

Предупреждение и прогнозирование при ведении

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) по-прежнему остается тяжелым, прогрессирующим и трудно поддающимся контролю заболеванием, что заставляет ученых и клиницистов искать и разрабатывать новые методы и схемы его лечения. Относительно недавно был кардинальным образом пересмотрен подход к ведению пациентов с данной патологией – сделан акцент на прогнозировании и снижении будущих рисков, а не только на купировании текущих симптомов. Новый подход к лечению уже нашел свое отражение в GOLD – международных рекомендациях по диагностике и лечению ХОЗЛ, опубликованных в конце прошлого года. Смене парадигм в лечении ХОЗЛ и обновленному руководству было посвящено немало публикаций в медицинской прессе и симпозиумов на профильных конференциях. Не стал исключением и ежегодный конгресс Европейского респираторного общества (ERS), проходивший 1-5 сентября в г. Вене (Австрия). В рамках этого мероприятия состоялся организованный компанией Takeda и собравший ведущих пульмонологов мира симпозиум «Предупреждение и прогнозирование будущих рисков при ХОЗЛ». С его кратким обзором мы хотим познакомить читателей.



Во вступительном докладе профессор **B.R. Celli (США)** напомнил участникам симпозиума об актуальности проблемы ХОЗЛ, о природе этого заболевания и произошедшей недавно смене парадигм в его лечении.

Он подчеркнул, что, по данным ВОЗ, на хронические заболевания легких приходится около 7% смертей в мире.

Что касается природы заболевания, то уже доказано, что в его развитии важную роль играют как факторы окружающей среды (курение, загрязнение воздуха, респираторные инфекции, особенности питания и т.д.), так и генетическая предрасположенность.

В целом ХОЗЛ является сложной комплексной проблемой, в которой можно выделить четыре уровня – внешней среды, клинический, биологический и генетический. И решать проблему следует комплексно – сразу на всех четырех ступенях. Для этого необходимо дальнейшее изучение эпидемиологии заболевания с целью более эффективного контроля факторов внешней среды, продолжение клинических наблюдений для определения важных с практической точки зрения фенотипов заболевания и, конечно же, генетические и молекулярные исследования для более глубокого понимания природы ХОЗЛ и разработки более эффективных методов лечения.

Поскольку применявшийся много лет симптомориентированный (реактивный) подход к ведению пациентов с ХОЗЛ оказался недостаточно эффективным, пульмонологи стали обсуждать необходимость его изменения в сторону более прогностического, профилактического, персонализированного подхода, предполагающего активное участие пациента в процессе лечения. Следует отметить, что такая тенденция отмечается и в других отраслях медицины и носит название концепции Medicine 4P (predictive, preventive, personalized, participatory).

Как же на практике реализовать эту концепцию при ведении пациентов с ХОЗЛ? Во-первых, важно оценивать не только тяжесть состояния больного на текущий момент, но и будущие риски, в частности риск обострений (прогностический подход – predictive). Во-вторых, следует ориентировать терапевтические мероприятия не только на купирование симптомов, но и на снижение будущих рисков (профилактический подход – preventive). В-третьих, при выборе схемы лечения необходимо учитывать фенотип заболевания и другие особенности пациента (персонализированный подход – personalized). И, в-четвертых, необходимо мотивировать пациента на более активное участие в контроле заболевания (participatory).

Что касается фенотипов ХОЗЛ, то в настоящее время важными с точки зрения

прогноза и выбора схемы лечения считаются следующие факторы: пол, возраст, подверженность внешним факторам риска (прежде всего курение), степень нарушения функции легких (скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, наличие гиперинфляции), выраженность субъективных симптомов (одышки, депрессии), наличие системных проявлений (избыток или дефицит массы тела, снижение толерантности к физической нагрузке), склонность к обострениям, нарушения газообмена, наличие сопутствующей патологии.

Одним из наиболее важных с практической точки зрения фенотипов на сегодня представляется фенотип ХОЗЛ с частыми обострениями, который был выявлен в исследовании ECLIPSE. Это исследование показало, что наличие в анамнезе частых обострений является самым мощным предиктором развития обострений в будущем, и тем самым помогло определить подгруппу больных ХОЗЛ, которые больше других нуждаются в мероприятиях, способных эффективно предупреждать обострения.

Еще одним важным параметром определения фенотипа ХОЗЛ является скорость снижения функции легких. Всех больных ХОЗЛ можно условно разделить на две подгруппы – с быстрым снижением функции легких и с более медленным. Интересно, что данные фенотипы наблюдаются у лиц с разной степенью тяжести ХОЗЛ (то есть исходным показателем ОФВ₁). Значит, и в группе с легкой бронхообструкцией, и в группе с тяжелыми нарушениями функции дыхания могут быть как лица с быстрым снижением функции легких, так и с относительно медленным. И подходы к ведению пациентов с этими фенотипами, безусловно, должны отличаться. При лечении больных с быстрым снижением ОФВ₁ особое внимание следует уделять терапевтическим мероприятиям, способным замедлить падение функции легких.

Профессор B.R. Celli предложил использовать при ХОЗЛ алгоритм, подобный схеме ведения пациентов с раком легких.



Рис. 1. Алгоритм обследования пациента с ХОЗЛ

При этой патологии вначале проводится всестороннее обследование больного (оценка функции легких, ПЭТ, бронхоскопия, анализы крови). Затем определяется стадия заболевания и осуществляется ранжирование по международной системе TNM. На следующем этапе проводится фенотипирование, измерение уровней онкомаркеров, клеточное типирование и определение степени функциональных нарушений. И только после этого определяется схема лечения.

При ХОЗЛ предлагается использовать похожий алгоритм: обследование (оценка функции легких, ИМТ, выраженности одышки, тест на переносимость физической нагрузки, анализы крови) → определение стадии заболевания и индекса BODE → определение фенотипа (склонность к обострениям, наличие гиперинфляции, функциональные ограничения) → выбор схемы лечения (рис. 1).

► В заключение профессор B.R. Celli еще раз отметил, что ХОЗЛ – сложная комплексная проблема, о которой мы с каждым днем узнаем все больше. Уже сегодня можно выделить важные с практической точки зрения фенотипы заболевания, а индивидуализированный подход к лечению пациентов с ХОЗЛ не только необходим, но и, как показывает практика, вполне осуществим.

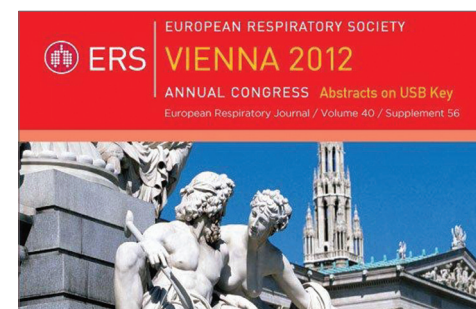


Обострениям и сопутствующей патологии при ХОЗЛ уделит внимание профессор **P.M.A. Calverley (Великобритания)**. Он сравнил обе проблемы с айсбергом, подчеркнув, что и обострения, и сопутствующие заболева-

ния очень часто остаются вне внимания клиницистов, занимающихся лечением пациентов с ХОЗЛ. Даже в ходе клинических испытаний примерно о половине обострений ХОЗЛ пациенты не сообщают исследователям.

Докладчик напомнил, что наиболее частой причиной обострений ХОЗЛ являются инфекционные агенты – вирусы и бактерии. Также провоцировать обострение могут перепады температуры внешней среды и аэрополлютанты, однако роль этих факторов значительно меньше.

Важной с точки зрения профессора P.M.A. Calverley является информация о роли выраженности местного и системного воспаления в развитии обострений ХОЗЛ. В экспериментальной работе Mallia et al. (2011) было установлено, что вирусная инфекция при ХОЗЛ вызывает значительно более выраженное повышение уровней провоспалительных маркеров (нейтрофильной эластазы, ИЛ-8) и клеток воспаления (нейтрофилов) в мокроте. В другом исследовании показано, что уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) выше у лиц с частыми обострениями (≥3 за предыдущий год) по



сравнению с теми, у кого обострения развиваются реже (≤2 за предыдущий год). Кроме того, отмечено, что снижение уровня С-реактивного белка у лиц с частыми обострениями после их купирования происходит более медленно.

В настоящее время установлено несколько факторов, являющихся прогностическими в отношении риска частых обострений ХОЗЛ. Наиболее мощным их предиктором, как показало исследование ECLIPSE, является частота обострений в анамнезе. То есть, чем чаще обострения встречались в прошлом, тем выше риск развития их в будущем. Этот феномен получил название фенотипа ХОЗЛ с частыми обострениями. Следует отметить, что, по данным того же исследования ECLIPSE, этот фенотип является достаточно устойчивым – 71% лиц с частыми обострениями на первом и втором году наблюдения также часто страдали от обострений и в течение третьего года. Кроме того, с повышенным риском обострений достоверно ассоциировались такие факторы, как более значительное снижение ОФВ₁, более низкое качество жизни (более высокий балл по респираторному опроснику св. Георгия), наличие в анамнезе гастроэзофагеального рефлюкса и повышение уровня лейкоцитов в крови.

Важно понимать, что частые обострения не только повышают риск развития обострений в будущем, но и усугубляют течение заболевания. Установлено, что с каждым последующим обострением сокращается период времени между ними. Если между двумя первыми тяжелыми обострениями проходит в среднем 5 лет, то между вторым и третьим – 2 года, между третьим и четвертым – год и т.д. В конце концов обострения повторяются каждые 3-6 месяцев.

И наконец, выявлен еще один значимый предиктор частых обострений – наличие хронического кашля с мокротой как следствие персистирующего воспаления в нижних дыхательных путях. В исследовании Burgel et al. (2009) было показано, что у лиц с хроническим кашлем и мокротой частота обострений примерно в 2,5 раза выше по сравнению с теми, у кого нет симптомов хронического бронхита. Такое же наблюдение было сделано и в исследовании PLATINO (n=5134), в котором частота обострений, в том числе потребовавших обращения за медицинской помощью, была достоверно выше при наличии симптомов хронического бронхита.

Исследование ECLIPSE помогло выявить еще один важный фенотип ХОЗЛ – с персистирующим системным воспалением, которое ассоциируется с худшими исходами заболевания. И хотя хроническое системное воспаление имеет место не у всех больных ХОЗЛ, в среднем уровень большинства маркеров воспаления в крови (лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, фибриногена) достоверно выше при этом заболевании, чем у лиц без ХОЗЛ. В свою очередь, наличие персистирующего системного воспаления существенно повышает риск обострений ХОЗЛ и смерти.

ие будущих рисков — ключевые задачи ии пациентов с ХОЗЛ



Завершающая часть доклада профессора Р.М.А. Calverley была посвящена влиянию сопутствующей патологии на течение ХОЗЛ. Он привел данные о том, что наличие метаболического синдрома ассоциируется с повышенным уровнем фибриногена у пациентов с ХОЗЛ, снижением физической активности, повышением риска обострений и других неблагоприятных исходов. Интересными являются также данные о том, что наличие ишемической болезни сердца достоверно замедляет выздоровление после обострения ХОЗЛ.

Обобщая изложенную информацию, докладчик сделал следующие выводы. Проблема обострений ХОЗЛ недооценивается в настоящее время, поскольку многие обострения остаются вне внимания врачей. Наиболее частыми причинами обострений являются вирусные и бактериальные инфекции. Нередко при ХОЗЛ имеет место системное воспаление, которое ассоциируется с более высокой частотой обострений. Кроме того, ХОЗЛ может сопровождаться метаболическими нарушениями, которые, в свою очередь, связаны с более частыми обострениями и со снижением физической активности пациентов. Нельзя забывать и о том, что обострения ХОЗЛ повышают риск кардиоваскулярных событий, что обязательно должно учитываться клиницистами.



целого ряда клеток воспаления, в том числе CD 8+-клеток, нейтрофилов, тучных клеток, а при тяжелом течении заболевания и В-лимфоцитов, а также провоспалительных медиаторов. У многих пациентов с ХОЗЛ хронический воспалительный процесс носит системный характер. Именно системное воспаление в значительной степени опосредует связь между ХОЗЛ и такими сопутствующими заболеваниями, как остеопороз, диабет, кардиоваскулярная, гастроинтестинальная патология. Существуют ли эффективные средства контроля воспаления при ХОЗЛ?

К сожалению, ингаляционные кортикостероиды (ИКС), являющиеся мощными противовоспалительными средствами, высокоэффективными при бронхиальной астме, оказались недостаточно эффективными для купирования специфического воспаления при ХОЗЛ. Показано, что они достоверно снижают уровень тучных клеток в мокроте при ХОЗЛ, но далеко не во всех работах они обеспечивали достоверное снижение количества нейтрофилов. Их применение не приводило также к существенному снижению таких маркеров системного воспаления, как СРБ и ИЛ-6.

Весьма умеренными противовоспалительными свойствами обладают холинолитики длительного действия.

Проблема местного и системного воспаления при ХОЗЛ заставляет ученых искать новые средства для его контроля. Одной из успешных разработок в данном направлении стало создание ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4), наиболее изученным представителем которых является рофлумиласт. Механизм действия этих препаратов заключается в подавлении фермента ФДЭ-4, разрушающего цАМФ. Вследствие этого уровень цАМФ повышается, что, в свою очередь, вызывает угнетение активности ряда клеток воспаления (нейтрофилов, альвеолярных макрофагов, эозинофилов). Кроме того, мишенями для действия ингибиторов ФДЭ-4 являются также гладкомышечные клетки (ингибиторы ФДЭ-4 способствуют уменьшению их пролиферации и бронхоконстрикции), эпителиальные и CD 4+-клетки.

Противовоспалительные свойства рофлумиласта были убедительно продемонстрированы в нескольких экспериментальных исследованиях. Так, в одной из работ было показано, что рофлумиласт достоверно снижает индуцированный табачным дымом хемотаксис нейтрофилов. Отмечено, что применение рофлумиласта ассоциируется с достоверным снижением как общего количества клеток воспаления в мокроте, так и отдельного количества нейтрофилов и эозинофилов.

Важно подчеркнуть, что рофлумиласту присуще не только противовоспалительное действие. Он обладает и другими потенциально полезными при ХОЗЛ свойствами. В частности, одним из эффектов рофлумиласта является улучшение мукоцилиарной функции *in vitro*. Так, Milara et al. (2012) показали, что рофлумиласт обладает протективным действием в отношении бронхимальных эпителиальных клеток, а именно предупреждает снижение частоты биения ресничек и уменьшения количества клеток при воздействии на них сигаретного дыма. Ivars et al. (2010) установили, что рофлумиласт способен предупреждать индуцированную табачным дымом экспрессию мРНК муцина MUC5AC. Еще в одной экспериментальной работе было показано, что рофлумиласт может замедлять прогрессирование эмфиземы у мышей.

Как уже было отмечено ранее, системное воспаление опосредует связь между ХОЗЛ и рядом сопутствующих заболеваний, в частности с метаболическими нарушениями (ожирением, диабетом). Ong et al. (2010) обнаружили, что один из ингибиторов ФДЭ-4 ролиприп способен

повышать уровень глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) – инкретина, секреция которого нарушена при диабете и метаболическом синдроме. В дальнейшем было установлено, что такой способностью обладает и рофлумиласт. Повышая у мышей с диабетом уровень ГПП-1, он также достоверно снижал уровень гликозилированного гемоглобина. Метаболическим эффектом рофлумиласта является и выявленное в клинических исследованиях снижение массы тела преимущественно у лиц с исходно повышенным весом или ожирением.

Таким образом, в своем докладе профессор N. Barnes еще раз подчеркнул, что воспаление играет ключевую роль в патогенезе ХОЗЛ. ИКС и холинолитики длительного действия не оказывают достаточного противовоспалительного влияния при ХОЗЛ, более эффективным в этом отношении является применение комбинации ИКС и β_2 -агониста длительного действия и, безусловно, ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, который был специально разработан для подавления специфического воспаления при ХОЗЛ. Также заслуживают внимания другие эффекты рофлумиласта, в частности метаболические. Их практическое значение еще предстоит изучить в клинических исследованиях.



Предыдущие доклады убедительно продемонстрировали, что местное и системное воспаление играет важную роль в патогенезе ХОЗЛ, его обострений и сопутствующих заболеваний. Но способны ли препараты, контролирующие воспаление, снижать частоту обострений и другие риски при ХОЗЛ? На этот вопрос ответил профессор F.J. Martinez (США).

Поскольку большая часть обострений вызвана инфекционными агентами, одним из методов профилактики обострений, доказавших свою эффективность, является применение антибиотиков, то есть средств, контролирующих инфекционное воспаление. Так, Albert et al. показали, что длительное применение азитромицина достоверно снижает риск обострений ХОЗЛ. Кроме того, доказано, что вакцинация против гриппа ассоциируется со снижением частоты госпитализаций пациентов с ХОЗЛ на 52%, а также с сокращением смертности.

В исследовании ECLIPSE было показано, что одним из предикторов частых

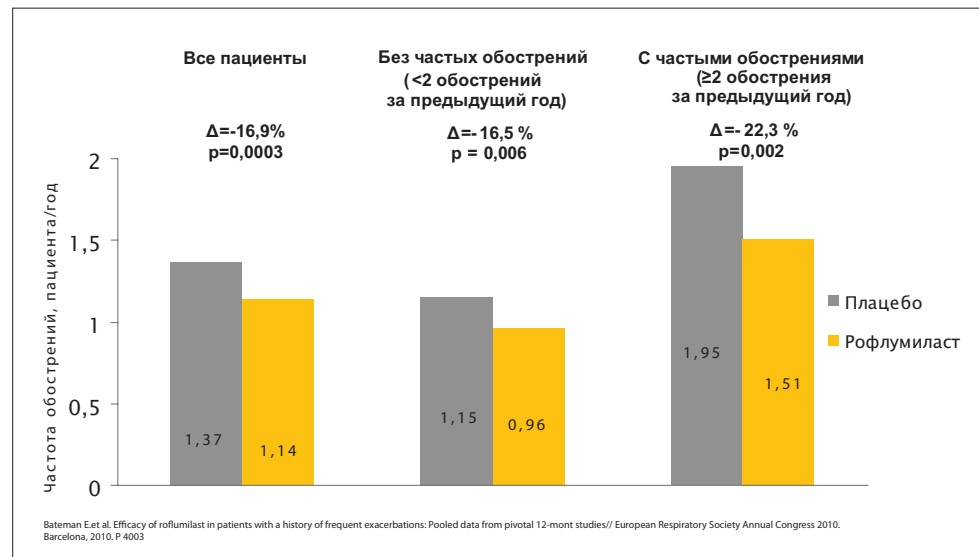


Рис. 2. Влияние рофлумиласта на частоту обострений у пациентов с различными фенотипами ХОЗЛ

обострений является наличие гастроэзофагеального рефлюкса в анамнезе. В свою очередь, Sasaki et al. установили, что применение ингибиторов протонной помпы позволяет снизить частоту обострений у пожилых пациентов с ХОЗЛ.

В исследовании TORCH была показана способность ИКС в монотерапии и в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия снижать частоту обострений ХОЗЛ.

Эффективно сокращает риск обострений ХОЗЛ у пациентов с выраженным нарушением функции легких и хроническим бронхитом ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт – в среднем на 17% по сравнению с плацебо (Calverley et al., 2009; рис. 2). Примечательно, что достоверное снижение частоты обострений наблюдалось, в том числе, у пациентов, принимающих ИКС, – на 18,8% по сравнению с плацебо (Rennard et al., 2011). А наиболее выраженный эффект был получен в подгруппе пациентов с частыми обострениями в анамнезе – у них снижение частоты обострений составило 22,3% по сравнению с плацебо (Bateman et al., 2011; рис. 2). И наконец, применение рофлумиласта позволило добиться того, что у 68% пациентов в группе с исходным фенотипом частых обострений они стали нечастыми (≤ 1 раза в год).

Снижение будущих рисков — это не только сокращение частоты обострений, но и риска неблагоприятных событий со стороны других органов и систем. Post hoc анализ результатов исследования TORCH показал, что у пациентов с ХОЗЛ при применении комбинации ИКС и β_2 -агониста длительного действия наблюдается тенденция к более низкой частоте кардиоваскулярных событий по сравнению с монотерапией этими препаратами или плацебо (Calverley et al., 2010). Кардиопротективным эффектом обладает терапия рофлумиластом, что было продемонстрировано в исследовании MACE. В этом клиническом испытании рофлумиласт обеспечил достоверное увеличение периода времени до первого кардиоваскулярного события по сравнению с плацебо (ОР 0,65; $p=0,019$).

Кроме того, терапия рофлумастилом сопровождается рядом метаболических эффектов, в частности снижением массы тела, преимущественно за счет жировой ткани и в основном у лиц с ожирением, а также улучшением гликемического контроля. А как уже было отмечено ранее, наличие метаболических нарушений ассоциируется с более высокой частотой обострений и повышенным риском других неблагоприятных событий при ХОЗЛ.

Таким образом, представленная на симпозиуме информация, позволяет сделать следующие выводы. Воспаление как местное, так и системное играет ключевую роль в патогенезе ХОЗЛ, его обострений и сопутствующих заболеваний. Контроль воспаления является одной из важнейших целей в лечении ХОЗЛ и позволяет не только уменьшить выраженность симптомов заболевания, но и реализовать не менее важную задачу – снижение будущих рисков, в частности обострений. Эффективным средством контроля специфического воспаления при ХОЗЛ является ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт. Он доказал свою эффективность в снижении риска обострений у пациентов с ХОЗЛ, выраженной бронхообструкцией и хроническим бронхитом. Кроме того, рофлумиласт, возможно, обладает и другими положительными эффектами, способными улучшить течение ХОЗЛ.

Підготувала **Наталья Мищенко**