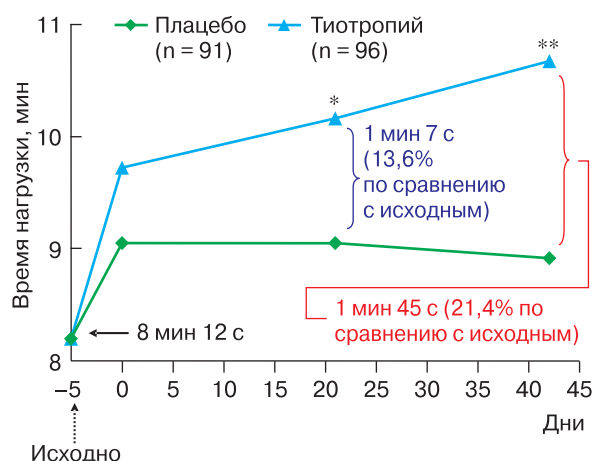


Рис. 12. Время переносимости физической нагрузки при использовании тиотропия и плацебо. Различия между группами достоверны: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (O'Donnell D.E. et al., 2004).

мов (снижение ОО и ФОЕ, повышение ИЕ) было отмечено у больных, принимавших тиотропий, по сравнению с группой плацебо уже после приема первой дозы препаратов. Улучшение объемов в группе тиотропия сохранялось на 21-й и 42-й дни терапии — как до приема препарата, так и после (еще более выраженное). Примечательно, что на 42-й день наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение ОЕЛ в этой группе (приблизительно на 200 мл). Улучшение легочных объемов сопровождалось увеличением физической работоспособности: время переносимости нагрузки у больных в группе тиотропия на 21-й и 42-й день было достоверно больше, чем в группе плацебо (рис. 12).

Той же группой авторов был изучен эффект на ЛГИ β_2 -агониста длительного действия **сальметерола** [31]. В перекрестное плацебоконтролируемое исследование были включены 23 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ $42 \pm 3\%$ от должного, ФОЕ $5,51 \pm 0,22$ л), у которых после 2 нед приема сальметерола или плацебо изучали одышку, физическую работоспособность (нагрузка 75% от максимального потребления кислорода) и легочные объемы. После приема сальметерола по сравнению с плацебо было отмечено повышение ИЕ на $11 \pm 2\%$ от должной и снижение ФОЕ на $11 \pm 3\%$ от должной. Во время физической нагрузки у больных после приема сальметерола наблюдалось

также повышение ИЕ, ДО, потребления кислорода (на $8 \pm 3\%$), МВЛ (на $12 \pm 3\%$) и увеличение времени нагрузки (на $58 \pm 19\%$). Уменьшение одышки во время нагрузки коррелировало с увеличением ДО ($r = -0,88$, $p = 0,0005$).

Недавно опубликованы результаты исследования, посвященного изучению влияния комбинированной терапии **тиотропием** и β_2 -агонистом длительного действия **формотеролом** на функциональные

легочные показатели (в том числе ЛГИ) у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (средний ОФВ₁ $38 \pm 10\%$ от должного) [32]. Комбинированная терапия тиотропием (1 раз в сутки) и формотеролом (2 раза в сутки) приводила к значительному увеличению ОФВ₁ в течение суток — на 0,2 л, что превышало его прирост на фоне монотерапии этими препаратами. Практически впервые изучено влияние медикаментозной терапии на суточную динамику ИЕ и было показано, что ИЕ подвержена циркадным вариациям, и наибольшая по выраженности ЛГИ у больных ХОБЛ наблюдается в ранние утренние часы. Авторы показали, что комбинированная терапия позволяет заметно уменьшить, но не полностью предотвратить ночное ухудшение бронхиальной обструкции и ЛГИ у больных ХОБЛ. Среднесуточное повышение ИЕ на фоне комбинированной терапии тиотропием и формотеролом составляло 0,22 л, при этом пик улучшения ИЕ наблюдался через 2 ч после назначения препаратов, а среднее повышение ИЕ в дневные часы составило 0,29 л. Данные положительные изменения ИЕ, безусловно, являются клинически значимыми и сопровождаются заметным облегчением одышки и повышением физической работоспособности у больных ХОБЛ.

Список литературы

1. GOLD. Updated 2005 // www.goldcopd.com

2. Wolkove N. et al. // Chest. 1989. V. 96. P. 1247.
 3. Belman M.J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. P. 967.
 4. Черняк А.В. и др. // Пульмонология. 2003. № 1. С. 50.
 5. O'Donnell D.E. // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. 180.
 6. Gibson G.J. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 2640.
 7. Ferguson G.T. // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. 176.
 8. Milic-Emili J. // Recent Prog. Med. 1990. V. 81. P. 733.
 9. Macklem P.T. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1984. V. 129. P. 1.
 10. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. // Хроническая обструктивная болезнь легких. М., 1998. С. 249.
 11. Similowski T. et al. // N. Engl. J. Med. 1991. V. 325. P. 917.
 12. Decramer M. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 934.
 13. O'Donnell D.E. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P. 530.
 14. Brochard L. // Intensive Care Med. 2002. V. 28. P. 1376.
 15. Pepe P.E., Marini A. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1982. V. 126. P. 166.
 16. Scharf S.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 314.
 17. Tantucci C. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 799.
 18. Duranti R. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 2009.
 19. Pellegrino R. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 543.
 20. O'Donnell D.E. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 542.
 21. Murariu C. et al. // Chest. 1998. V. 114. P. 965.
 22. Martin J.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1395.
 23. Casanova C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 591.
 24. Cooper J.D. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995. V. 109. P. 106.
 25. Martinez F.J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P. 1984.
 26. Fujimoto T. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002. V. 21. P. 483.
 27. Hopkinson N.S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 453.
 28. Chrystyn H. et al. // Br. Med. J. 1988. V. 297. P. 1506.
 29. Celli B. et al. // Chest. 2003. V. 124. P. 1743.
 30. O'Donnell D.E. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 86.
 31. O'Donnell D.E. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 832.
 32. van Noord S.A. et al. // Chest. 2006. V. 129. P. 509.