

ГЛАВА 4. ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ

С.Д. Горбунков, М.В. Самсонова, О.В. Лукина, Л.Д. Кирюхина

CHAPTER 4. LUNG EMPHYSEMA

Stanislav D. Gorbunkov, Maria V. Samsonova, Olga V. Lukina, Larisa D. Kiryukhina

Впервые эмфизему легких (ЭЛ) описал *Matthew Baillie* в труде «Патологическая анатомия некоторых из самых важных частей человеческого тела» (1793): «При открытии грудной клетки необычно то, что легкие не спадаются и заполняют полностью пространство с обеих сторон сердца, при более тщательном осмотре их ячейки переполнены воздухом, как будто на их поверхности находится огромное количество маленьких пузырьков». В 1826 г. *Rene Laennec* в трактате «О непрямой аускультации при заболеваниях грудной клетки» заметил: «Легкие при эмфиземе сильно выпячены, их очень трудно сплющить и сделать более податливыми. При пальпации они дают ощущение пуховой подушки. Размер видимых пузырьков увеличивается, они становятся неодинаковыми».

Определение ЭЛ сформулировано на симпозиумах в Лондоне (1958), Женеве (1960), Москве (1962), и не претерпело с тех пор значительных изменений. Основная роль в окончательном определении термина признается за Национальным институтом сердца, легких и крови (*National Heart Lung and Blood Institute – NHLBI, США*), в 1985 г. опубликовавшем доклад рабочей группы под названием *The definition of emphysema*: «Эмфизема легких – необратимое увеличение воздушных пространств ацинуса, сопровождающееся деструкцией альвеолярных стенок без сопутствующего фиброза» [1].

Клинически повышение воздушности легких связано с необратимой бронхиальной обструкцией – хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В редакции Европейского респираторного общества от 2017 г. она определяется как распространенное заболевание, поддающееся предотвращению и лечению и характеризующееся устойчивым ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с многолетним воспалительным ответом бронхов и легких на токсичные частицы или газы [2]. В прогрессировании ХОБЛ большую роль играют различные факторы риска, которые разделяют на несколько групп: внутренние и внешние, предполагаемые и доказанные [3, 4]. Большинство авторов сходятся во мнении, что вдыхание вредных частиц и га-

зов является основной причиной, запускающей процессы хронического воспаления в дыхательной системе; оно приводит к появлению необратимой бронхиальной обструкции, бронхиту и иных симптомов, прогрессирующих с той или иной скоростью [5–7]. Агрессивные агенты, содержащиеся в табачном дыме, влияют на все ткани дыхательной системы – паренхиму, верхние и нижние дыхательные пути, сосуды легких, – и запускают комплекс патологических реакций, приводящих к анатомическим изменениям, которые, в свою очередь, снижают основную функцию легких [8, 9]. Большое значение в развитии ХОБЛ имеют профессиональные факторы внешней среды [5, 6, 10] и генетическая предрасположенность [8, 11]. Клинические признаки заболевания у части пациентов появляются в возрасте моложе 40 лет, но в основном симптомы появляются именно к этому возрасту [3].

Как правило, ХОБЛ сопровождает ЭЛ с волнообразным течением, рецидивами инфекционных обострений, после которых наблюдается ступенчатое необратимое ухудшение дыхательной функции [12]. Наиболее частыми причинами обострения выступают инфекционные заболевания, вызванные различными возбудителями [13, 14]. Рецидивы инфекционных обострений являются основным фактором прогрессирования бронхиальной обструкции [12, 15]. Также у значительной части пациентов отмечается снижение перфузии паренхимы легких, в т. ч. за счет эмболии мелких ветвей легочной артерии и поражения различных отделов микроциркуляторного русла. Так, по результатам патологоанатомических исследований острые нарушения кровообращения у больных ХОБЛ являются причиной смерти в 28–51% случаев [9, 16]. Вместе с ХОБЛ влияние оказывают сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, аритмии) [13, 17].

В настоящее время ни одна из теорий развития ЭЛ (сосудистая, механическая, протеазно-антипротеазного дисбаланса, нарушения баланса повреждения и регенерации) не в состоянии объяснить все

процессы и патологические изменения, наблюдающиеся у этой категории больных. Вероятно, в каждом случае имеет место определенное сочетание тех или иных нарушений. В последние годы активно изучаются несколько потенциальных патогенетических факторов ЭЛ, в т. ч. в качестве возможных мишеней для новых лекарственных препаратов.

Если роль избытка нейтрофильной эластазы в патогенезе ЭЛ исследуется уже более 40 лет, то другая группа протеолитических ферментов — матриксные металлопротеиназы (ММП) — и ее вклад в патологические процессы в легких активно обсуждаются лишь в последнее десятилетие. ММП (синоним — матриксин) — группа протеаз, содержащих в своем активном центре молекулу цинка. Их физиологическая роль состоит в облегчении внутриклеточного движения различных клеток, в частности миграции нейтрофилов в зону воспаления. ММП играют важную роль в ангиогенезе — как в физиологических, так и в патологических условиях. Для образования новых сосудов необходимо, чтобы эндотелиальные клетки могли проникать в ткань, окружающую сосудистую стенку. ММП, расщепляя белки базальной мембраны, способствуют этому процессу. Кроме того, ММП индуцируют выработку сосудистых факторов роста — медиаторов ангиогенеза. Напротив, природные тканевые ингибиторы металлопротеиназ, подавляя активность ММП, замедляют процессы сосудистого роста и клеточное передвижение, обладают противоопухолевыми свойствами [18].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) определяет рост и жизнеспособность эндотелиальных клеток, в т. ч. в легочных капиллярах. Его подавление вызывает апоптоз эндотелия, редукцию сосудов и, вероятно, способствует деструкции межальвеолярных перегородок. В легочной ткани у больных с тяжелой ЭЛ количество VEGF и его рецепторов, определенное иммуногистохимическим методом, значительно ниже, чем у здоровых [19]. На ранних этапах ХОБЛ продукция VEGF резко возрастает в противоположность крайне тяжелой стадии, когда наблюдается значительное снижение его концентрации [20, 21]. Искусственная блокада рецепторов VEGF у крыс приводит к развитию ЭЛ, причем продукты оксидативного стресса усиливают этот процесс.

Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) является одним из важнейших цитокинов фиброгенеза. Его уровень значительно повышается при интерстициальных болезнях легких, сопровождающихся фиброзом. В последние годы появились свидетельства того, что TGF- $\beta 1$ выполняет протективные функции в отношении деструкции легочной паренхимы [22]. Он способен подавлять продукцию ММП и стимулировать образование эластина [23, 24]. Физиологическая роль TGF- $\beta 1$ состоит в стимуляции восстановления баланса клеток, подвергшихся апоптозу, и ускорении репаративных процессов при воспалении. В случае его избыточной продукции ис-

ходом воспаления становится фиброз. Замечено, что у мышей с дефектом сигнальной системы TGF- $\beta 1$ фиброз не развивается, зато очень быстро прогрессирует ЭЛ [25]. У больных ХОБЛ также наблюдается снижение продукции TGF- $\beta 1$ [26].

Апоптоз служит универсальным естественным механизмом запрограммированной смерти клеток, выполнивших свою физиологическую роль. Воспаление любой локализации резко ускоряет апоптоз. При ЭЛ данному процессу в наибольшей степени подвержены альвеолоциты I типа и эндотелиальные клетки легочных капилляров [27]. В процессе апоптоза погибшие клетки захватываются макрофагами и подвергаются «перевариванию». При этом макрофаги экспрессируют целый ряд субстанций, направленных на восстановление структуры ткани, в т. ч. VEGF, TGF- $\beta 1$ и антипротеазы. Важно, что адекватная макрофагальная реакция не допускает разрушения клеточной стенки до поглощения клетки макрофагом и таким образом предотвращает антигенную стимуляцию. Существуют доказательства снижения при ХОБЛ макрофагальной активности в отношении клеток, подвергшихся апоптозу [28]. Возможно, это связано с разрушением фосфатидилсеринных рецепторов на поверхности макрофагов в условиях избытка нейтрофильной эластазы [29]. Как бы то ни было, снижение активности макрофагов приводит к подавлению экспрессии VEGF и TGF- $\beta 1$.

«Порочные круги» патогенеза эмфиземы

Апоптоз уменьшает активность репаративных процессов в альвеолярной ткани и капиллярах, а также ослабляет антипротеазный резерв. Кроме того, распад подвергшихся апоптозу клеток ведет к каскаду цитокиновых реакций и миграции нейтрофилов с высвобождением протеаз. Таким образом, существует ряд взаимодействующих патогенетических механизмов, которые, объединяясь в «порочные круги», создают условия для неуклонного прогрессирования ЭЛ даже при прекращении действия экзогенных индуцирующих факторов, таких как курение и хроническое ингаляционное действие поллютантов.

Важным для определения нозологической самостоятельности ЭЛ является вопрос о том, возможно ли ее развитие без предшествующего воспаления. Ряд исследований по подавлению рецепторов VEGF подтверждает такую возможность. Кроме того, существуют и другие невоспалительные модели ЭЛ. В эксперименте на крысах показано, что введение высоких доз системных глюкокортикостероидов (сГКС) — 2 мг/кг метилпреднизолон — уже через 1 нед. приводит к значимому увеличению альвеолярного пространства и деструкции легочного каркаса [30]. Эти изменения коррелировали с возрастанием уровня ММП9. Если животные получали ингибитор ММП9, эмфизематозные изменения не развивались. Другими невоспалительными моделями ЭЛ могут

считаться сенильная ЭЛ и ЭЛ голодающих. Если в первом случае механизм развития ЭЛ объясняется старческой инволюцией эластического каркаса легких и системными нарушениями микроциркуляции, то патогенез ЭЛ вследствие длительного голодания не вполне понятен. Так, из 370 аутопсий умерших узников Варшавского гетто, существовавшего в годы Второй мировой войны, в 50 случаях была обнаружена ЭЛ, причем > 60% составляли лица моложе 40 лет [31]. В дальнейшем исследования на крысах, лишенных пищи [32], и наблюдения у людей с нервной анорексией выявили эмфиземоподобные изменения, которые могли нивелироваться до нормы при возвращении к естественному режиму питания. Существуют два гипотетических объяснения развития ЭЛ у голодающих. Первое говорит о том, что при голодании снижается синтез структурных белков легочной паренхимы, а второе представляет эмфизему как компенсаторный механизм, необходимый для снижения кислородной нагрузки (кислород ускоряет процессы расщепления жировой, мышечной и других тканей).

Анатомические изменения при ХОБЛ затрагивают все отделы дыхательной системы: верхние и нижние дыхательные пути, паренхиму и сосуды легких [3, 13, 33, 34]. В основе постоянного прогрессирования заболевания лежит воспалительный процесс (экссудативное и продуктивное воспаление в дыхательных путях, паренхиме и сосудах легких), которому противостоят защитные механизмы легких [3, 9]. Эффективность этих механизмов обусловлена как эндогенными факторами, так и воздействием внешних агентов [35–37].

В дыхательных путях (трахея, хрящевые бронхи, мелкие бронхи и бронхиолы диаметром более 2 мм) на начальном этапе развития воспалительного процесса наблюдаются гипертрофия и гиперплазия миоцитов, которые по мере прогрессирования заболевания сменяются дистрофией и атрофией. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистом слое увеличивается пролиферация фибробластов и, соответственно, возрастает объем соединительной ткани [38]. Также воспаление в центральных дыхательных путях сопровождается гиперплазией бокаловидных клеток, повреждением и потерей ресничек, множественными изменениями, ведущими к снижению мукоцилиарного клиренса [9].

Воздействие сигаретного дыма и других вредных факторов внешней среды, повторные вирусные инфекции вызывают повторяющиеся процессы повреждения и восстановления, что приводит к травме стенок бронхиол и последующему формированию прогрессирующего стеноза мелких бронхов [5, 12]. Обструкция дыхательных путей на уровне мелких бронхов влечет за собой расширение респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков с прогрессирующим уменьшением альвеолярной поверхности легких. В результате нарушаются вен-

тиляционно-перфузионные соотношения в легком и происходит необратимая потеря эластического каркаса межальвеолярных перегородок [39]. Также важную роль в воспалительном процессе играет сосудистое русло, располагающиеся в стенках мелких бронхиол. В период обострения наблюдается выраженная лейкоцитарная инфильтрация всей стенки, и, поскольку в бронхиолах отсутствует адвентициальная оболочка, воспалительный процесс распространяется на легочную ткань, усиливая ее воспаление [3]. Реактивное полнокровие сосудов вызывает отек и еще большее сужение просвета мелких бронхов и бронхиол. В силу этих особенностей заболевания невозможно применять хирургические методы лечения у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ [40].

Патогистологическая характеристика эмфиземы

На данный момент при гистологическом исследовании принято выделять следующие виды ЭЛ [41]:

1. Центрилобулярная (центриацинарная) формы наиболее распространена. Деструкция ограничивается респираторными бронхиолами и центральными частями ацинуса, которые окружены макроскопически нормальной легочной паренхимой. Основной причиной возникновения такой ЭЛ является расслабление косо расположенных мышечных пучков бронхиол, за счет чего расширяются устья альвеолярных ходов;
2. Панлобулярная (панацинарная) ЭЛ характеризуется тем, что деструкция стенок альвеол нередко происходит в большей части легочной ткани. В основе семейных форм панацинарной ЭЛ лежат врожденные нарушения защитных механизмов. Частым, но не единственным примером такой формы является дефицит α_1 -антитрипсина [42];
3. Локализованная (парасептальная, дистальная ацинарная, буллезная) ЭЛ определяется вовлечением в патологический процесс дистальной части ацинуса. Воздушные полости при этом варианте чаще всего имеют субплевральную локализацию.
4. Перифокальная (иррегулярная) ЭЛ возникает, как правило, через несколько лет после формирования очага пневмофиброза за счет поражения стенок рядом расположенных альвеол.

Патоморфологические изменения при ЭЛ касаются прежде всего структурной единицы легких — ацинуса. Ацинус — это целостно реагирующая в условиях патологии структура, представляющая из себя систему разветвлений терминальной бронхиолы, включающая респираторные бронхиолы 3 порядков, альвеолярные ходы, мешочки и альвеолы, открывающиеся в них. По данным *Э.Р. Вейбеля* (1970), на 1 альвеолярный ход у человека приходится 21 альвеола. Число ацинусов на вторичную дольку колеблется от 3 до 8, иногда достигая 20 [43].

При морфометрическом исследовании легких было установлено снижение площади альвеолярной

поверхности при панлобулярной и центролобулярной эмфиземе. При этом происходит выраженное «обмеление» полостей альвеол, открывающихся в расширенные за счет расхождения мышечных пучков бронхиолы (рис. 1–4). При этом альвеолы приобретают косое направление, в результате чего наблюдается расширение входов в альвеолы. Выявлено изменение соотношения глубины альвеол и поперечного сечения проводящего отдела бронхиол, составляющее в норме 0,97 и повышающееся при эмфиземе легких до 3,23 [44]. Суммарная ширина респираторных бронхиол при эмфиземе увеличивается незначительно по сравнению с нормальным легким. В то же время соотношение ширины к глубине альвеол в норме ниже 1, а при эмфиземе повышается до 1,5–3,5. Таким образом, при эмфиземе увеличивается объем альвеолярных ходов и мешочков при одновременном уплощении полостей альвеол и снижении суммарной альвеолярной поверхности до 75% [45]. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между увеличением диаметра альвеол и снижением площади альвеолярной поверхности.

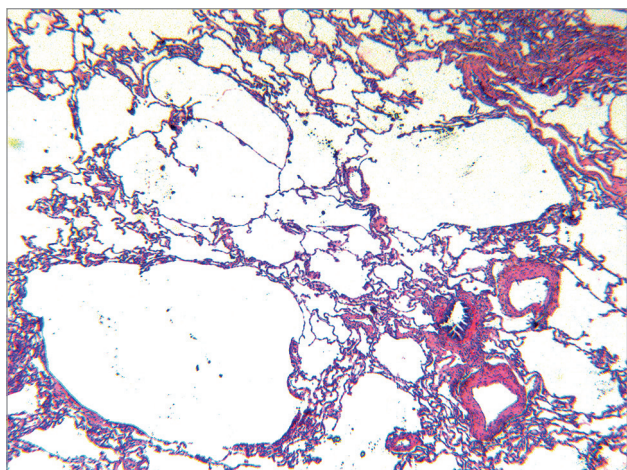


Рис. 1. Центриацинарная эмфизема легких; расширение альвеолярных ходов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 25$

Так, если в норме, по данным Э.Р. Вейбеля, диаметр альвеол составляет в среднем 250 мкм, то при эмфиземе он может увеличиваться до 1 000–4 000 мкм, причем суммарная площадь сокращается с 24,0 до 1,5 мм² [43]. Многие авторы указывают на подобные явления, происходящие в старческом возрасте при отсутствии хронического обструктивного бронхита, но при снижении эластичности легочной ткани вследствие деградации эластических волокон.

Продолжает вызывать дискуссии вопрос о взаимоотношении эластических и коллагеновых волокон в межальвеолярных перегородках на ранних стадиях обструктивной эмфиземы. Считается, что при выраженной тяжелой эмфиземе доля фиброза перегородок незначительна, в то время как в стенках респираторных бронхиол продуктивное воспаление приводит к выраженному фиброзу, особенно у курильщиков. Этот фиброз респираторных бронхиол, метаплазия эпителия в сочетании с увеличением числа бокаловидных клеток (респираторный бронхит), с одной стороны, является значимой причиной механической обструкции, а с другой – уменьшая число клеток Кла-

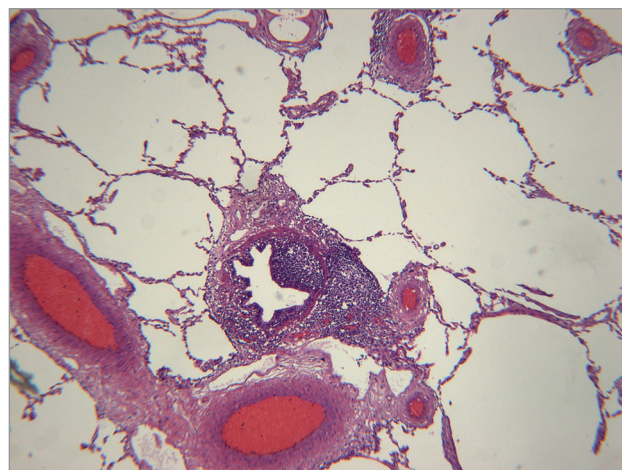


Рис. 2. Центриацинарная эмфизема; расширенное альвеолярное пространство вокруг терминальной бронхиолы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

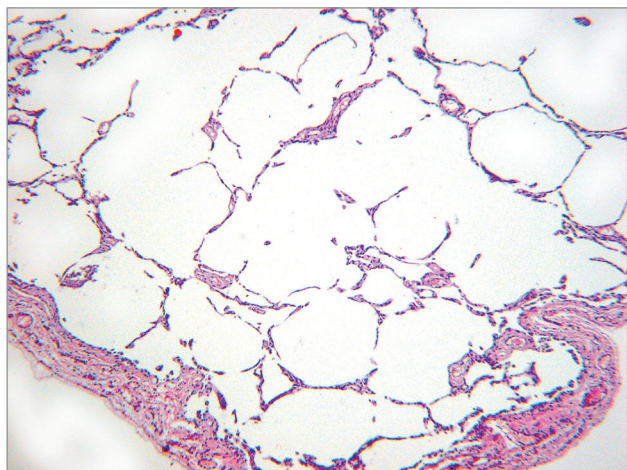


Рис. 3. Панацинарная эмфизема. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

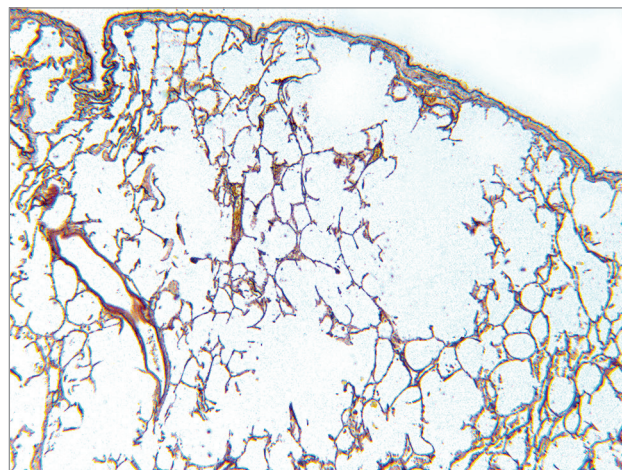


Рис. 4. Парасептальная эмфизема; расширенное альвеолярное пространство под плеврой. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 25$

ра на единицу площади, ведет к снижению концентрации α_1 -антитрипсина и, следовательно, нарушению баланса протеаз и антипротеаз [46].

Изменения структуры мышечно-эластического каркаса зависят от гипертрофии, гиперэластоза, прогрессирующего склероза стенки респираторной бронхиолы, жировой дистрофии и атрофии. Резорбция эластических волокон, происходящая в результате действия эластаз, приводит к исчезновению резервной извилистости этих волокон, их раздвиганию и атрофии. Уменьшается число клеточных элементов межальвеолярных перегородок, происходит редукция капиллярного русла вплоть до полного их исчезновения. Вследствие накопления кислых мукополисахаридов происходит фиброз альвеолярных перегородок. При эмфиземе легких в первую очередь обнаруживают выраженную патологию эластического каркаса альвеол, затрагивающую практически все компоненты аэрогематического барьера. *V.V. Domiano et al.* показали, что действие повышенного количества эластаз вызывает деградацию не только эластина, но и коллагенов различных типов, протеогликанов и фибронектина [47].

При микроскопическом изучении толстых срезов и ультраструктурном исследовании ткани легких больных с эмфиземой, полученной при биопсии, а также при операциях и аутопсии, было установлено, что основным исходом заболевания является редукция капиллярной сети межальвеолярных перегородок. При этом можно наблюдать разные стадии этого процесса — от сужения части капилляров до полной облитерации просветов большей части капиллярной сети альвеол с перикапиллярным склерозом. Слепой характер ветвления альвеолярных капилляров причинно связан с перерастяжением легочной ткани. Кроме того, показано, что снижение эластичности альвеол сопровождается потерей площади капиллярного русла легких. Это создает условия для резкого ухудшения газообмена и развития легочной гипертензии в дальнейшем (рис. 5).

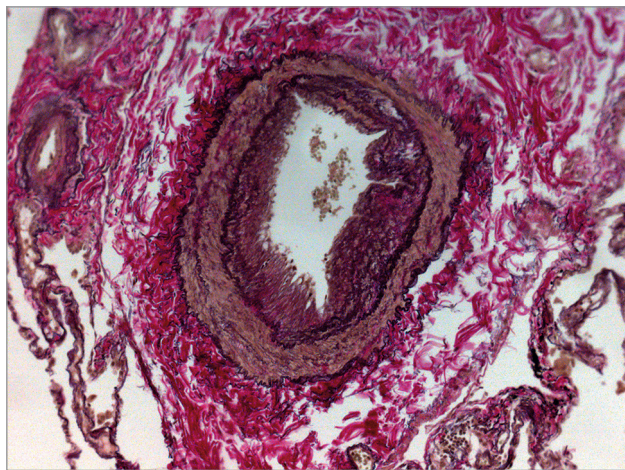


Рис. 5. Гипертрофия мышечной оболочки и фиброэластоз интимы ветви легочной артерии при легочной гипертензии. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 200$

У большинства больных имеет место комбинация нескольких видов ЭЛ. В 1926 г. *W. Miller* впервые применил термин «булла»; он же автор разделил альвеолярную и интерстициальную ЭЛ, для которой впервые использовал понятие «блебсы» (англ. *blebs* — пузыри) [48]. В отличие от булл, блебсы чаще осложняют течение интерстициальной, а не альвеолярной ЭЛ. Это острое состояние, возникающее как осложнение при искусственной вентиляции, травмах легких и некоторых других патологических состояниях. В 1932 г. *H. Kjaergaard* привел патологоанатомические данные, свидетельствующие, что в основе образования булл лежит клапанный механизм, а в 1959 г. на международном симпозиуме СІВА была принята окончательная формулировка: «Булла представляет собой эмфизематозное пространство, диаметр которого превышает 10 мм в раздутном состоянии» [49]. Несмотря на четкое количественное морфологическое определение, под буллой нередко понимают и тонкостенные полости < 10 мм в диаметре, видимые невооруженным глазом. Эту границу во многом можно считать условной, она связана с антропометрическими параметрами ациноса. В некоторых случаях легочная ткань разрушается равномерно с формированием ячеек диаметром 5–9 мм. По этой причине нет четкой границы между ЭЛ с буллами и без них. Края булл формируются висцеральной плеврой или междольковыми перегородками. По размерам они могут занимать весь гемиторакс, сдавливать окружающую легочную ткань и смещать средостение в противоположную сторону. Принято следующее деление булл в зависимости от размеров: мелкие (10–50 мм в диаметре), крупные (от 50 мм до $\frac{1}{3}$ гемиторакса) и гигантские ($> \frac{1}{3}$ гемиторакса) [50].

В настоящее время имеется две условно «механических» теории патогенеза булл — инспираторная, которая объясняет их возникновение присасывающим действием грудной клетки при вдохе, и экспираторная, или теория вентильного нарушения проходимости бронхиол. Локализация множественных булл нередко имеет «мозаичный» характер и соответствует зонам наибольшего поражения легочной ткани. Буллы могут быть многокамерными и, сливаясь, занимать обширные отделы легких [51].

Изучение ультраструктуры легких у больных буллезной ЭЛ начаты в последние десятилетия XX в. Как правило, в зоне булл обнаруживали утолщение альвеолярных перегородок за счет базальной пластинки, обилие фрагментированных коллагеновых и эластических волокон [49]. Наличие в эмфизематозном легком крупных и гигантских булл в значительной степени осложняет течение ХОБЛ. Степень вентиляции буллы имеет большое функциональное значение: при активной вентиляции булл они являются составной частью «мертвого пространства», в котором не осуществляется внешнее дыхание. При отсутствии вентиляции булл их объем формирует увеличенный остаточный объем легких (ООЛ) [52].

Углубленному исследованию биоптатов легочной ткани у больных ЭЛ посвящено значительное число публикаций, при этом методы гистологической оценки материала (иммуногистохимия) конкурируют с методами молекулярной биологии, в первую очередь полимеразной цепной реакцией, субстратом для которой служит генетический материал из периферической крови обследуемого. Одни и те же данные могут быть получены разными методами, которые, таким образом, являются конкурирующими. Так, производили анализ экспрессии генов, кодирующих концентрацию и активность различных рецепторов, которые в свою очередь отвечают за терапевтический ответ на введение тех или иных групп лекарственных препаратов, фенотипические особенности эмфиземы, клиническую форму заболевания и его прогноз [11, 53].

Гистологическое исследование — ключевой метод для обнаружения комбинации ЭЛ и иных заболеваний, не проявляющихся при дооперационном обследовании. Так, *C.A. Keller et al.* при анализе результатов гистологического исследования паренхимы легких, полученных при хирургической редукции объема легких (ХРОЛ), в 37,5% случаев установили наличие иных заболеваний, в т. ч. интерстициального фиброза, неказеозного гранулематоза, хронического воспаления и опухолевой патологии [54].

Роль эмфиземы легких в формировании фенотипа ХОБЛ

Морфологические изменения в легких определяют клиническую картину ХОБЛ [3, 14, 55, 56], а различная степень их выраженности приводит к разнообразным проявлениям заболевания, которые принято называть фенотипами ХОБЛ. По определению *J.P. Rice et al.*, «фенотип — это совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития в результате взаимодействия наследственных свойств организма и условий внешней среды» [36]. Первое больных ХОБЛ классифицировал *T. Dornhorst*, которым описаны два различных типа больных с ДН. Показано, что в формировании фенотипов ХОБЛ, особую роль играет системная ответная реакция на хроническое воспаление [37].

На данный момент классическими принято считать следующие фенотипы ХОБЛ.

1. Эмфизематозный часто отмечается у пациентов с астеническим или нормостеническим телосложением. Формирование типичных признаков является результатом деструкции легочной ткани и тканевой гипоксии под влиянием факторов внешней среды (табакокурения, промышленных поллютантов) и нередко — генетической предрасположенности [14, 38, 56].
2. Бронхитический фенотип характеризуется хронической гиперсекрецией дыхательных путей. Также к этой группе относятся пациенты с сопутствующим метаболическим синдромом. Для

них характерна повышенная концентрация С-реактивного белка, что отражает системный характер воспалительного процесса [57–59].

Выраженные симптомы бронхитического фенотипа являются противопоказанием для применения паллиативной хирургической коррекции дыхательной недостаточности (ДН). Следует учитывать, что между ярко выраженными клиническими формами имеются варианты с промежуточными проявлениями обоих фенотипов [14, 36, 37]. Основным и наиболее ценным методом их определения является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [16, 60, 61].

Нарушение кровообращения в легочной ткани у больных эмфиземой легких

Впервые роль сосудистого фактора в развитии ЭЛ оценил *Э. Изаксон* (1870). Он изложил гипотезу происхождения ЭЛ вследствие микротромбозов капилляров с последующей дистрофией и атрофией межальвеолярных перегородок [4]. В дальнейшем исследовании кровообращения у больных ЭЛ провел *A. Liebow* (1959), который отметил связь между изменениями в сосудистой системе и выраженностью ЭЛ.

В современных исследованиях отмечается поражение всех элементов сосудистого русла легких при ЭЛ [34, 62]. Уже на самых ранних этапах развития заболевания под воздействием внешних и внутренних факторов происходит утолщение стенок артериол за счет пролиферации эндотелия сосудов и гипертрофии мышечной оболочки [13]. До настоящего времени нет единого мнения об основном механизме начальных нарушений кровообращения в легочной ткани (тромбозы, текущие активные васкулиты, эндотелиальная дисфункция, генетические механизмы и др.) [5, 9]. У пациентов с более быстрым прогрессированием ЭЛ высока вероятность комбинирования нескольких факторов. Также не существует единого мнения о наличии или отсутствии воспалительных изменений в стенке легочных артерий при ХОБЛ. Так, *G. Garcia-Lucio et al.* указывают на воспаление уже на ранних стадиях развития заболевания [62]. В то же время отечественные авторы не отмечают признаков васкулита у больных ХОБЛ вне обострения [9].

Дальнейшие изменения сосудов системы легочной артерии (утолщение интимы, гипертрофия гладкомышечных клеток сосудистой стенки, изменение внутренней и наружной эластических мембран) приводят к формированию прекапиллярной легочной гипертензии [63]. При прогрессировании ХОБЛ происходит гиперплазия и гипертрофия миоцитов с отложением протеогликанов и коллагена, что еще больше сужает просвет сосудов [9]. Легочная гипертензия (ЛГ) традиционно считается ведущим патогенетическим механизмом развития дисфункции правых отделов сердца при ХОБЛ, что негативно сказывается на течении и прогнозе заболевания [38]. У пациентов с эмфизематозным фенотипом

ХОБЛ распространенность ЛГ выше [64], а давление в системе легочной артерии возрастает по мере утяжеления ХОБЛ (в среднем на 0,5 мм рт. ст. в год). Эти изменения коррелируют с ухудшением газового состава артериальной крови.

Лучевые методы диагностики эмфиземы легких

Лучевое исследование у пациентов с ЭЛ выполняется для выявления признаков повышения воздушности легочной ткани, а также для диагностики возможных осложнений основного заболевания: таких как тромбоэмболия ветвей легочной артерии, воспалительных изменений, а также выявления туберкулеза, рака легкого и метастазов опухолей иных локализаций [16, 44]. Комплексное лучевое обследование также является основным методом фенотипирования ХОБЛ [36, 37, 55], в т. ч. при определении показаний для хирургического лечения ЭЛ [45, 65, 66].

Стандартное рентгенологическое исследование имеет низкую информативность на ранних стадиях развития заболевания, и рентгенологические признаки ЭЛ практически не определяются при выполнении рентгенограмм в двух проекциях. Однако по мере прогрессирования заболевания появляются симптомы, свидетельствующие о повышении воздушности легочной ткани [67]. Исследование легких у больных с ЭЛ начинают со стандартного рентгенологического исследования органов грудной полости в прямой и боковой проекциях. При этом оценивают: прозрачность легочных полей, изменение легочного рисунка, изменение конфигурации сердечной тени, структурность корней легких. Обязательно обращают внимание на положение куполов диафрагмы (возможно ее нормальное расположение, уплощение куполов, а в некоторых случаях — инверсия диафрагмы с ее пролабированием ниже грудной апертуры) [37, 68].

К основным рентгенологическим признакам бронхиальной обструкции относятся [67]:

- повышенная прозрачность легочных полей с обеднением легочного рисунка в центральных отделах легких;
- появление ограниченных участков легочной ткани с полной потерей легочного рисунка — буллы;
- увеличение ретростернального и ректокардиального пространств;
- низкое расположение и уплощение диафрагмы (в тяжелых случаях, вплоть до ее инверсии) с укорочением диафрагмальных синусов;
- вертикальное положение сердца с уменьшением поперечного размера и выступанием дуги легочной артерии на левом контуре.

По результатам исследования пациенты могут быть разделены на несколько групп, по локализации выявленных изменений — преимущественно в верхних или нижних отделах, мозаичных или диффузных. При выявлении буллезных полостей описываются их форма, локализация, распростра-

ненность буллезных изменений, особое внимание следует уделить наличию в полостях содержимого, что может указывать на сопутствующий воспалительный процесс или утолщение стенки булл вследствие опухоли [16]. Также у части больных определяется усиление легочного рисунка за счет утолщения стенок бронхов, которое может быть следствием как перибронхиального фиброза, так и отека перибронхиальной клетчатки, которые развиваются у больных ЭЛ. Однако наиболее часто причинами изменений легочного рисунка у больных этой группы могут быть обострения ХОБЛ, присоединение инфекции или отек за счет легочно-сердечной недостаточности [68]. Выявленные при рентгеновском исследовании признаки повышения воздушности легочной ткани, новообразования, воспалительные изменения являются показаниями для проведения углубленного исследования — компьютерной томографии (КТ).

Сосудистый фактор играет одну из ведущих ролей в патогенезе ЭЛ [33]. Ухудшение перфузии легочной ткани усугубляет нарушение газообмена и в совокупности с ним определяет функциональную неполноценность легких. Методом изучения микроциркуляции легких, наиболее часто используемым в современной пульмонологии, является перфузионная сцинтиграфия, позволяющая оценить состояние капиллярного кровообращения в любом участке легочной ткани. Сцинтиграфия проводится отдельно во время различных фаз дыхания: глубокого вдоха, при спокойном дыхании, глубокого выдоха. Определение состояния перфузии легких во время вдоха и выдоха позволяет выявить изменчивость количества и протяженности дефектов накопления радиофармпрепарата. При ЭЛ локальные нарушения перфузии возникают у большинства обследованных и чаще всего соответствуют эмфизематозным зонам. Ключевое значение этого метода неоспоримо в случаях диффузной ЭЛ, когда выделение областей с максимальным снижением микроциркуляции является единственным способом определить зоны для резекции легочной ткани.

МСКТ легких — наиболее современный метод лучевого исследования, который позволяет оценить морфологические изменения в паренхиме легких, бронхиальном дереве, структурах средостения и тканях стенки грудной полости [16]. С началом внедрения в практику КТ заняла главное место среди лучевых методов диагностики ЭЛ. Для детальной оценки морфологических изменений и их протяженности разработаны способы цифрового определения степени воздушности легочной ткани. Установлено, что на вдохе величина плотности легкого —950 единиц Хаунсфилда (НУ) считается разделительной чертой между эмфизематозной и нормально функционирующей легочной тканью [16]. На данный момент все автоматизированные программы оценки тяжести ЭЛ основываются на этом положении. Самое широкое распространение получила т. н. маска плотности. При цифровой обработке сканов все отделы легких,

имеющие на вдохе плотность > -960 НУ, выделяются отдельным цветом.

На срезах КТ автоматически рассчитывается соотношение площадей нормальной и эмфизематозной легочной ткани — т. н. индекс ЭЛ, а также оценивается уровень гетерогенности (выраженная, умеренная, слабая, гомогенная) ее распределения по трем условным зонам легких (верхняя, средняя и нижняя для каждого легкого). В зависимости от того, в какой зоне индекс ЭЛ максимален, определяется тип преимущественной локализации — верхний, нижний, равномерный или мозаичный.

Отмечено, что результаты визуальной интраоперационной оценки легкого и результаты МСКТ достоверно не различаются, что свидетельствует о достаточной точности субъективной интерпретации опытным рентгенологом [63]. В современных условиях, когда малоинвазивный хирургический доступ не позволяет в нужной мере использовать пальпацию легкого, именно МСКТ позволяет получить достаточную информацию для определения тактики хирургического лечения.

Хотя использование КТ и является «золотым стандартом» диагностики ЭЛ, без сбора анамнеза и комплексной оценки функции внешнего дыхания невозможно объективно оценить морфологическую картину поражения легочной ткани. Окончательный алгоритм лучевого исследования у больных ХОБЛ включает различные лучевые методы в комплексе с оценкой как морфологического, так и функционального состояния легких [69]. КТ показана больным с ЭЛ как для оценки распространенности и степени тяжести ЭЛ, так и для выявления осложнений заболевания и диагностики сопутствующей патологии, а также для определения преобладающего фенотипа [16, 55].

В работе *C.H. Martinez et al.* показано, что степень утолщения стенок бронхов (проводилось измерение диаметра и толщины стенок 6 субсегментарных бронхов) имеют достоверную корреляционную связь с качеством жизни. Также показано, что утолщение стенки бронха на 1 мм ведет к увеличению частоты обострений в 1,84 раза [70]. Это позволяет прогнозировать высокую вероятность и тяжесть обострения после операции при очевидных симптомах бронхитического фенотипа ХОБЛ. Таким образом, данный фенотип не только симулирует нарушения, характерные для сформированной ЭЛ, но и опреде-

ляет степень одного из важных осложнений раннего послеоперационного периода.

Основываясь на полуколичественной оценке распространенности ЭЛ в паренхиме, *C.P. Hersh et al.* [68] сравнили степень ее выраженности и бронхиальную обструкцию (табл. 1). У пациентов с ЭЛ 1-й степени паренхиме можно рассматривать как практически не пораженную, т. к. у этой группы при оценке функции внешнего дыхания (ФВД) не наблюдается бронхиальной обструкции, сопровождающейся клиническими симптомами (одышкой, кашлем, инфекционными обострениями, снижением переносимости физической нагрузки). Таким образом, при незначительной ЭЛ отсутствует отрицательное воздействие на функциональное состояние легочной ткани. По мере того, как распространенность ЭЛ увеличивается, возрастает ее влияние на ряд характеристик ФВД: меняются показатели эластичности и растяжимости, скоростные и объемные показатели движения газов, снижается эффективность эвакуации содержимого респираторного и бронхиального отделов легких.

Показано, что распространенность ЭЛ и локализация изменений влияют на продолжительность жизни и прогноз заболевания. У пациентов с распространением эмфизематозной перестройки на $> 35\%$ объема легкого, прирост площади ЭЛ на каждые 5% связан с увеличением количества обострений в 2 раза ($p = 0,047$) [70]. Выявлена корреляционная зависимость степени выраженности ЭЛ и индекса BODE (B — *body mass index*, индекс масс тела; O — *obstruction*, обструкция; D — *dyspnea*, одышка; E — *exercise tolerance*, толерантность к физической нагрузке), что подчеркивает связь между рентгенологическими фенотипами и клиническими проявлениями заболевания [71]. Также показано, что у пациентов с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ распространенность перестройки легочной ткани коррелирует с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [65].

Современные мультиспиральные компьютерные томографы позволяют рассчитывать индекс эмфиземы во всех отделах легких, не выделяя определенные уровни, как предлагалось ранее для пошаговых томографов, и строить трехмерные модели ее распределения [16, 65, 72]. Выполнение КТ высокого разрешения производится в случае необходимости уточнения состояния легочной ткани и наиболее

Таблица 1. Сравнение тяжести эмфиземы и бронхиальной обструкции

Степень тяжести ЭЛ	Площади эмфизематозной ткани на срезе, %	Степень сопутствующей бронхиальной обструкции
1-я	0,5–5,0	Незначительная
2-я	5,0–25,0	Легкая
3-я	26,0–50,0	Средняя
4-я	51,0–75,0	Выраженная
5-я	$> 75,0$	Тяжелая

частым показанием к ее проведению является дифференциальная диагностика буллезных полостей различной этиологии, а также определение толщины и контура стенки буллезной полости при подозрении на опухолевое или туберкулезное поражение [73].

Таким образом комплексное предоперационное лучевое обследование позволяет детально оценить морфологическое состояние легочной ткани [49, 70, 74]. У больных ЭЛ функциональное исследование на вдохе и выдохе выполняется для выявления феномена парадоксальной вентиляции — увеличения воздушности легочной ткани при форсированном выдохе [16, 69]. Частота появления этого симптома коррелирует с возрастом и стажем курения пациентов. В целом появление симптома «воздушной ловушки» отражает патологию мелких бронхов и определяется при гетерогенной группе заболеваний, таких как ЭЛ, бронхоэктазы, облитерирующий бронхит, бронхиальная астма [65]. Важное значение имеет оценка булл в момент выдоха, при этом возможно парадоксальное увеличение размеров буллы при выдохе с ее спадением при вдохе. Функциональное исследование позволяет оценить также саму стенку буллы, зачастую она представляет собой поджатую легочную ткань, которая на вдохе представляется фиброзной структурой, а на выдохе — паренхимой легкого [73]. Этому вопросу до настоящего момента посвящено небольшое число исследований. В целом лучевая диагностика изменений в воздухоносных путях и паренхиме легкого является достаточно стандартизированной методикой [16, 75].

В последние десятилетия разработан метод, позволяющий совмещать результаты перфузионной сцинтиграфии с аксиальными срезами, получаемыми при КТ [76]. Он дает возможность оценить перфузионную функцию в целом и в любом отделе легкого, чтобы получить представление о характере нарушений кровотока, их распространенности, степени тяжести и активности патологического процесса, связав их с анатомией органа, точной количественной информацией о размерах, пространственном расположении, плотностных характеристиках органов и тканей [16, 77]. При этом чувствительность совмещенной однофотонной эмиссионной КТ и рентгеновской КТ больных составила 98%, специфичность — 90%, точность — 97%, что выше изолированных показателей отдельных методов, входящих в ее состав [34].

Методы исследования респираторной функции у больных эмфиземой легких

Эмфизема характеризуется потерей эластичности легких и значительной гиперинфляционной нагрузкой, что приводит к выраженной непереносимости физических нагрузок и усиленному ощущению одышки. Спирометрия является наиболее доступным методом оценки ФВД благодаря простоте методики и доступности аппаратуры. К недостаткам метода можно отнести трудно-

достижимый уровень взаимодействия пациента и медицинского работника, мотивации обоих к тщательному выполнению всех процедур исследования, а также изменение величины показателей вследствие утомления испытуемого. Спирометрия может использоваться для прогнозирования тяжести ЭЛ. Общий объем выдыхаемого воздуха при ЭЛ может быть меньше, поскольку легкие теряют свою эластичность. Однако, несмотря на это, воздуху требуется больше времени для выхода, и $ОФВ_1$ становится значимым показателем тяжести заболевания. Косвенным признаком гиперинфляции легких, полученным по данным спирометрии, можно считать снижение емкости вдоха ($E_{вд.}$ или IC). $E_{вд.}$ отражает рабочие пределы увеличения дыхательного объема во время усиленной вентиляции легких при физической нагрузке. Однако при отсутствии одновременных измерений общей емкости легких (ОЕЛ, или TLC), которые нужны для исключения сопутствующего рестриктивного дефекта вентиляции, достоверно утверждать о наличии гиперинфляции по величине $E_{вд.}$ нельзя. Другим спирометрическим признаком гиперинфляции может быть определение разницы между форсированной жизненной емкостью легких выдоха (ФЖЕЛ, или FVC) и спокойной жизненной емкостью легких вдоха (ЖЕЛ_{вд.}, или IVC) или выдоха (ЖЕЛ_{выд.}, или SVC). При медленных плавных маневрах определения ЖЕЛ обеспечивается более эффективное опорожнение легких, и величина данного показателя менее подвержена искажениям из-за потери эластического каркаса дистальных дыхательных путей при ЭЛ, чем при форсированном маневре. У здоровых людей при корректном выполнении маневров ЖЕЛ_{выд.}, как правило, должна практически равняться ФЖЕЛ из-за отсутствия динамической компрессии дыхательных путей, разница < 0,2 л между показателями ЖЕЛ_{выд.} и ФЖЕЛ [79]. При выраженной диффузной эмфиземе более целесообразно опираться на значение ЖЕЛ_{вд.}, у таких пациентов разрыв между ЖЕЛ_{вд.} и ФЖЕЛ_{выд.} может достигать ≥ 2 л.

В настоящее время наиболее информативным методом для определения показателей сопротивления дыхательных путей и объемов легких является бодиплетизмография [2]. При ЭЛ дистальные дыхательные пути лишены поддержки коллагенового каркаса, что приводит к увеличению сопротивления воздушному потоку и перестройке структуры легочных объемов. В отличие от других обструктивных заболеваний легких, при которых сужение дыхательных путей не связано с деструкцией эластического каркаса, для ЭЛ характерно неравномерное изменение аэродинамического сопротивления дыхательных путей (R_{aw}) — значительное повышение в экспираторной фазе дыхательного цикла и снижение в инспираторной вплоть до нормальных значений.

Другое важное патофизиологические проявление ЭЛ — формирование легочной гиперинфляции (ЛГИ), которая представляет собой увеличение конечно-эспираторного объема легких выше предсказанных значений вследствие неполного опорожнения альвеол во время выдоха. Наличие и тяжесть статической гиперинфляции могут быть описаны с использованием множества показателей, наиболее распространенными из которых являются остаточный объем (ОО, или RV), функциональная остаточная емкость (ФОЕ, или FRC), ОЕЛ, а также отношения ОО/ОЕЛ и ФОЕ/ОЕЛ. Является общепризнанным, что гиперинфляция легких имеет место, когда они превышают либо верхний предел нормальных значений (ULN, определенный как верхний 95%-ный доверительный предел эталонной совокупности), либо 120% от прогнозируемого значения [80]. Повышенное значение ОО и/или показателя ОО/ОЕЛ подразумевает задержку легочного газа — «воздушную ловушку», в то время как аномально высокие ФОЕ, ОЕЛ и/или отношение ФОЕ/ОЕЛ указывают на гиперинфляцию легких. Повышение ФОЕ, ОЕЛ и снижение $E_{\text{вд.}}/\text{ОЕЛ}$ коррелируют с процентом эмфиземы при КТ и большей одышкой [81].

Сила эластической тяги легких определяется с помощью косвенного измерения внутриплеврального давления методом внутрипищеводной манометрии, разработанной в 1880 г. *I. Rosenthal*. Пациенты с ЭЛ имеют аномально низкую эластическую тягу при любом заданном объеме легких [82]. Вследствие ее снижения уменьшается давление, необходимое для прохождения воздуха через суженные дыхательные пути, что также способствует формированию ЛГИ. Конечный эспираторный объем дополнительно увеличивается вследствие преждевременного прекращения продленного выдоха при объеме, превышающем тот, при котором уравнивается положение грудной стенки и легких. Гиперинфляция легких приводит к неэффективности дыхательных мышц. Кроме того, положительное альвеолярное давление в конце выдоха, являющееся следствием неполного выдоха, создает дополнительную нагрузку на мышцы вдоха, которую необходимо преодолеть, чтобы создать отрицательное внутригрудное давление, необходимое для инициации потока вдоха. В ряде работ отмечалось увеличение эластической отдачи легкого после операции по уменьшению объема легких у пациентов с диффузной эмфиземой, что создавало физиологическую основу для кратковременного клинического улучшения одышки и переносимости физической нагрузки [81, 82].

Диффузионная способность легких отражает условия легочного газообмена, который зависит от площади, толщины альвеолярно-капиллярного барьера и разницы парциальных давлений газа по обе стороны альвеолярно-капиллярной

мембраны. В современной пульмонологии в основном используется определение диффузионной способности по монооксиду углерода (DL_{CO}). Распространенность эмфиземы коррелирует с нарушением DL_{CO} , и при КТ была продемонстрирована четкая обратная линейная зависимость между этим показателем и тяжестью эмфиземы [83]. Снижение DL_{CO} при ЭЛ — ключевой фактор развития ДН [17]. В ряде работ отмечалось увеличение DL_{CO} после ХРОЛ [84–86], сохранявшееся и через 24 мес. [76]. Это может быть связано со снижением дисбаланса в соотношении вентиляции и перфузии альвеол (V'/Q') [86].

Увеличение объема грудной клетки, наблюдаемое у пациентов с ЭЛ, приводит к уплощению диафрагмы и уменьшению зоны ее приложения непосредственно к грудной клетке, что потенциально снижает ее способность генерировать адекватное изменение объема вдоха. Диафрагма является важнейшей дыхательной мышцей, обеспечивающей до 75% объема вдоха при спокойном дыхании. Меньшее значение при вдохе имеют наружные межреберные мышцы, а для форсированного выдоха — грудино-реберные, лестничные и грудино-ключично-сосцевидные [87]. Наиболее патофизиологически проблемные компоненты биомеханики диафрагмы при ЭЛ — вынужденный активный характер выдоха ввиду быстрого развития эспираторного коллапса мелких бронхов и усиленная работа диафрагмы в условиях гиперинфляции, а затем и гипоксии [88].

Исследования диафрагмы у пациентов с ЭЛ используются для оценки эффективности хирургического лечения [84, 89]. Чаще применяются томографические сканы диафрагмы и ультразвуковая (УЗ) визуализация правого купола. Статические параметры, среди которых длина, площадь поверхности диафрагмы, площадь поверхности купола, зоны приложения диафрагмы к грудной стенке в области синусов определялись до и после операции. Выявлено послеоперационное увеличение длины, площади поверхности и подвижности диафрагмы при уменьшении гиперинфляции, однако числовые значения этих параметров не достигают значений для здоровых лиц [90]. Определено, что после операции редукиции объема легкого увеличивается сила выдоха [91]. Также отмечено увеличение вклада диафрагмы в дыхательное усилие как в покое, так и при физической нагрузке [92]. Результаты исследования диафрагмы позволяют определить недостаточность ее функции на дооперационном этапе, однако данный метод до настоящего момента широко не применяется.

При увеличении гиперинфляции легких происходит постепенное ухудшение условий для функционирования дыхательной мускулатуры по ряду причин, среди которых основными являются изменение архитектоники миофибрилл, снижение количества саркомеров, ухудшение микроцирку-

ляции [9]. На начальном этапе дыхательная мускулатура компенсирует ухудшающиеся условия функционирования посредством увеличения силы сокращения, что приводит к ее утомлению. Следует различать утомление и слабость дыхательных мышц. Утомление — обратимый биохимический процесс, который является результатом усиленной работы и сопровождается снижением силы сокращения [93]. Важный функциональный признак этого состояния — повышение соотношения между максимальным окклюзионным давлением в верхних дыхательных путях на вдохе и на выдохе более чем до 0,4 [94]. Основным клиническим симптомом утомления диафрагмы является участие вспомогательных дыхательных мышц в акте дыхания. По данным *W.D. Pitcher et al.*, утомление дыхательных мышц регистрируется только у 10% больных с ДН, госпитализированных по поводу инфекционного обострения ХОБЛ [93].

Слабость дыхательных мышц — преимущественно необратимое состояние, которое сопровождается атрофическими изменениями в мышцах и приводит к усилению ДН [17], может являться свидетельством потери контроля над заболеванием. Возможными причинами слабости могут быть дыхательный ацидоз, электролитные нарушения, метаболические расстройства. До настоящего момента не существует единого мнения, всегда ли утомление дыхательной мускулатуры приводит к ее слабости.

Несмотря на то, что диафрагма у этих больных функционирует в условиях гиперинфляции, некоторые исследователи отмечают лишь незначительную разницу показателей диафрагмы при сравнении со здоровыми обследованными [89]. Однако при анализе результатов оперативного лечения у ряда обследованных отмечаются значимые сдвиги показателей при спокойном дыхании, среди которых прежде всего высота стояния и сократимость диафрагмы. Результаты исследования диафрагмы при форсированном дыхании значимо не изменяются, а в ряде наблюдений регистрируются отрицательные сдвиги. Причин этому несколько: осложнения послеоперационной раны; плевральные наслоения, связанные с продолжительным нахождением дренажей; прием сГКС, а также резекция базальных отделов легких, прилежащих к диафрагме [89]. Также на результаты исследования диафрагмы влияет сторона оперативного вмешательства. С помощью УЗИ невозможно адекватно оценить характеристики левой половины диафрагмы и левосторонние вмешательства приводят к менее выраженным сдвигам, по сравнению с правосторонними. У больных ЭЛ на дооперационном этапе сложно отделить нарушение подвижности диафрагмы вследствие ее работы в условиях гиперинфляции от состояний, связанных с нейромышечными расстройствами.

Таким образом, изменения респираторной функции при ЭЛ отражают морфологическую перестройку легких. На сегодняшний день функциональные методы составляют основу мониторинга динамики ЭЛ в реальной клинической практике.

Классификация эмфиземы легких

Существуют разнообразные методы классификации ЭЛ по морфологическим [9], этиологическим [40], функциональным [95] и рентгенологическим признакам [16]. Для практического применения в хирургической практике также разработаны принципы деления больных ЭЛ на подгруппы [96].

Гомогенная (однородная) ЭЛ означает отсутствие возможности визуально выявить различия в степени поражения паренхимы эмфиземой, при этом термин не обозначает непременно отсутствия различий внутренней структуры. Буллы не относят к гомогенной ЭЛ, так как при их развитии иные участки легких на макроскопическом уровне лишены булл.

Гетерогенная — неоднородная (различная по происхождению, разнообразная) ЭЛ. Поражает структурно-функциональные единицы легкого за счет нескольких различных механизмов. В ряде работ под гетерогенной ЭЛ понимают неравномерное краниокаудальное ее распределение, что вносит терминологическое разнообразие в трактовку и разделение на группы [97].

Диффузной считают ЭЛ, в той или иной степени поражающую весь орган. Данный термин широко используется в зарубежной литературе для описания тяжелой ЭЛ — «отдельной формы заболевания, являющейся самостоятельной причиной тяжелых и прогрессирующих изменений, ведущих к инвалидизации и в конечном итоге — к смерти» [98].

Эмфизематозное поражение легочной ткани, окружающей буллы, имеет большое практическое значение во время хирургического лечения. Имеются данные о том, что от ее выраженности зависят вероятность развития послеоперационных осложнений и послеоперационные положительные функциональные сдвиги. По этой причине для практического применения крайне важна классификация легочной ткани, окружающей буллы [99]:

- Тип I — одиночные буллы (рис. 6А), нередко на узком основании, с четкой границей с окружающей малоизмененной легочной тканью (нередко являющиеся причиной РП). Формирование таких булл может не сопровождаться выраженной клинической симптоматикой и при функциональном обследовании нарушения также могут отсутствовать [100].
- Тип II — буллы, ассоциированные с панацинарной ЭЛ (рис. 6Б) и, как правило, множественные или двусторонние. Выраженность ДН нередко зависит от тяжести ЭЛ в легочной ткани, окружающей буллы, а не от размеров самой буллы. У таких пациентов значительные функциональные сдвиги после операции могут отсутствовать [101].

- Тип III – синдром исчезающего легкого (*vanishing lungs*), полная потеря архитектоники легочной паренхимы (рис. 6B) с множественными буллами, четко не отграниченными от эмфизематозно измененной ткани, окружающей буллы. Больные этой группы из хирургических методов лечения могут подвергаться плевродезу в случае рецидивирующего пневмоторакса или трансплантации легких (ТЛ).

T.C. Mineo et al. показали, что наиболее выраженным и долгосрочным является функциональный результат при высокой доле удаляемого вместе с гигантской буллой ООЛ по отношению к дооперационному значению этого параметра, рассчитанному при бодиплетизмографии [102]. Именно при II типе изменений, по *R.R. Klingman*, возможны положительные функциональные сдвиги, поскольку пациенты с I типом крайне редко характеризуются выраженным снижением дыхательной функции, а при III типе доля удаляемого ООЛ будет относительно мала [99]. Также послеоперационные улучшения при II типе связаны со значительным функциональным запасом неизменной легочной ткани, окружающей буллу, даже если ее объем приближается к $\frac{1}{3}$ гемиторакса.

Методы паллиативной хирургической коррекции дыхательной недостаточности при эмфиземе легких

Первую попытку уменьшить одышку при генерализованной ЭЛ осуществил *W. Freund* в 1906 г. Считая важным патогенетическим фактором заболевания ригидность грудной клетки вследствие хронической гиперинфляции, он предложил двустороннюю резекцию хрящей 1–5-го ребер, отметив в послеоперационном периоде увеличение окружности и амплитуды движения грудной клетки, однако в дальнейшем эффект становился менее значимым ввиду фиксации реберного каркаса [103].

В 1948 г. *A.G. Савиных* обратил внимание на уменьшение одышки у больных с ЭЛ, оперированных по поводу рака кардиального отдела желудка с широкой круротомией, ваго- и спланхнотомией. Положительный функциональный результат, как предполагалось, состоял в смещении диафрагмы, вследствие чего амплитуда ее экскурсий увеличивалась, а также в увеличении венозного притока крови по нижней полой вене.

В 1952 г. *G. Crenshaw* и *D. Rowles* на основании анализа гистологических исследований, высказали предположение о том, что в эмфизематозном легком уменьшено количество сосудов и предложили использовать плевродез путем плеврэктомии для создания дополнительного коллатерального кровоснабжения легкого. В 1953 г. *O. Abbott* предложил использовать денервацию корня легкого с удалением нервных сплетений с легочной артерии и верхнюю дорзальную симпатэктомию [103].

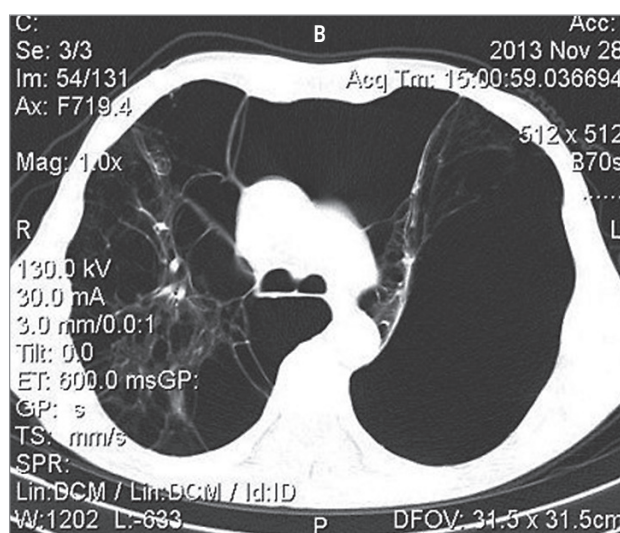
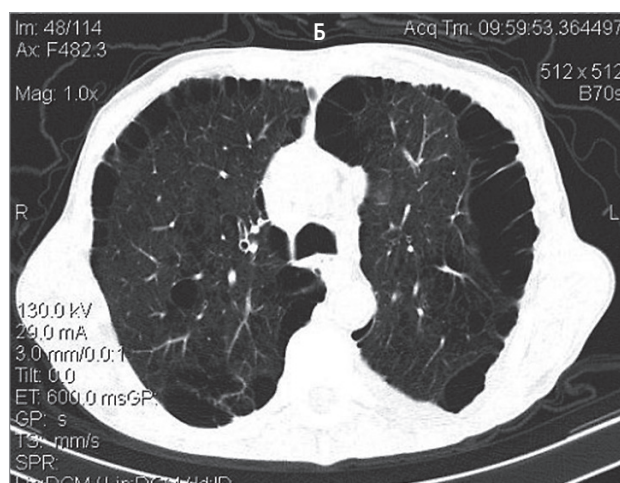
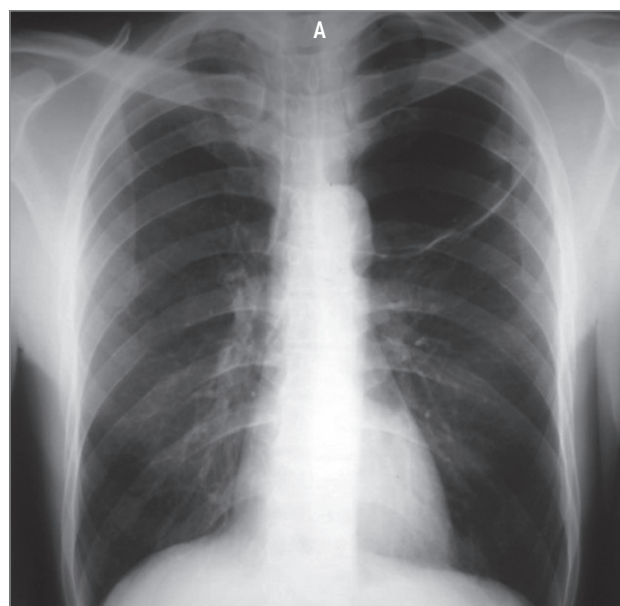


Рис. 6. Различные варианты поражения легочной ткани, окружающей буллы: А – тип I; Б – тип II; В – тип III (по *Klingman R.R. et al.*, 1991 [99])

Необходимость ликвидации несоответствия объема эмфизематозного легкого и объема грудной полости определила вектор развития хирургических способов лечения. До 1960-х основным

направлением хирургического лечения ЭЛ являлась резекция булл (РБ), крупных и гигантских булл. Отмечали, что у части больных после РБ расправлялась сдавленная легочная ткань и уменьшалась одышка. Также улучшалась бронхиальной проходимости в послеоперационном периоде. Основываясь на этом наблюдении, американские хирурги *O. Brantigan*, *E. Meuller* и *M. Kress* в 1959 г. предложили для оперативного лечения больных диффузной ЭЛ без крупных и гигантских булл (КиГБ) резекцию нефункционирующих периферических отделов легкого, дополненную денервацией корня легкого. С помощью рентгеновских методов исследования авторы выявляли эмфизематозные зоны по максимальному разрежению легочного рисунка. Объем легкого уменьшали до такой степени, чтобы при выдохе оно не превышало размеры гемиторакса. После операции отмечено уменьшение остаточного объема и снижение внутриплеврального давления. Также отмечалось увеличение подвижности диафрагмы, а денервация легкого, по мнению авторов, приводила к улучшению капиллярного кровотока и уменьшению спастического компонента бронхиальной обструкции. В работе отмечено, что у большинства пациентов положительный эффект операции длился около 5 лет, но ввиду высокой операционной летальности (16%) этот хирургический метод лечения на тот момент не нашел значительного числа сторонников.

В 1975 г. *М.Н. Мясникова* в докторской диссертации на тему «Эмфизема легких. Хирургические аспекты», основываясь на методике *O. Brantigan*, предложила дополнять резекцию легкого оментизацией его корня и костальной поверхности, а также иссечением костальной плевры на уровне 5–6-го межреберий, в сочетании с распылением в плевральной полости йодированного талька. В 1991 г. *В.В. Варламов* в докторской диссертации представил показания для хирургического лечения ЭЛ, обосновал способы РБ при различных вариантах эмфизематозного поражения легких, а также противорецидивного лечения при спонтанном пневмотораксе [50]. На тот момент в нашей стране методика хирургической коррекции ДН у пациентов без КиГБ еще не прошла клиническое внедрение.

J.D. Cooper et al., модифицировав способ редукции объема легкого *O. Brantigan*, и используя свои наблюдения за больными при ТЛ, у 16 из 20 оперированных получили значимое улучшение функциональных показателей после операции. Летальных исходов не отмечали. Были определены положительные послеоперационные клинические сдвиги вплоть до отказа пациентов от длительной кислородотерапии [104]. В основе методики лежали наблюдения за пациентами с ЭЛ, перенесшими одностороннюю ТЛ: в послеоперационном периоде на рентгенограммах со стороны опера-

ции отмечали увеличение кривизны диафрагмы, уменьшение передне-заднего размера грудной клетки, что объяснялось уменьшением давления эмфизематозного легкого на стенки грудной полости [105]. Вместе с тем средостение смещалось в сторону трансплантата, позволяя контралатеральному, также разрушенному эмфиземой легкому занять больший объем [106]. Рентгенологически при этом имело место увеличение кривизны диафрагмы как со стороны трансплантации, так и контралатерально [104]. В дальнейшем ХРОЛ стала использоваться как «мост» к ТЛ и нашла широкое распространение в крупнейших клиниках Америки и Европы. Для более точного определения оптимальной тактики лечения больных генерализованной ЭЛ потребовалось проведение рандомизированных исследований. Результаты показали преимущество хирургической редукции по методике *J.D. Cooper* перед лазерной абляцией эмфизематозно измененных участков легких, а также более выраженный функциональный эффект после двусторонней операции по сравнению с односторонней [107].

Из-за некачественного отбора операция может не принести функционального улучшения и в ряде случаев ухудшить дальнейшие перспективы лечения. Для пациентов, которым по тем или иным причинам отказано в ТЛ, единственным вариантом остается паллиативная хирургическая коррекция (ПХК) ДН, но общие принципы отбора для всех вышеописанных операций ограничивают их использование у пациентов с противопоказаниями к ТЛ: возраст > 60 лет, наличие сопутствующей тяжелой кардиальной патологии или недостаточная приверженность методам комплексной консервативной терапии. Однако в хирургических центрах, активно занимающихся лечением ЭЛ, показания для ПХК могут быть несколько расширены путем индивидуализированной оценки и предоперационной подготовки пациентов [108].

Согласно исследованию *National Emphysema Treatment Trial Research Group*, проведенному в 2003–2009 гг., наиболее выраженный функциональный результат хирургического лечения характерен для пациентов с локализацией ЭЛ преимущественно в верхних отделах. Имеются публикации результатов оперативного вмешательства у больных с преобладающей локализацией ЭЛ в «неверхних отделах», у которых отмечена меньшая выраженность и продолжительность положительного функционального эффекта по сравнению с теми, у кого ЭЛ сосредоточены в основном в верхних отделах [109–111]. Ряд исследователей сообщили о высоких показателях летальности и послеоперационных осложнений у больных с крайне выраженной ДН и гиперкапнией [107, 112]. В других публикациях авторы не обнаружили существенной разницы в течении послеоперационного периода у данной категории больных [113–115].

Публикации, посвященные резекции КиГБ у пациентов с тяжелой ЭЛ, встречаются реже [52, 102, 116]. Это может быть связано с несколькими причинами: значительная доля таких больных являются кандидатами для ТЛ, в то же время в некоторых торакальных центрах при отборе для хирургического лечения не выделяют различные варианты эмфизематозного поражения — с буллами и без них [117].

Показаниями для ПХК при эмфиземе являются: отсутствие эффекта консервативных методов лечения, значимо не влияющих на выраженность одышки (3–4-я степень по модифицированной шкале Британского медицинского совета — mMRC); низкая толерантность к физической нагрузке; частые обострения заболевания, требующие стационарного лечения; результаты инструментальных исследований, такие как ООЛ > 180%_{долж.}, ОФВ₁ < 40%_{долж.}, лучевые признаки гиперинфляции легких (повышение воздушности легочной ткани > –950 НУ); выявление доступных для резекции участков легочной паренхимы с повышенной воздушностью и сниженной или отсутствующей микроциркуляцией. Залогом успешного хирургического лечения у больных ЭЛ является строгое следование критериям отбора. Такой подход исключает выполнение операции пациентам, которые по тем или иным причинам не находятся в своей лучшей физической и функциональной форме. Также важным условием успешного исхода является своевременность обращения пациента к врачу. Часто пульмонологи применяют только фармакологические методы терапии и обращаются к хирургам, лишь когда одышка значительно инвалидизирует пациента и наступает системная декомпенсация функций организма.

Противопоказаниями для операции являются: добровольный отказ пациента в пользу продолжения комплексной консервативной терапии, результаты лучевого обследования (гомогенная эмфизема при отсутствии сохранных участков паренхимы, диффузный пневмофиброз, бронхоэктазы), результаты функционального обследования (отсутствие признаков гиперинфляции или рестриктивные изменения), выраженный эндобронхит или бронхоррея, сопутствующая патология (тяжелая ИБС, нарушения сердечного ритма, системный атеросклероз), неспособность пациента пройти предоперационную реабилитацию, продолжение курения.

Продолжительная терапия сГКС, игнорирование комплексной предоперационной реабилитации, отказ от прекращения курения, сопутствующие заболевания и предшествующие оперативные вмешательства на органах грудной клетки в большинстве случаев рассматриваются как факторы риска, приводящие к развитию послеоперационных осложнений. Однако в ряде работ продемонстрировано, что при тщательном индивидуальном подходе к лечению с учетом многих факторов операция не сопровождается повышением летальности и частоты осложнений [114, 118].

По целому ряду причин, как в нашей стране, так и за рубежом, ТЛ не может быть выполнена в оптимальные сроки у всех больных, которым она показана. Таким образом, актуально усовершенствование методов паллиативного хирургического лечения ЭЛ, предшествующих трансплантации и позволяющих увеличить качество и продолжительность жизни. Эти хирургические методы, наряду с лекарственной терапией, длительной кислородотерапией и комплексной физической реабилитацией, позволяют улучшить течение хронического инвалидизирующего заболевания и отсрочить его терминальную стадию у значительной части пациентов. Не конкурируя с собственно трансплантацией, ПХК должна присутствовать в арсенале клиник, ведущих больных в листе ожидания ТЛ. В нашей стране из-за недостаточного распространения ТЛ зачастую ПХК применяется в качестве альтернативной методики, нередко в клиниках, не имеющих значительного опыта в лечении этой категории пациентов. В недавнем периоде это являлось одной из причин истощения пула кандидатов для ТЛ.

В последние десятилетия хирургия ЭЛ развивается в том же направлении, что и торакальная хирургия в целом. Научные исследования посвящены операциям без интубации трахеи или бронхов [118, 119], использованию современных клеевых композиций [120, 121], безрезекционной методике ХРОЛ [122], расширению показаний [96, 123], результатам применения малоинвазивного и робот-ассистированного доступа, а также повторным операциям [124]. Робот-ассистированный доступ в хирургии ЭЛ позволяет улучшить визуализацию во время операции, по сравнению с иными малоинвазивными доступами, улучшает условия для выполнения этапов хирургического вмешательства, связанных с прецизионными действиями, и является перспективным для дальнейших исследований [125].

Ввиду частых противопоказаний к хирургическому лечению проводится разработка методик, применение которых возможно у большей части больных. Например, это бронхоскопические подходы, заключающиеся в установке эндобронхиальных клапанов или блокаторов, эндобронхиальном введении клеевых композиций, аутокрови, высокотемпературной деструкции сегментарных бронхов в наиболее сильно поврежденных областях легкого при различных вариантах эмфизематозного поражения [126, 127]. Целью манипуляции является создание предпосылок для развития ателектаза сегмента легкого, преимущественно затронутого эмфиземой, что, по мнению ряда авторов, приводит к положительным функциональным сдвигам, аналогичным изменениям после ПХК. При этом определены новые противопоказания, отличающиеся от хирургических, — прежде всего отсутствие выраженной междолевой

щели [128]. Применение эндоскопических методик не сопровождается изменениями ФВД ввиду выраженности внеbronхиальных путей движения газов в легком, а осложнения процедуры в виде ятрогенного пневмоторакса, obturационного пневмонита и кровотечения регистрируются у значительного числа больных [129]. Результаты такой бронхоскопической редукции объема легких зависят от опыта врача, выполняющего процедуру, а положительный эффект в виде улучшения переносимости физической нагрузки редко длится более 12–18 мес. Эти методики, как и хирургические, не рекомендуются у больных с выраженными симптомами бронхитического фенотипа ХОБЛ [127].

Также в ряде клиник продолжается практическое применение чрескожного дренирования КиГБ (*Brompton technique*) [50, 130] с последующим введением в полость буллы клеевых композиций, аутокрови и с длительной активной аспирацией. Эта методика используется у пациентов в терминальной стадии заболевания и не может быть рекомендована для широкого применения ввиду высокого риска тяжелых осложнений.

Литература

1. Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 1984; 39(2): 81–85. doi: 10.1136/thx.39.2.81.
2. Halpin DMG, Criner GJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(1): 24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
3. Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ. *Пульмонология* 2008; 3: 48–53. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-3-48-53>.
4. Изаксонъ Э. О патолого-анатомическихъ измѣненіяхъ легочныхъ сосудовъ при эмфизематозномъ процессѣ въ легкихъ. *Пульмонология* 2005; 4: 41–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-4-41-52>.
5. Данилов Л.Н., Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С. Особенности повреждения бронхов и региональной нервной системы легких ингаляционными оксидантами в эксперименте. *Болезни органов дыхания* 2007; 1: 96–105.
6. Илькович М.М., Кузубова Н.А. Патогенез хронической обструктивной болезни легких. В кн.: *Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина*. М.: Атмосфера, 2008. 82–112.
7. Розина Н.Н., Сорокина Е.В., Костюченко М.В. Синдром Вильямса–Кэмпбелла и лобарная эмфизема – редкие пороки развития легких с единой патогенетической основой. *Трудный пациент* 2009; 7 (8–9): 32–34.
8. Кузубова Н.А., Чухловин А.Б., Морозова Е.Б., Тоголян А.А. Роль функциональных вариантов генов MMP-1, MMP-3, ACE-1 и 5-НТТ в формировании некоторых особенностей течения хронической обструктивной болезни легких. *Молекулярная медицина* 2009; 2: 14–19.
9. Черняев А.Л., Самсонова М.В. *Патологическая анатомия легких: атлас*. 2-е издание, испр. и доп. М: Атмосфера, 2011.
10. Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска. *Пульмонология* 2009; 6: 53–57. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-6-53-57>.
11. Hersh CP, DeMeo DL, Silverman EK. National Emphysema Treatment Trial state of the art: genetics of emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 486–493. doi: 10.1513/pats.200706-078ET.
12. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10): 847–852. doi: 10.1136/thorax.57.10.847. Erratum in: *Thorax* 2008; 63(8): 753.
13. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких. В кн.: *Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина*. М.: Атмосфера, 2008. 374–397.
14. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких новых подход к терапии заболевания. *Терапевтический архив* 2011; 83(3): 66–74.
15. Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004; 126(5): 1443–1451. doi: 10.1378/chest.126.5.1443.
16. Лукина О.В. Значение лучевого исследования в диагностике нарушений кровообращения в легочной ткани у больных с хронической обструктивной болезнью легких. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2013.
17. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Абросимов В.Н. и др. *Пульмонология. Национальное руководство*. 2016. М: ГЭОТАР-медиа.
18. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005; 9(2): 267–285. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x.
19. Voelkel NF, Vandivier RW, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290(2): L209–L221. doi: 10.1152/ajplung.00185.2005.
20. Santos S, Peinado VI, Ramirez J et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(9): 1250–1256. doi: 10.1164/rccm.200210-1233OC.
21. Kranenburg AR, de Boer WI, Alagappan VK et al. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(2): 106–113. doi: 10.1136/thx.2004.023986.

22. Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(8): 713–717. doi: 10.1513/pats.200605-104SF.

23. Fang KC, Wolters PJ, Steinhoff M et al. Mast cell expression of gelatinases A and B is regulated by kit ligand and TGF-beta. *J Immunol* 1999; 162(9): 5528–5535.

24. Kucich U, Rosenbloom JC, Abrams WR, Rosenbloom J. Transforming growth factor-beta stabilizes elastin mRNA by a pathway requiring active Smads, protein kinase C-delta, and p38. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26(2): 183–188. doi: 10.1165/ajrcmb.26.2.4666.

25. Bonniaud P, Kolb M, Galt T et al. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF-beta-mediated pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2004; 173(3): 2099–2108. doi: 10.4049/jimmunol.173.3.2099.

26. Pons AR, Saulea J, Noguera A et al. Decreased macrophage release of TGF-beta and TIMP-1 in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 26(1): 60–66. doi: 10.1183/09031936.05.00045504.

27. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27(1): 35–43. doi: 10.1385/CRIAI:27:1:035.

28. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol Cell Biol* 2003; 81(4): 289–296. doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.t01-1-01170.x. Erratum in: *Immunol Cell Biol* 2003; 81(6): 499.

29. Vandivier RW, Fadok VA, Hoffmann PR et al. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. *J Clin Invest* 2002; 109(5): 661–670. doi: 10.1172/JCI13572.

30. Choe KH, Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R et al. Methylprednisolone causes matrix metalloproteinase-dependent emphysema in adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11): 1516–1521. doi: 10.1164/rccm.200210-1207OC.

31. Stein J, Fenigstein H. Pathological anatomy of hunger disease. *Curr Concepts Nutr* 1979; 7: 207–234.

32. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL et al. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(6): 1385–1390. doi: 10.1164/ajrccm/144.6.1385.

33. Амосов В.И. Рентгенорадиологическое и компьютерно-томографическое исследование в оценке дисфункций легких при хронических obstructивных заболеваниях: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 1996.

34. Золотницкая В.П. Нарушения легочного кровообращения при хронической obstructивной болезни легких: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2017.

35. Зарембо И.А. Хроническая obstructивная патология легких. В кн.: Пневмология в пожилом и старческом возрасте / под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: МедМассМедиа, 2005.

36. Agusti A, Calverley PM, Celli B et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11(1): 122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122.

37. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 598–604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC.

38. Хроническая obstructивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2011.

39. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2086–2092. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9706031.

40. Аверьянов А.В. Эмфизема легких у больных ХОБЛ: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2008.

41. Roggli VL, Cagle PT. Emphysema and Chronic Bronchitis. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology / ed. J.F. Tomashefski. 3rd ed. Springer Science+Business Media, 2008. 866–885.

42. Laurell CB, Erickson S. The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132–140.

43. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. М.: Медицина, 1970.

44. Есипова И.К. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука; Сиб. отд., 1975.

45. Lamb D. Chronic obstructive pulmonary disease pathology. In: Respiratory medicine / eds. R.A.L. Brewis, G.J. Gibson, D.M. Geddes. London: Bailliere Tindall, 1990. 497–507.

46. Lumsden AB, McLean A, Lamb D. Goblet and Clara cells of human distal airways. Evidence for smoking induced changes in their number. *Thorax* 1984; 39: 844–849.

47. Domiano VV, Tsang A, Kucich U et al. Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. *J Clin Invest* 1986; 78: 482–493.

48. Miller W. S. A study of the human pleura pulmonalis: Its relation to the blebs and bullae of emphysema // *Am. J. Roentgenol.* 1926. — V.15. — № 5. — P.399–407.

49. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000.

50. Варламов В.В. Эмфизема легких (патогенез, диагностика и хирургическое лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1991.

51. Greenberg JA, Singhal S, Kaiser LR. Giant bullous lung disease: evaluation, selection, techniques, and outcomes. *Chest Surg Clin N Am* 8

52. 2003; 13(4): 631–649. doi: 10.1016/s1052-3359(03)00095-4.
53. Функциональная диагностика в пульмонологии / под ред. З.Р. Айсанова, А.В. Черняка. М.: АТМО, 2016.
54. Ito I, Nagai S, Handa T et al. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(11): 1378–1382. doi: 10.1164/rccm.200506-9530C.
55. Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J et al. Histopathologic diagnosis made in lung tissue resected from patients with severe emphysema undergoing lung volume reduction surgery. *Chest* 1997; 111(4): 941–947. doi: 10.1378/chest.111.4.941.
56. Boschetto P, Miniati M, Miotto D et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *Eur Respir J* 2003; 21(3): 450–454. doi: 10.1183/09031936.03.00048703.
57. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA et al. En nombre del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-COPD). La heterogeneidad fenotípica de la EPOC [Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(3): 129–138. doi: 10.1016/j.arbres.2008.10.001.
58. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv Genet* 2001; 42: 69–76. doi: 10.1016/s0065-2660(01)42015-3.
59. Cerveri I, Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 109–112. doi: 10.1183/09059180.00002710.
60. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D et al. Initiatives BPCO Scientific Committee. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*. 2010; 36(3): 531–539. doi: 10.1183/09031936.00175109.
61. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K et al. COPD Cohort Study Group. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62(11): 932–937. doi: 10.1136/thx.2006.072777.
62. Diaz AA, Valim C, Yamashiro T et al. Airway count and emphysema assessed by chest CT imaging predicts clinical outcome in smokers. *Chest* 2010; 138(4): 880–887. doi: 10.1378/chest.10-0542.
63. García-Lucio J, Peinado VI, de Jover L et al. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195724. doi: 10.1371/journal.pone.0195724.
64. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130(2): 326–333. doi: 10.1378/chest.
65. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(3): 218–225. doi: 10.1164/rccm.200908-11890C.
66. Кузнецова Н.Ю., Труфанов Г.Е., Шустов С.Б., Алескерова Н.Г. Высокорастворимая компьютерная томография в диагностике легочной эмфиземы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Кузнецова. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2008; 2(22): 29–31.
67. Salzman SH. Can CT measurement of emphysema severity aid patient selection for lung volume reduction surgery? *Chest* 2000; 118(5): 1231–1232. doi: 10.1378/chest.118.5.1231.
68. Картавова В.А. Рентгенологическое исследование при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: Лань, 2002. 161–167.
69. Hersh CP, Jacobson FL, Gill R, Silverman EK. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007; 4(4): 331–337. doi: 10.1080/15412550701601274.
70. Лукина О.В. Комплексное лучевое исследование в диагностике обструктивных болезней легких. автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.
71. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA et al. COPD Gene Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261(1): 274–282. doi: 10.1148/radiol.11110173.
72. Martinez CH, Chen YH, Westgate PM et al. COPD Gene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67(5): 399–406. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201185.
73. Gietema HA, Zanen P, Schilham A et al. Distribution of emphysema in heavy smokers: impact on pulmonary function. *Respir Med* 2010; 104(1): 76–82. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.004.
74. Амосов В.И., Сперанская А.А., Лукина О.В., Бобров Е.И. Мультиспиральная компьютерная томография в клиниках медицинского университета. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009.
75. Аверьянов А.В., Поливанов Г.Э. Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ. Пульмонология 2006; 5: 97–101.
76. Ley-Zaporozhan J, Ley S, Kauczor HU. Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future. *Eur Radiol* 2008; 18(3): 510–521. doi: 10.1007/s00330-007-0772-1.
77. Амосов В.И., Золотницкая В.П. Способ функциональной перфузионной сцинтиграфии для диагностики заболеваний легких. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2012; 19(3): 55–58.
78. Золотницкая В.П., Лебедева Е.С., Амосов В.И., Шумилов А.А. Клинико-эксперимен-

тальные параллели в оценке нарушений кровообращения при хронической обструктивной болезни легких. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2013; 3(3): 19–27.

79. Fernandez JJ, Castellano MVCO, Vianna FAF et al. Clinical and functional correlations of the difference between slow vital capacity and FVC. *J Bras Pneumol* 2019; 46(1): e20180328. doi: 10.1590/1806-3713/e20180328.

80. Dubé B., Guerder A., Morelot-Panzini C., Laveneziana P. The clinical relevance of the emphysema-hyperinflated phenotype in COPD. *COPD Research and Practice* 2016; 2: 1. doi: 10.1186/s40749-015-0017-7.

81. Smith BM, Hoffman EA, Basner RC et al. Not all measures of hyperinflation are created equal: lung structure and clinical correlates of gas trapping and hyperexpansion in COPD: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study. *Chest* 2014; 145(6): 1305–1315. doi: 10.1378/chest.13-1884.

82. Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1095–1099. doi: 10.1056/NEJM199604253341704.

83. Gelb AF, Brenner M, McKenna RJ Jr et al. Serial lung function and elastic recoil 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1998; 113(6): 1497–1506. doi: 10.1378/chest.113.6.1497.

84. Nambu A, Zach J, Schroeder J et al. Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol* 2015; 84(5): 980–985. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.010.

85. Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 393–405. doi: 10.1513/pats.200801-013ET.

86. Nambu A, Zach J, Schroeder J et al. Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol* 2015; 84(5): 980–985. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.010.

87. van Dijk M, Klooster K, Ten Hacken NHT et al. The effects of lung volume reduction treatment on diffusing capacity and gas exchange. *Eur Respir Rev* 2020; 29(158): 190171. doi: 10.1183/16000617.0171-2019.

88. Бобков А.Г. Морфология дыхательной системы. В кн.: *Болезни органов дыхания: руководство для врачей / под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 1989. 9–32.*

89. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE et al. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1259–1266. doi: 10.1164/rccm.200412-1695OC.

90. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J et al. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on

transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest* 2002; 121(6): 1898–1910. doi: 10.1378/chest.121.6.1898.

91. Cassart M, Hamacher J, Verbandt Y et al. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1171–1175. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2006055.

92. Beling J. Lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation improve exercise capacity and reduce dyspnea during functional activities in people with emphysema. *Cardiopulm Phys Ther J* 2009; 20(2): 5–12.

93. Laghi F, Jubran A, Topeli A et al. Loyola/Hines Lung Volume Reduction Surgery Research Group. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragmatic neuromechanical coupling at 2 years. *Chest* 2004; 125(6): 2188–2195. doi: 10.1378/chest.125.6.2188.

94. Decramer M. Respiratory muscles in COPD: regulation of trophic status. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63(6): 577–602; discussion 602–604.

95. Crisafulli E, Costi S, Fabbri LM, Clini EM. Respiratory muscles training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(1): 19–25. doi: 10.2147/copd.2007.2.1.19.

96. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995.

97. Горбунков С.Д. Хирургическое лечение осложнений и исходов эмфиземы легких. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020.

98. Van Bael K, La Meir M, Vanoverbeke H. Video-assisted thoracoscopic resection of a giant bulla in vanishing lung syndrome: case report and a short literature review. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 4. doi: 10.1186/1749-8090-9-4.

99. Путов Н.В., Федосеев Г.Б. Эмфизема легких: руководство по пульмонологии. Л.: Медицина, 1984. 433–437.

100. Klingman RR, Angelillo VA, DeMeester TR. Cystic and bullous lung disease. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(3): 576–580. doi: 10.1016/0003-4975(91)90939-n.

101. Вершинина М.В. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани (клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015.

102. Darwiche K, Aigner C. Clinical management of lung volume reduction in end stage emphysema patients. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2732–S2737. doi: 10.21037/jtd.2018.02.69.

103. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Mineo D. New simple classification for operated bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(6): 1491–1497. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.067.

104. Cooper JD. The history of surgical procedures for emphysema. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(2): 312–319. doi: 10.1016/s0003-4975(96)01227-1.

105. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*

- 1995; 109(1): 106–116; discussion 116–119. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70426-4.
106. Cooper JD. Lung transplantation: a new era. *Ann Thorac Surg* 1987; 44(5): 447–448. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62099-1.
107. Todd TR, Perron J, Winton TL, Keshavjee SH. Simultaneous single-lung transplantation and lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(5): 1468–1470. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00217-8.
108. McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350–1360. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.025.
109. Горбунков С.Д., Черный С.М., Акопов А.Л. Хирургическое лечение дыхательной недостаточности у пациентов молодого возраста с диффузной эмфиземой легких. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2012; 171(6): 027–031.
110. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N et al. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1028–1032. doi: 10.1183/09031936.98.12051028.
111. Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(3): 513–525. doi: 10.1067/mtc.2003.147.
112. Tutic M, Bloch KE, Lardinois D et al. Long-term results after lung volume reduction surgery in patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3): 408–413. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.03.040.
113. Decker MR, Levenson GE, Jaoude WA, Maloney JD. Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6): 2651–2658.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.005.
114. Argenziano M, Moazami N, Thomashow B et al. Extended indications for lung volume reduction surgery in advanced emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(6): 1588–1597. doi: 10.1016/s0003-4975(96)00886-7.
115. O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM et al. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115(1): 75–84. doi: 10.1378/chest.115.1.75.
116. You B, Zhao Y, Hou S et al. Lung volume reduction surgery in hypercapnic patients: a single-center experience from China. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2698–S2703. doi: 10.21037/jtd.2018.05.195.
117. Krishnamohan P, Shen KR, Wigle DA et al. Bullectomy for symptomatic or complicated giant lung bullae. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(2): 425–431. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.049.
118. Decker MR, Levenson GE, Jaoude WA, Maloney JD. Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6): 2651–2658.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.005.
119. Pompeo E, Rogliani P, Palombi L et al. Awake Thoracic Surgery Research Group (ATSRG). The complex care of severe emphysema: role of awake lung volume reduction surgery. *Ann Transl Med* 2015; 3(8): 108. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.17.
120. He J, Liu J, Zhu C et al. Expert consensus on spontaneous ventilation video-assisted thoracoscopic surgery in primary spontaneous pneumothorax (Guangzhou). *Ann Transl Med* 2019; 7(20): 518. doi: 10.21037/atm.2019.10.08.
121. Moser C, Opitz I, Zhai W et al. Autologous fibrin sealant reduces the incidence of prolonged air leak and duration of chest tube drainage after lung volume reduction surgery: a prospective randomized blinded study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(4): 843–849. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.079.
122. Milenkovic B, Janjic SD, Popevic S. Review of lung sealant technologies for lung volume reduction in pulmonary disease. *Med Devices (Auckl)* 2018; 11: 225–231. doi: 10.2147/MDER.S127136.
123. Pompeo E, Rogliani P, Cristino B et al. Staged unilateral lung volume reduction surgery: from mini-invasive to minimalist treatment strategies. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2754–S2762. doi: 10.21037/jtd.2018.05.171.
124. Weder W, Tutic M, Lardinois D et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1): 229–236; discussion 236–237. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.10.012.
125. Kostron A, Horn-Tutic M, Franzen D et al. Repeated lung volume reduction surgery is successful in selected patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48(5): 710–715. doi: 10.1093/ejcts/ezu498.
126. Roemers R, Patberg K, van de Wauwer C et al. Robot-assisted thoracoscopic lobectomy as treatment of a giant bulla. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12(1): 31. doi: 10.1186/s13019-017-0595-3.
127. Kemp SV, Zoumot Z, Shah PL. Three-Year Follow-Up of a Patient with a Giant Bulla Treated by Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation. *Respiration* 2016; 92(4): 283–284. doi: 10.1159/000448763.
128. Poggi C, Mantovani S, Pecoraro Y et al. Bronchoscopic treatment of emphysema: an update. *J Thorac Dis* 2018; 10(11): 6274–6284. doi: 10.21037/jtd.2018.10.43.
129. Davey C, Zoumot Z, Jordan S et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998): 1066–1073. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60001-0.
130. Franzen D, Straub G, Freitag L. Complications after bronchoscopic lung volume reduction. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2811–S2815. doi: 10.21037/jtd.2018.06.66.

131. Lee KH, Cho SJ, Ryu SM et al. Fluid-filled giant bulla treated with percutaneous drainage and talc sclerotherapy: a modified Brompton technique. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 45(2): 134–137. doi: 10.5090/kjtcs.2012.45.2.134.

Информация об авторах

Горбунков Станислав Дмитриевич — д. м. н., заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел. (985) 410-67-00; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8899-4294>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохра-

ния Москвы; тел: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Лукина Ольга Васильевна — д. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии № 2 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-63-03; e-mail: griluk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>, SPIN: 7510-2698)

Кирюхина Лариса Дмитриевна — к. м. н., зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru; тел.: (495) 410-39-00 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>)