



Э.М. Ходош

От хронического бронхита заболеванию легких: история,

В декабре 1952 г. в течение нескольких дней в столице Великобритании г. Лондоне было зафиксировано более 400 случаев смерти вследствие хронического бронхита (ХБ).

Эта трагедия, известная в истории медицины как the London smog disaster of 1952, или британская болезнь, обратила внимание медицинского сообщества на проблему ХБ, считавшегося до указанных событий «обычным» заболеванием. Причины эпидемии в то время были непонятны, поскольку знания, которыми располагала медицина, были недостаточны для объяснения случившегося. Тем не менее для многих врачей эти печальные события стали фактом, который позволил объяснить их прежний клинический опыт. И тогда ХБ стали повсеместно выявлять, особенно у мужчин — жителей промышленных городов, что подчеркивало связь между развитием болезни и воздействием индустриальных поллютантов.

Не следует забывать, что в 1952-1953 гг. отсутствовало понятие хронического обструктивного бронхита. Последнее было введено в начале 1960-х гг. W.A. Brisco, который подчеркнул, что в случае ХБ в патологический процесс вовлечено не только бронхиальное дерево, но и сосудистые и паренхиматозные отделы легких. Но медицинская общественность не была застигнута врасплох лондонскими событиями 1952 г., так как десятилетием ранее R.V. Christie уже акцентировал внимание на эмфиземе легких, раскрывая в публикации за 1944 г. не только клинические симптомы и патофизиологические особенности бронхиальной обструкции как функцию снижения эластической способности легких и диффузного нарушения бронхиальной проходимости, но и введя понятие патологического мертвого пространства. Тремя годами позже, в 1947 г., R. Tiffeneau ввел в клиническую практику фундаментальные (функциональные) понятия, которые характеризуют ограничение воздушного потока в бронхиальном дереве, — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и его отношение к жизненной емкости легких (ЖЕЛ), — а также определил их информационное значение. В 1956 г. A.A. Liebow описал патологические изменения при эмфиземе легких, фокусируя внимание на сосудистых изменениях.

Первые выводы относительно британской болезни сделали английские эпидемиологи, отметив, что в Англии и Франции ХБ является причиной примерно 10% всех случаев смерти мужчин в возрасте 45-64 лет. Статистические данные, характеризующие смертность вследствие ХБ за 1953 год, показали, что в указанный период количество летальных исходов по причине данного заболевания было в 2 раза больше соответствующего показателя относительно рака легких и в 3 раза больше такового от туберкулеза. Зарегистрировано отсутствие на работе более 10% рабочих и служащих, связанное с ХБ. За период 1955-1956 гг. было утрачено 27 млн трудодней ежегодно, особенно в промышленной отрасли [1]. Результаты эпидемиологических исследований позволили заподозрить связь между угрожающим ростом смертности и веществами, загрязняющими атмосферу. Определяющей информацией для понимания случившегося были не зафиксированные случаи смерти вследствие ХБ, а тот факт, что в то же самое время поступали сведения о чрезвычайно плотном и холодном тумане, загрязненном угольным дымом. Данные, на основании которых загрязнению воздуха приписывалась роль этиологического фактора при ХБ, были следующими:

тесная связь между загрязнением воздуха и смертностью от этого заболевания; выявление возросшей летальности вследствие данной патологии и роста ее распространенности в результате урбанизации; соответствие пиков смертности сезонным пикам туманов; статистические отчеты о том, что среди работников почты, проживающих в туманных местностях, процент инвалидности выше, чем среди жителей территорий, где туманов меньше [2].

Исследования [3] показали, что у больных ХБ обострения тесно связаны с повышением содержания двуокиси серы и дыма в воздухе. A.E. Martin [4] подсчитал, что количество дополнительных летальных исходов, связанных с большими туманами в г. Лондоне между 1948 и 1959 гг., составило около 7 тыс. (включая 400 случаев смерти в 1952 г.). A.S. Fairbairn и D.D. Reid [2], обследуя почтальонов, работающих вне помещения в Великобритании, доказали, что нетрудоспособность в связи с бронхитом, количество случаев инвалидности вследствие этого заболевания и смертность от него были тесно связаны с частотой туманов в районах обслуживания. Эпидемиологические исследования показали и то, что низкий социально-экономический статус также следует рассматривать в качестве фактора риска ХБ.

Эти выводы оказались действительно объективными, но при этом не учитывалось влияние потребления табака, хотя курение в то время уже имело статус ведущей привычки среди населения европейских стран. Со временем стало ясно, что ежегодное снижение ОФВ₁ у курильщиков может составлять до 80 мл в год; у здоровых некурящих лиц — 25-30 мл начиная с 3-го десятилетия жизни. Кумулятивное потребление сигарет от 20 пачко-лет сопровождается ограничением функции легких на 10-15%, 60 пачко-лет — на 50%. Пассивное курение связано с менее выраженным, но все же значительным ухудшением функции легких (дополнительное снижение ОФВ₁ на 3,8 мл в год) [5].

Первые доказательства связи курения со смертностью от ХБ и рака легких были приведены H. Doll и A.V. Hill [6]. В исследовании, основной целью которого было определить этиологию рака легких среди 40 тыс. практикующих врачей Великобритании, авторы выявили курильщиков, установив позже причину смерти тех, кто умер за период наблюдения. Оказалось, что смертность от ХБ была значительно выше среди курильщиков, чем среди некурящих, причем данный показатель возрастал пропорционально увеличению количества выкуриваемых сигарет. Среди лиц, бросивших курить, включая прекративших курение по медицинским показаниям, смертность вначале растет, но через 5 лет летальность значительно ниже, чем среди курящих. Впоследствии другие проспективные исследования в разных странах показали те же результаты, что и в Великобритании [7]. Различные выборочные наблюдения в отношении респираторных симптомов среди населения показали преобладание кашля с мокротой среди курильщиков [8, 9]; многие из этих исследований включали тесты с определением ОФВ₁ или функции ЖЕЛ. В целом эти тесты указывали на редукцию функции дыхания у курильщиков по сравнению с некурящими. Однако только у меньшинства (≈16-20%) курильщиков имели место значительные клинические проявления

с хронической, прогрессирующей и необратимой обструкцией дыхательных путей. У большинства курильщиков, хотя у них может наблюдаться хроническое выделение мокроты, также имеются факторы риска возникновения других заболеваний, связанных с курением; не исключается и прогрессирующее снижение функции дыхания [10].

На этом этапе развития знаний причины ХБ не были окончательно определены. Стало ясным лишь то, что имеются три основных этиологических и патогенетических фактора: длительное курение, влияние промышленных и бытовых поллютантов; инфекция и низкое социально-экономическое положение больного. Затем к факторам риска развития хронической прогрессирующей и необратимой бронхиальной обструкции были отнесены внутренние параметры: гиперреактивность бронхов, связанная с длительным курением (≥15 пачко-лет), сопутствующая бронхиальная астма; незавершенное развитие легких (осложнения во время беременности, наличие отягчающих факторов в детском возрасте); генетически обусловленные нарушения. Таким образом, предрасположенность к хроническому обструктивному заболеванию легких (ХОЗЛ) может быть обусловлена влиянием множества генов (определенные варианты генетического полиморфизма). Единственный точно установленный генетический фактор риска — гомозиготный дефицит α₁-антитрипсина (отсутствие α₁-пика при электрофорезе сыворотки), обнаруживаемый у 1% больных. Ферментопатия манифестирует, как правило, на 5-6-м десятилетии жизни прогрессирующим развитием клинически значимой эмфиземы легких; рано начатая заместительная терапия в данном случае может улучшить прогноз.

Известно, что при курении имеет место значительное повреждение мукоцилиарного механизма, поскольку после каждой выкуриваемой сигареты на несколько часов парализуется деятельность ресничек; кроме того, курение нарушает архитектуру эпителиального слоя. Верна ли эта версия, судить нетрудно, так как легкое повреждение поверхности эпителиальных клеток в эксперименте, например при помощи проведения по поверхности слизистой оболочки хлопчатобумажной нитью под давлением, не превышающим 10 р, на площади 3 мм влечет за собой потерю ресничек, не повреждая значительно цитоплазмы клеток цилиарного эпителия. Однако уже это незначительное повреждение сопровождается отторжением всей толщи цилиарного эпителия, нарушением архитектуры всего многоядерного слоя, обильной десквамацией в первые часы после повреждения, а для восстановления требуется более 3 суток [11]. Известно также, что ингаляции сигаретного дыма в эксперименте нарушают стерильность респираторного тракта, что способствует колонизации последнего микроорганизмами. Помимо токсического воздействия, курение способствует развитию высокой гиперреактивности дыхательных путей [12].

Наряду с курением значительную патогенетическую роль в развитии ХОЗЛ играют органическая и неорганическая пыль, пары химикатов, другие природные и профессиональные патогенные вещества, в том числе общее загрязнение воздуха РМ_{2,5} (фракция мелкодисперсной пыли с диаметром частиц 2,5 мкм,

К хроническому обструктивному эпидемиология, патогенез, лечение

озон, диоксид серы). Обширный анализ литературных данных выявил, что 11-17% случаев ХБ, не связанного с никотиновой зависимостью, вызваны профессионально обусловленными факторами; для ХОЗЛ вклад последних предположительно составляет 2-28%. Так, многолетний труд на сварочных работах в неблагоприятных профессионально-гигиенических условиях (ограниченные помещения, отсутствие вентиляции и средств защиты дыхательных путей) сопровождается повышенной частотой развития ХОЗЛ. Курение в данном случае ухудшает прогноз. Клинические наблюдения подкреплены статистикой смертности среди сварщиков и данными, полученными в эксперименте на животных. Развитие особенно тяжелой, буллезной формы эмфиземы легких с соединительнотканными тяжами отмечено среди работников, подвергшихся интенсивной экспозиции пыли, пара или дыма от металлического алюминиевого порошка (алюминийоз). При этом заболевании нередко развивается спонтанный пневмоторакс.

Как объективизировать патогенность потенциального фактора риска? Например, немало людей, которые длительное время курят, не имеют клинических проявлений ХОЗЛ. Объясняя этот факт, следует напомнить, что патогенный фактор, а в данном случае курение табака, обычно действует на многие системы организма, и прорыв системы саногенеза может произойти в любой из них (например, заядлый курильщик кашляет, но больше страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки). К сожалению, практически не изучены достаточно разноплановые механизмы саногенеза, определяющие индивидуальную толерантность организма к воздействию факторов риска, в данном примере – к потреблению табака [13].

Так или иначе, но реакция слизистой бронхиального дерева на табачный дым стандартна, так как соотношение клеточного состава ЖБАЛ (цитограмма) у практически здорового некурящего человека достаточно стабильно. У курильщика (на начальном этапе развития ХБ/ХОЗЛ) на приближающуюся опасность в первую очередь реагируют альвеолярные макрофаги – «чистильщики» слизистой. Их количество достоверно увеличивается (в 10-25 раз), функционально они активируются. Увеличение числа макрофагов в дыхательных путях у больных ХОЗЛ связано как с притоком моноцитов из сосудистого русла под влиянием хемотаксических факторов, так и с увеличением периода их полужизни и скорости пролиферации непосредственно в легких. Активация макрофагов под влиянием табачного дыма приводит к секреции этими клетками основных провоспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, вызывают приток и активацию нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Макрофаги являются основным источником синтеза нуклеарного фактора NF- κ B, активирующего синтез провоспалительных белков [14].

Кроме цитологических, выявлены и патологоанатомические нарушения ХБ с бронхиальной обструкцией, к которым относят изменения величины крупных дыхательных путей (>2 мм в диаметре), что зависит от интенсивности слизистой продукции в результате гипертрофии бронхиальных желез и метаплазии бокаловидных клеток; толщины бронхиальной стенки, то есть плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, потери реснитчатого эпителия, цилиарной дисфункции, увеличения гладкой мускулатуры бронхов и соединительной ткани; преобладание лимфоцитов, преимущественно CD8+T-клеток (эффektorных клеток с цитотоксическим потенциалом) в стенках

крупных дыхательных путей и нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и макрофагов в воспалительном экссудате воздушного (бронхиального) пространства. Что касается мелких дыхательных путей (<2 мм в диаметре), то в них отмечают признаки нейтрофильного альвеолита; патологическое распространение бокаловидных клеток, преимущественное расположение и функционирование которых характерно для крупных отделов бронхиального дерева, и их плоскоклеточную метаплазию; экссудативную отечность и продукцию воспалительных клеток. По мере развития болезни увеличивается количество свободных радикалов и протеолитических ферментов, фиброгенных и митогенных факторов роста; активизируются процессы фиброобразования, отмечается повышенное отложение коллагена в стенках дыхательных путей.

Вышеперечисленные патоморфологические отклонения в альвеолах, бронхах и бронхиолах у некоторых больных ХБ с необратимым ограничением воздушного потока выявили еще две серьезные проблемы, касающиеся собственно дыхания, то есть обмена газов (O₂ и CO₂).

1. В некоторых случаях альвеолярный поток крови оказывался достаточным (перфузия), но поток воздуха к альвеолам (вентиляция) недостаточным; в других случаях, наоборот, поступление воздуха к альвеолам (вентиляция) было достаточным, но не хватало потока крови. Когда такое происходит, оксигенированный воздух не может достигнуть области с хорошим потоком крови, и O₂ не проникает через альвеолярно-капиллярную мембрану (диффузия) в кровь в нормальных количествах. Другими словами, вентиляционно-перфузионные нарушения в легких приводят к повышению концентрации CO₂ – мощного вазодилатора, снижающего периферическое сосудистое сопротивление и увеличивающего емкость артериального русла. Перемещение жидкости за пределы сосудистого русла и снижение эффективного объема циркуляции способствуют активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и развитию отеочного синдрома без существенного нарушения сократительной функции сердца.

2. Такого рода компретация работы респираторного насоса (обмена газов) отражалась, главным образом, на респираторных мышцах из-за возникшей гиперинфляции и сужения (обструкции) дыхательных путей. Однако в дальнейшем наступает гиповентиляция, так как недостаточное количество воздуха с кислородом из внешней среды достигает альвеол и, тем более, проникает через разрушенную альвеолярно-капиллярную мембрану в капиллярную сеть альвеол, что является системой малого круга кровообращения. С точностью до наоборот уменьшено количество CO₂, проникающее в обратном направлении в альвеолы, и, естественно, его меньше выдыхается во внешнюю среду. Как следствие, уровень CO₂ крови увеличивается (гиперкапния), а уровень O₂ крови уменьшается (гипоксемия).

При заболевании с явлениями нарушенного газообмена стали описывать изменения в паренхиме легких, которые могли быть более выраженными в центре ацинуса (центрилобулярная эмфизема с дилатацией и деструкцией респираторных бронхиол), выраженными на поверхностной части легочной ткани (что более присуще ХОЗЛ) или диффузно рассеянными по всей дольке (панлобулярная эмфизема), чаще в дистальной части и преимущественно при дефиците α_1 -антитрипсина. Во всех случаях нарушается нормальная архитектура легкого, разрушаются альвеолярные стенки, что обуславливает появление воздушных мешков

(булл) разных размеров. Количество капилляров в сохранившихся стенках уменьшено, а в легочных артериях возможен склероз. Эти нарушения ведут не только к сокращению площади мембран, через которые идет газообмен, но и к перфузии неventилируемых и вентиляции неперфузируемых участков легкого, то есть к нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений (\dot{Y}_A/Q). Одновременно страдает опорная система дыхательных путей, вследствие чего возрастает степень их спадения на выдохе. Таким образом, эмфизема легких стала больше патоморфологическим, рентгенологическим и функциональным диагнозом, чем клиническим. Зачастую деструкция альвеолярных септ приводит к формированию множественных булл, что сопровождается гиперинфляцией грудной клетки и снижением функции дыхания.

Изменения легочных сосудов могут привести к легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции («легочное сердце»). Правда, легочная гипертензия не всегда развивается при ХОЗЛ, а если возникает (\approx 40% случаев), то как защитная реакция. Морфологически это связано с первоначальным утолщением сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией; последовательным увеличением гладкомышечной ткани и инфильтрации сосудистой стенки воспалительными клетками, включительно макрофагами и CD8+T-лимфоцитами; в поздней стадии заболевания – с депозицией коллагена и эмфизематозной деструкцией капиллярного ложа.

Патогенетические характеристики ХОЗЛ связаны также с тремя типами микробиологических изменений, основанных на колонизации, размножении и распространении бактерий в слизистой бронхов, что стимулирует развитие воспалительного ответа организма. При этом стенка бронха, инфильтрируясь активированными нейтрофилами, отвечает воспалением, характеризующимся увеличением нейтрофилов, макрофагов и T-лимфоцитов (CD8+T-клетки) в различных соотношениях. Эти воспалительные клетки способны высвобождать цитокины и воспалительные медиаторы – лейкотриен-4, интерлейкин-8 (ИЛ-8), тумор-некротизирующий фактор α . В целом воспалительная реакция при ХОЗЛ отличается от таковой при бронхиальной астме; для последней не характерно поражение паренхимы легких, за исключением \approx 10% случаев, когда ХОЗЛ присоединяется к ремодулированной бронхиальной астме.

Второй тип патогенетических изменений развивается вследствие продукции воспалительными клетками протеаз и активных продуктов кислорода, превышающих потенциал факторов защиты макроорганизма. Данные факторы агрессии повреждают эпителий и стимулируют слизеобразование. Нарушается мукоцилиарный клиренс, инфицирование прогрессирует, воспалительный ответ становится хроническим. Нейтрофильная эластаза индуцирует продукцию эпителиальными клетками мощного хемоаттрактанта ИЛ-8, способствуя еще большему притоку нейтрофилов в слизистую. Кроме того, разрушение антител, компонентов и рецепторов комплемента нарушает процесс фагоцитоза. Нарушается баланс протеазы/антипротеазы с увеличением продукции (или активности) протеиназ или инактивацией (уменьшением продукции) антипротеаз. Ведущие протеазы, то есть играющие роль в патогенезе ХОЗЛ, продуцируемые нейтрофилами, – эластазы, каменсин G, протеиназа-3; макрофагами – кателсин B, L, S и различными

Продолжение на стр. 14.

От хронического бронхита к хроническому обструктивному заболеванию легких: история, эпидемиология, патогенез, лечение

Продолжение. Начало на стр. 12.

матрикс-металлопротеиназами (ММП). Главные антипротеазы, которые играют роль в патогенезе ХОЗЛ, — α_1 -антитрипсин, секреторный ингибитор лейкопротеиназы и тканевые ингибиторы ММП. Таким образом, нейтрофильная эластаза не только индуцирует секрецию слизи и гиперплазию слизистых желез, но и наиболее ярко способствует паренхиматозной деструкции. Самопродолжающийся цикл событий развивается, отвечая за прогрессирование структурных протеинов паренхимы легких и респираторного эпителия.

Оксидантный стресс — третий патогенный механизм воздействия нейтрофилов при ХОЗЛ, который может быть определен как увеличение экспозиции оксидантов (свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием) и/или уменьшение количества антиоксидантов. Кислород, озон, NO_2 оказывают мощное оксидантное действие на все структуры респираторной системы. Реактивные соединения, содержащиеся в сигаретном дыме (O_2 , O_3 , OH , H_2O_2 , NO , NOCl), вызывают экзогенный оксидантный стресс, который увеличивается или наслаивается на эндогенный, возникающий от действия реакции кислородных молекул, освобождающихся из клеток воспалительного процесса. Реализацию своего действия оксиданты осуществляют при участии ионов железа в качестве катализатора. В этой связи известно, что при ХОЗЛ в легких и особенно в альвеолярных макрофагах скапливается большое количество железа. Наиболее изученным экзогенным источником оксидантов является курение, эндогенным — нейтрофилы и альвеолярные макрофаги. Легочная антиоксидантная защита состоит из энзимных и неэнзимных систем.

В конце концов экспериментальные данные о побочных эффектах длительного курения определили три типа ХБ/ХОЗЛ соответственно трем этапам бронхиального дерева, а их морфологические изменения позволили проникнуть в суть патофизиологии этих болезней.

Итак, бронхит крупных стволов (бронхи, доступные для бронхоскопии, и первые сегментарные и субсегментарные ответвления) характеризуется гиперплазией и слизистой метаплазией серознослизистых желез ворсинчатой оболочки; слизистой метаплазией серознослизистых желез; слизистой метаплазией покровного эпителия и расслаблением экскреторных трубок (это расслабление дает бронхографическую картину бронхиального дивертикулеза). Отношение между толщиной железистых образований и общей толщиной слизистой оболочки бронхов на том же уровне известно под названием индекса Рейда. Он может быть установлен при помощи бронхиальной биопсии, им же измеряется интенсивность бронхиальных поражений крупных бронхиальных стволов (0,40). Характерная хроническая гиперсекреция слизи сопровождается стойким продуктивным кашлем, что классифицируется как простой (необструктивный, проксимальный или просто) хронический бронхит. Данный уровень процесса не представляет патогенетической угрозы для жизни больного. Возможна нивелировка процесса при прекращении курения. Определение ХБ, сформулированное Флетчером на симпозиуме СИВА-1959, соответствует только бронхиту крупных бронхиальных стволов (проксимальный бронхит).

Бронхит хрящевых дистальных бронхов проявляется фиброзным превращением бронхиальной стенки с разрушением поддерживающего остова, а именно хряща и мышечно-эластической оболочки. В результате этого бронхи могут в значительной степени изменять свои диаметры, они подвергаются расслаблению и спадению. При компьютерной томографии органов грудной клетки обнаруживается, что калибр бронхиальных трубок уже не снижается после деления их на коллатеральные, которые кажутся ампутированными и облитерированными. Бронхит дистальных пластинчатых бронхов и терминальных (бесхрящевых)

бронхиол дает картину деструктивного бронхита стенок с расширениями и изменениями калибра, или же он дает картину облитерирующего пристеночного бронхита. Клиническая картина проявляется затруднением дыхания вследствие сужения мелких воздухоносных путей (<2 мм в диаметре), обусловленного степенью вовлечения в патологический процесс легочной паренхимы. Обструктивные нарушения выдоха вызваны, главным образом, утратой эластического каркаса мелких бронхов и в меньшей степени снижением эластической тяги легких.

Преимущественно нейтрофильное воспаление, характерное для данного процесса, всегда распространяется на окружающие альвеолы, в результате чего наступает склероатрофическое перерождение. По данным литературы [15], в 33 долях легких, исследованных у 12 умерших, имевших на секции признаки ХБ, обнаружено 333 склеротических узла. Гистологически они были характерны для фиброателектазов, а воспаление респираторных бронхиол приводит к расслаблению бронхиального канала (бронхоэктазии), бронхоспазму, утолщению стенки бронхов, слизистых пробок в мелких бронхах, а также к центрилобулярной или центриацинарной эмфиземе. Эмфизема легких (гиперинфляция и деструкция) способствует прогрессированию течения заболевания, то есть формирует практически необратимую бронхиальную обструкцию. Таким образом, системная бронхиальная обструкция и эмфизема легких, развившиеся на фоне хронического, преимущественно нейтрофильного (abnormal) воспаления, — локомотив изучаемого процесса, который следует обозначать как ХОЗЛ, прогрессирование которого приводит к инвалидизации и смерти.

Едва ли нужно оговаривать, что понятие ХОЗЛ, объединяя ХБ, хронический бронхит и деструктивную эмфизему легких, отражает системное воспаление бронхиальных структур обоих легких. Тем не менее это не означает, что воспаление при ХОЗЛ охватывает диффузно и равномерно все бронхи. В условиях рецидивирующего, преимущественно нейтрофильного воспаления отдельные бронхи и паренхимы легких могут быть поражены сильнее, другие — слабее; но процесс носит системный характер, постепенно распространяясь как по горизонтали, так и по вертикали бронхолегочной системы.

Сегодня внедряется и используется множество подходов в лечении ХОЗЛ, которые могут повлиять на течение болезни, — применение ингибиторов лейкотриенов, протеаз, металлопротеиназ, фосфодиэстеразы, ретиноидов, антиоксидантов, регуляторов секреции (например, P_2Y_2 , агонистов пуринергических рецепторов, антагонистов тахикнина), фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с β_2 -агонистами длительного действия, холинолитиков длительного действия — Спиривы.

Действительно, в последние годы при лечении ХОЗЛ все больший авторитет завоевывает базисное использование антихолинергического препарата длительного действия (АХДД) титропия бромид (Спиривы), который блокирует мускариновые рецепторы (M_1 , M_3) гладкой мускулатуры дыхательных путей (ГМДП), снижает тонус блуждающего нерва, ингибирует сокращения гладких мышц и уменьшает секрецию слизи. Длительное применение АХДД не снижает бронхорасширяющего действия, в то время как эффект β -агонистов при длительном приеме может уменьшаться. Более того, можно было бы предположить наличие расслабляющего действия симпатомиметических нейронов на ГМДП. Однако у человека эффекты симпатической нервной системы, опосредованные через надпочечники, играют лишь незначительную роль в нормальной регуляции диаметра дыхательных путей. Также β -агонисты могут вызывать легочную вазодилатацию, ухудшающую вентиляционно-перфузионные отношения, что иногда приводит к снижению артериального PO_2 [16]. Титропия бромид не обладает этими свойствами.

При его длительном применении выявлено уменьшение частоты обострений, улучшение качества жизни, замедление снижения ОФВ₁ и функции легких и, наконец, снижение смертности.

Последовательная четкость клинической позиции Спиривы подтверждена обновленными данными GOLD (2008), приказа от 19.03. 2007 г. № 128, а также результатами клинических исследований UPLIFT и POET-COPD.

Исследование и результаты UPLIFT хорошо знакомы медицинской общественности. POET-COPD является прямым сравнительным исследованием длительнодействующих бронходилататоров — тиотропия бромида и сальметерола, которое показало, что Спирива статистически достоверно увеличивает время до наступления первого обострения и уменьшает риск его возникновения на 17% у всех пациентов с ХОЗЛ (2-4 ст.) в сравнении с соответствующими показателями при применении сальметерола, а также уменьшает риск возникновения первого тяжелого обострения, ведущего к госпитализации, на 28% [17]. На основании обсуждаемых данных можно с уверенностью говорить о том, что на сегодняшний день Спирива является препаратом выбора в базовой терапии больных с ХОЗЛ начиная со 2-й стадии.

Вся другая терапия может назначаться дополнительно по показаниям. Так, для купирования и предупреждения обострений ХОЗЛ широко применяется Беродуал в растворе для ингаляций, который является единственным в Украине комбинированным небулизированным бронходилататором, что обеспечивает высокую эффективность, гарантирует безопасность, уменьшает время проведения ингаляции.

В целом лечение больного ХОЗЛ нацелено на изменение основных патофизиологических механизмов («мишеней»), ответственных за ограничение необратимого экспираторного воздушного потока. Базисное лечение способно замедлить прогрессирование воспалительного процесса и направлено на устранение факторов, обуславливающих симптоматику и резко выраженную нетрудоспособность. Наиболее актуально устранить влияние факторов риска (в первую очередь прекратить курение, особенно больным с первыми тремя стадиями).

Литература

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Пер. с англ. Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
2. Fairbairn A.S., Reid D.D. Air pollution and other local factors in respiratory disease. Brit. J. prev. soc. Med., 1958, 12, 94.
3. Lawther P.J. Climate, air pollution and chronic bronchitis. Proc. Roy. Soc. med., 1958, 51, 262i.
4. Martin A.E. Epidemiological studies of atmospheric pollution: a review of British methodology. Monthly Bull. Minist. Hith. Lab. Serv., 1962, 20, 42.
5. Баур К., Прейссер А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Пер. с нем. Под ред. И.В. Лещенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.
6. Doll H., Hill A.B. Mortality in relation to smoking: 10 years observation of British doctors. Brit. Med. J., 1964, 1399, 1460.
7. United States Public Health Service. The Health Consequences of Smoking. — Public Health Service Review. Washington, US Department of Health, Education and Welfare, 1967.
8. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания. Пер. с англ., М., Медицина, 1974. — С. 325—366.
9. Давыдова Л.И., Ходош Э.М., Николенко Е.Я. Распространенность кашля как предиктора и симптома хронического бронхита среди мужского населения Харькова // Клини. мед., 1991. — № 4. — С. 51-53.
10. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 568 с.
11. Hilding A.C. In: Progress in Research in Emphysema and Chronic Bronchitis. Basel, New York, 1965, p. 329-346.
12. Paoletti P., Carrozzi L., Viegi G. et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function // Amer. J. Respir. Crit. Care Vtd. 1995. V. 151. № 6. P. 1770-1777.
13. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Н. Кокосова. — СПб.: Лань, 2002. — 288 с.
14. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // N.Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 269-280.
15. Reid Lynne. The pathology of chronic bronchitis. Br J. clin. Pract., 1961, 15, 409.
16. Гриппи А.М. Патофизиология легких. — М.: Восточная книжная компания, 2008. — 304 с.
17. Vogelmeier C. et al; for the POET-COPD investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J. Med. 2011; 364 (12): 1095-1103.