

С 6 по 8 ноября в г. Киеве состоялся V Съезд фтизиатров и пульмонологов Украины. В рамках мероприятия 7 ноября ведущие украинские специалисты в области пульмонологии представили доклады, в которых были освещены актуальные вопросы патогенеза и фармакотерапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).



Заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина акцентировала внимание аудитории на механизмах местного и системного воспаления — ключевом факторе патогенеза ХОЗЛ, а также на актуальных методах фармакотерапии этой патологии.

— Воспаление является ключевым патогенетическим фактором в патогенезе ХОЗЛ. При этом воспалительные изменения в бронхах способствуют утолщению бронхиальной стенки и накоплению слизи в бронхиальном просвете (Hogg et al.). В воспалительном процессе принимают участие макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты (CD4 и CD8), эозинофилы. Регуляторная роль в развитии воспаления принадлежит макрофагам, так как они ответственны за выброс воспалительных медиаторов, способствующих нейтрофильному воспалению (фактор некроза опухоли — ФНО, интерлейкин-8, лейкотриен В₄). Высокое содержание нейтрофилов в мокроте и биоптате, полученных у больных ХОЗЛ, коррелирует с тяжестью заболевания. Нейтрофилы выделяют ряд биологически активных веществ (сериновые протеазы, катепсин и протеиназу-3), которые разрушают альвеолярную стенку и являются мощными стимуляторами продукции бронхиального секрета. Высокие уровни эозинофилов определяют у пациентов с частыми обострениями, особенно вирусной природы, у больных с хроническим кашлем и выраженной продукцией мокроты. Другим источником медиаторов воспаления при ХОЗЛ являются эпителиальные клетки дыхательных путей и Т-лимфоциты. Связь между поверхностным эпителием и слизеобразующими железами с возрастанием числа нейтрофилов в мокроте выявлена у курильщиков, а также у лиц, ранее куривших. Это свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе в бронхиальной стенке даже после прекращения воздействия раздражителей.

В патогенезе заболевания значительный интерес представляет изучение не только местных воспалительных реакций в дыхательных путях, но и системного воспаления у пациентов с ХОЗЛ. Метаанализ исследований последних лет, проведенный Gan и соавт., позволил выявить повышение маркеров воспаления в сыворотке крови у больных ХОЗЛ по сравнению с контрольной группой пациентов. Так, сообщалось о подъеме уровней С-реактивного белка, фибриногена, ФНО, высоком числе лейкоцитов. Причины системного воспаления в настоящее время дискутируются. В литературе наиболее часто встречается гипотеза о «перетекании» воспалительного процесса из легких в системный кровоток. Не исключается и повреждающее действие сигаретного дыма на сосудистый эндотелий, что также может приводить к системному воспалительному ответу. Исследование маркеров системного воспаления представляет значительный интерес, так как непосредственный контроль воспаления в бронхах и альвеолах в клинической практике затруднен. Контроль системных маркеров воспаления в перспективе позволит оценивать воспалительную нагрузку и риск обострений у пациента, определять тактику лечения индивидуально для каждого больного и прогноз. Кроме того, ХОЗЛ часто сопровождается развитием коморбидной патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, кахексии, остеопороза, дисфункции скелетной мускулатуры. Ряд исследователей связывают возникновение указанных состояний именно с хронически протекающим системным воспалением при ХОЗЛ.

Степень тяжести обструктивных нарушений, несомненно, является значимым фактором, определяющим тяжесть течения заболевания. Однако достоверной связи между тяжестью обструкции и количеством

обострений в течение года так и не было выявлено. Показано, что значительное количество пациентов с ХОЗЛ при тяжелом течении (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁ — <50% от должного) вовсе не имеют обострений, в то время как около 20% больных со среднетяжелым течением заболевания (ОФВ₁ ≥50% от должного) имеют более 2 обострений в год. Этот факт позволяет предположить, что степень обструкции является не единственным и, по-видимому, не основным фактором, влияющим на развитие обострений ХОЗЛ.

Так, в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) наблюдали 2138 пациентов с ХОЗЛ в течение 3 лет. У 22% больных со среднетяжелым ХОЗЛ уже имели место частые обострения (более 2 в течение года). Более того, фенотип с частыми обострениями являлся устойчивым: у 71% пациентов с частыми обострениями в первый и второй год наблюдения 2 и более обострений были отмечены также на третьем году исследования. Изучение маркеров системного воспаления в рамках этого же исследования позволило выявить стойкое повышение С-реактивного белка, лейкоцитов крови, уровня фибриногена у 16-30% пациентов, что говорит о стойком фенотипе с системными воспалительными реакциями в когорте больных ХОЗЛ. При этом системное воспаление ассоциировано с более частыми обострениями, хроническим кашлем и гиперпродукцией мокроты. Это имеет большое клиническое значение: пациенты, у которых отмечается хронический кашель с гиперпродукцией мокроты, составляют группу риска в отношении более тяжелых обострений, нежели больные с одышкой, эмфиземой без гиперпродукции бронхиального секрета и кашля. При оценке неблагоприятных исходов заболевания общая смертность была на 13% выше у пациентов, имеющих повышение маркеров системного воспаления.

Таким образом, воспаление является ключевым фактором патогенеза у больных с бронхитическим фенотипом ХОЗЛ и основной мишенью для патогенетической терапии при ХОЗЛ. Использование ингаляционных кортикостероидов (КС) для уменьшения воспаления в бронхах и легочной ткани до недавнего времени оставалось единственным доступным методом лечения данных пациентов. В большинстве исследований (ISOLDE, EUROSCOP, Copenhagen City Lung Study, Lung Health Study) не было выявлено статистически значимого влияния ингаляционных КС на замедление прогрессирования заболевания (т. е. долгосрочного влияния на ОФВ₁) у больных ХОЗЛ. В ряде работ показано воздействие ингаляционных КС на маркеры воспаления в мокроте и стенке бронхов по данным биопсий. Краткосрочная (в течение 2-3 мес) терапия КС у пациентов со среднетяжелым течением ХОЗЛ приводила к уменьшению числа тучных клеток, но не влияла на макрофаги, нейтрофилы и CD8-лимфоциты. Комбинированное назначение ингаляционных КС с β₂-агонистами длительного действия было более эффективным, чем монотерапия КС. По данным исследования GLUCOLD, на комбинированном лечении удавалось добиться уменьшения числа Т-лимфоцитов и тучных клеток в слизистой бронхов, однако после отмены ингаляционных КС воспаление активировалось. Кроме того, не было отмечено влияния комбинированного лечения на маркеры системного воспаления. При этом назначение комбинации ингаляционный КС / β₂-агонист длительного действия в большей степени оптимизировало прогноз, чем монотерапия КС. Значительную проблему представляет резистентность к ингаляционным КС. Менее выраженная эффективность КС у пациентов с ХОЗЛ по сравнению с больными бронхиальной астмой может быть связана со снижением экспрессии и активности деацетилазы гистонов 2. Данный фермент играет ключевую роль в регуляции активированных воспалительных генов, их «выключении». Снижение активности деацетилазы гистонов 2 может быть следствием окислительного и нитритного стресса в дыхательных путях у пациентов с ХОЗЛ с анамнезом длительного курения, что приводит к снижению эффективности или неэффективности КС. Попытки влиять на воспаление с использованием инфликсимаба — препарата моноклональных антител к ФНО — не привели к улучшению исхода у больных ХОЗЛ, более того, были ассоциированы с возрастанием риска злокачественных новообразований и пневмонии. В связи с этим не прекращается поиск новых

противовоспалительных препаратов, влияющих на максимальное количество патогенетических звеньев при воспалении у больных ХОЗЛ. Одной из новейших разработок в этой области являются препараты, ингибирующие фермент фосфодиэстеразу 4 типа (ФДЭ-4).

ФДЭ-4 представляет собой регуляторный фермент, отвечающий за метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В основе действия цАМФ лежит его способность связываться с клеточной протеинкиназой А. Действие цАМФ непосредственно зависит от активности ФДЭ. Известно более 10 изоформ данного фермента, распределение которых в различных органах и тканях неоднородно. Наиболее важной изоформой в развитии хронического воспаления при ХОЗЛ является ФДЭ-4. Под действием ФДЭ-4 происходит гидролиз цАМФ и его инактивация до аденозинмонофосфата. Уменьшение концентрации цАМФ приводит к повышению провоспалительного потенциала клеток, в том числе нейтрофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов. Синтез провоспалительных медиаторов данными клетками запускает каскад реакций, приводящих к местному и системному воспалению. Подавление ФДЭ-4 приводит к накоплению цАМФ внутриклеточно и усилению противовоспалительных эффектов (рис. 1).

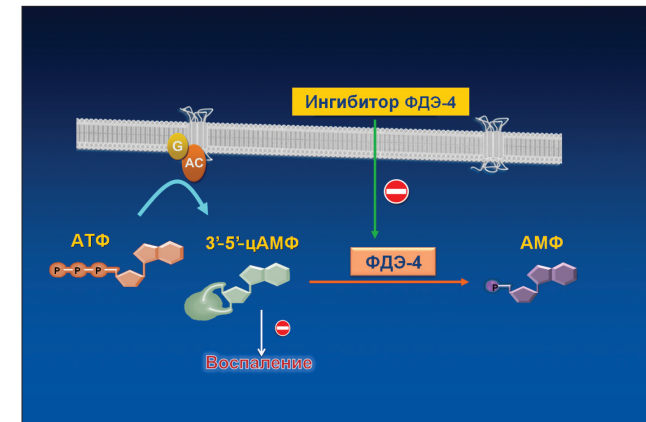


Рис. 1. Роль ФДЭ-4 в развитии воспаления при ХОЗЛ

Один из представителей селективных ингибиторов ФДЭ-4 — препарат рофлумиласт (Даксас). В 2010 г. данное лекарственное средство зарегистрировано в странах Евросоюза и Канаде, в 2011 г. одобрено для лечения пациентов с ХОЗЛ Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA). Сегодня оригинальный препарат рофлумиласта Даксас («Такеда», Япония) доступен и в Украине.

После приема внутрь рофлумиласт полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и достигает пиковой концентрации в крови здоровых добровольцев уже через 1 ч. При этом связывание с белками сыворотки составляет более 97%. Метаболизм препарата в печени осуществляется изоферментами CYP3A4 и CYP1A2, в связи с чем это лекарственное средство не назначают при одновременном применении рифампицина (снижает эффективность рофлумиласта на 58%) и флувоксамина (повышает активность рофлумиласта на 69%). Основным метаболитом рофлумиласта является рофлумиласт-N-оксид — в таком виде препарат сохраняется в плазме крови в течение суток в достаточной концентрации. Благодаря универсальному противовоспалительному механизму действия рофлумиласт влияет практически на все клеточные звенья воспаления при ХОЗЛ (табл.).

Учитывая вышеперечисленные эффекты, оказываемые рофлумиластом на отдельные классы клеток, суммарно данный препарат проявляет противовоспалительный эффект как в дыхательных путях, так и в отношении системного воспаления, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, тормозит развитие фибротических изменений в дыхательных путях.

Данные, полученные in vitro, подтверждаются результатами клинических исследований у больных ХОЗЛ. Четырехнедельное назначение рофлумиласта приводило к достоверному снижению числа нейтрофилов в мокроте на 35,5% и снижению числа эозинофилов на 50%. У пациентов, получавших терапию рофлумиластом, достоверно снизился уровень эозинофильного

Продолжение на стр. 28.

В легких и за их пределами: системное воспаление при ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 27.

Таблица. Влияние рофлумиласта in vitro на различные клеточные типы

Тип клеток	Эффекты рофлумиласта
Нейтрофилы	Угнетение продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 и лейкотриена В ₄ , активных форм кислорода, подавление синтеза нейтрофильной эластазы (фермент, играющий ключевую роль в повреждении бронхиальной стенки у больных ХОЗЛ) и матричной металлопротеиназы-9 (фермент, принимающий участие в ремоделировании внеклеточного матрикса); подавление хемотаксиса нейтрофилов
Макрофаги/ моноциты	Уменьшение синтеза ФНО, лейкотриенов С ₄ и В ₄ ; увеличение продукции противовоспалительного интерлейкина-10
Фибробласты	Уменьшение эотаксина и фактора клеточной адгезии ICAM-1
Т-лимфоциты	Подавление синтеза интерлейкинов 2, 4, 5, подавление пролиферации
Клетки эпителия	Угнетение продукции интерлейкина-6 и ФНО, увеличение продукции простагландина Е ₂
Дендритные клетки	Угнетение продукции ФНО
Эндотелиальные клетки	Уменьшение экспрессии молекул адгезии и сосудистой проницаемости

Field Clinical Medical Insights: Circulatory Respir and Pulm Med, 5/2011, 57-70.

катионного протеина, интерлейкина-8 и нейтрофильной эластазы в мокроте. О влиянии препарата на системное воспаление свидетельствовало достоверное (по сравнению с плацебо) снижение уровня ФНО в крови больных (Grootendorst et al., 2007). Значительный интерес также представляет снижение риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОЗЛ на фоне приема рофлумиласта по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо. Известно, что обострение ХОЗЛ сопряжено с повышением риска развития острого инфаркта миокарда. В исследовании MACE (Reduced rate of Major Adverse Cardiovascular Events) показано, что терапия рофлумиластом снижает риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти, что, по мнению авторов, предположительно связано с уменьшением системного воспаления.

Рофлумиласт не обладает самостоятельной бронходилатирующей активностью, однако способен значительно улучшать самоочувствие больных путем потенцирования действия бронходилататоров и уменьшать количество обострений в течение года, особенно у пациентов с бронхитическим вариантом ХОЗЛ, когда воспаление является ведущим фактором патогенеза. Так, Rennard и соавт., проведя анализ нескольких исследований эффективности рофлумиласта у больных с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, показали значительное (на 26%) снижение числа обострений в подгруппе пациентов с бронхитическим вариантом ХОЗЛ, в то время как в целом в группе снижение обострений составило 14,3%. Интересно, что у больных с нечастыми обострениями частота таковых на фоне терапии рофлумиластом снижалась на 16,5% по сравнению с группой плацебо, в то время как у пациентов с частыми обострениями (более 2 обострений в год) удалось добиться достоверного снижения частоты обострений на 22,3% (Bateman et al.).

Эти данные обусловили планирование и тщательный отбор больных для проведения дальнейших исследований M2-124 и M2-125 (P.M. Carverley, K.F. Rabe, 2009). В исследование были включены пациенты старше 40 лет с ХОЗЛ тяжелой степени, ОФВ₁ <50% от должного после бронходилатации, имевшие хронический кашель с отделением мокроты и хотя бы одно документально подтвержденное среднетяжелое или тяжелое обострение в течение года. Пациентам разрешалось использовать β₂-агонисты короткого действия по потребности и продолжать прием β₂-агонистов длительного действия или холинолитиков короткого действия в стабильной дозе. Прием ингаляционных КС и холинолитиков длительно-го действия был запрещен протоколом исследования. Дополнительно назначали рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 р/день в исследуемой группе или плацебо (контрольная группа).

Анализ полученных данных выявил снижение общей частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в группе рофлумиласта на 16,9% по сравнению с плацебо. Отмечено улучшение показателя ОФВ₁, проявившееся на 4-й неделе терапии и нараставшее до 8-й недели, после чего ОФВ₁ сохранялся на достигнутом уровне до конца лечения. В анализе по данным совокупной выборки исследований M2-124 и M2-125 (50% участников получали

β₂-агонист длительного действия) показатель ОФВ₁ до и после бронходилатации изменился соответственно на 48 и 55 мл, при этом средняя стартовая величина составляла 1 л при низкой обратимости (10-12%).

Таким образом, в развитии и прогрессировании ХОЗЛ значительная роль отводится не только местным факторам воспаления, но и системному воспалению, которое сопровождается повышением уровней С-реактивного белка, фибриногена, ФНО в сыворотке крови. Повышение маркеров системного воспаления отмечается у 16-30% больных и ассоциировано с возрастанием частоты обострений, риском развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

► **Ингибиторы ФДЭ-4 являются патогенетически обоснованными противовоспалительными препаратами, проявляющими наибольшую эффективность у пациентов с бронхитическим типом ХОЗЛ (хронический кашель с гиперпродукцией мокроты). Даксас, оригинальный препарат рофлумиласта, препятствует высвобождению провоспалительных цитокинов, уменьшая воспаление, эндотелиальную дисфункцию и фибротические процессы. Даксас эффективен в отношении значительного снижения частоты обострений, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и улучшения прогноза у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ.**



Проблему коморбидных состояний при ХОЗЛ рассмотрела в своем докладе **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.**

– Проблема коморбидных заболеваний у пациентов с ХОЗЛ в настоящее время приобретает весомое значение, что обусловлено увеличением продолжительности жизни и постарением населения планеты. По прогнозам экспертов, бремя хронических болезней в ближайшие десятилетия будет нарастать в большинстве стран независимо от уровня их экономического развития. Это означает увеличение количества больных с наличием нескольких хронических заболеваний, взаимно утяжеляющих течение друг друга. Другой актуальной проблемой является низкий уровень диагностики ХОЗЛ: данное заболевание остается неустановленным в среднем в 81,4% случаев (от 98,3% в Нигерии до 50% в США) (B. Lamprecht et al.). Наличие недиагностированного ХОЗЛ, помимо снижения качества жизни пациентов и риска развития непосредственных осложнений данного заболевания, способствует прогрессированию болезней сердца и сосудов, остеопороза, метаболического синдрома и сахарного диабета, тревожных и депрессивных расстройств.

По мнению выдающегося отечественного ученого и клинициста Дмитрия Дмитриевича Плетнева, «...всякая длительно протекающая болезнь закономерно сопровождается развитием патологических процессов в различных органах». Подтверждением этому служат последние исследовательские работы по изучению ХОЗЛ, в которых детально рассматривались механизмы повреждения как бронхолегочного аппарата, так и других органов и систем в условиях системного воспаления. По данным J.B. Soriano и соавт. (2005), наличие ХОЗЛ у больного увеличивает риск развития таких патологий, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз, катаракта, кожные геморрагии, глаукома. На базе нашей кафедры проведено исследование, целью которого было выявить распространенность и адекватность диагностики системных эффектов и сопутствующей патологии у амбулаторных пациентов с ХОЗЛ («Український пульмонологічний журнал», 2013, № 2. с. 41-45). С этой целью были обследованы 87 больных ХОЗЛ в стабильной фазе, проведен анализ медицинской документации с учетом только верифицированных диагнозов. В ходе работы было установлено, что у подавляющего большинства (83,9%) амбулаторных пациентов с ХОЗЛ наблюдалось по крайней мере еще одно хроническое заболевание; более чем у 50% больных отмечались одновременно 3 и более болезни. Самыми распространенными коморбидными состояниями были заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС и гипертоническая болезнь (ГБ), второе и третье место по частоте встречаемости

заняли болезни желудочно-кишечного тракта и мочеполовой сферы. Данные о нутритивном статусе пациентов, наличии остеопороза, психологических расстройств и рака легких в документации не встречались, что, по нашему мнению, говорит о необходимости более тщательного обследования больных. Коморбидной патологии не было выявлено лишь у 16% пациентов.

У больных, страдающих ХОЗЛ на фоне сопутствующих заболеваний, отмечается повышенный риск госпитализаций и смерти вследствие ИБС, ГБ, сахарного диабета, сердечной недостаточности, воспаления легких, опухолевых заболеваний (F. Hoiguin et al., 2005). Многие авторы связывают взаимоотношения между ХОЗЛ и другими хроническими заболеваниями с повреждающим действием системного воспаления. В работе L.G. Franciosi и соавт. (2006) показана прямая связь между возрастанием воспалительных маркеров в сыворотке крови (С-реактивный белок, ФНО) и тяжестью течения ХОЗЛ. Ряд других авторов сообщают о связи между системным воспалением при ХОЗЛ и развитием депрессии, дисфункции скелетной мускулатуры, остеопороза, возрастанием риска сердечно-сосудистой патологии, анемии, метаболического синдрома (и в конечном счете сахарного диабета), гастроэнтерологических заболеваний.

Совместное наличие ХОЗЛ и ИБС характеризуется взаимным отягощением течения. С одной стороны, повреждение сердечно-сосудистой системы при ХОЗЛ объясняется выбросом медиаторов воспаления в системный кровоток. Так, ФНО и С-реактивный белок способствуют прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудистой стенке, интерлейкин-6 – изменению реологических свойств крови, гиперкоагуляции. С другой стороны, длительно существующая гипоксия и связанные с ней компенсаторные механизмы (тахикардия, эритроцитоз) неизбежно приводят к повышению потребности миокарда в кислороде в условиях дефицита оксигенации и ухудшению микроциркуляции.

Взаимосвязь ХОЗЛ с ремоделированием костной ткани и возрастанием частоты переломов была отмечена в клинических исследованиях и ранее. Первоначально этот факт объяснялся применением системных и топических КС. Однако повторные исследования, проведенные в последние годы, не выявили связи между использованием ингаляционных КС и снижением минеральной плотности кости, возрастанием риска переломов у больных ХОЗЛ (F. De Vries et al., 2005). Ретроспективный анализ базы данных пациентов с ХОЗЛ, получавших ингаляционные КС, позволяет предположить, что риск переломов в большей степени связан с основным заболеванием, чем с проводимой терапией. К примеру, около 66% больных, включенных в исследование TORCH, страдали остеопорозом или остеопенией до включения в исследование. Более того, было показано, что остеопороз и патологические переломы регистрировались у пациентов с ХОЗЛ, никогда не получавших терапию системными или ингаляционными КС (R.A. Pauwels, C.G. Lofdahl et al., 1999). Механизм ремоделирования костной массы у больных ХОЗЛ носит, по-видимому, комплексный характер, где имеют значение такие аспекты, как курение, гипомобильность и снижение мышечной массы, дефицит витамина D.

Тревога и депрессия у пациентов с ХОЗЛ определялась в 49 и 52% случаев соответственно, что было значительно чаще, чем у лиц без респираторного заболевания (G.C. Funk, K. Kirchheiner et al., 2009). Наличие депрессивного расстройства было достоверно связано с повышением смертности, ухудшением функционального состояния дыхательной системы, большим стажем курения и удлинением сроков госпитализации (T.P. Ng, M. Niti, W.C. Tan et al., 2007). Наиболее высок риск развития депрессии у пациентов с ОФВ₁ <50%, причем этот показатель возрастает при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания, что объясняется ограничением повседневной активности больных и снижением качества жизни.

По данным разных источников, у 20-50% пациентов с ХОЗЛ наблюдается дефицит массы тела за счет снижения массы скелетных мышц, что рассматривается как независимый достоверный предиктор смерти при ХОЗЛ. Значимым последствием мышечной дисфункции является снижение толерантности к физическим нагрузкам, которое коррелирует с выживаемостью больных. Дисфункция дыхательной мускулатуры при ХОЗЛ обусловлена изменением геометрии грудной стенки и положения диафрагмы вследствие легочной гиперинфляции, патологическим укорочением сарколеммы

мышечных волокон диафрагмы, местной активацией протеаз и окислительным стрессом респираторных мышц, естественным старением и системными факторами. В отношении системных воспалительных факторов сегодня доказана достоверная связь между возрастанием провоспалительных маркеров плазмы крови и дисфункцией дыхательной мускулатуры с падением мышечной массы.

В последние годы во всем мире значительно возрос интерес исследователей к системным метаболическим расстройствам, которые сопровождают течение ХОЗЛ. Сегодня известно, что ХОЗЛ является независимым предиктором развития артериальной гипертензии, снижения толерантности к углеводам и сахарного диабета 2 типа (А. Hjalmarson et al., 1996). Ключевым звеном, связывающим компоненты метаболического синдрома и ХОЗЛ, в настоящее время считается персистирующее системное воспаление (М. Dahl et al., 2007; В.А. Невзорова и соавт., 2008). Отмечается прямая зависимость между уровнем инсулинорезистентности и концентрациями ФНО и интерлейкина-6 в плазме крови. По данным недавно проведенного российского исследования, распространенность метаболического синдрома у больных ХОЗЛ составляет около 24%. Сочетание метаболического синдрома и ХОЗЛ обуславливает более тяжелое течение ХОЗЛ, увеличение частоты сердечно-сосудистых событий в более раннем возрасте (в среднем на 30%), повышение летальности (приблизительно в 2 раза), преимущественно от сердечно-сосудистых причин (Ю.Л. Карпечкина, 2010). В основе прогрессирования ХОЗЛ на фоне метаболических нарушений и развития сердечно-сосудистых событий лежат инсулинорезистентность и дислипидемия, что приводит к эндотелиальной дисфункции, реологическим нарушениям, которые, в свою очередь, способствуют быстрому развитию ИБС и хронической ишемической болезни мозга.

Вышеизложенные факты свидетельствуют о важности системного воспаления как в течении ХОЗЛ, так и в развитии коморбидной патологии, которая значительно утяжеляет статус основного заболевания и прогноз. В связи с этим актуальным вопросом остаются методы противовоспалительной терапии, которые позволяют купировать не только бронхолегочное, но и системное воспаление, тем самым уменьшая риск развития или декомпенсации сопутствующей патологии. Высокоэффективным препаратом с системным противовоспалительным действием является ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт. Проведенный W.B. White и соавт. (2013) анализ 14 рандомизированных клинических исследований (n=12 054), посвященных изучению клинической эффективности рофлумиласта и его влиянию на сердечно-сосудистый риск, показал снижение количества всех сердечно-сосудистых событий на 35% у больных, получавших рофлумиласт, по сравнению с соответствующим показателем у пациентов, принимавших плацебо (рис. 2).

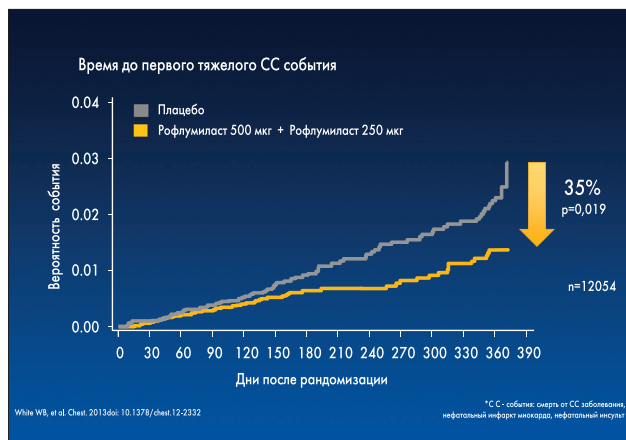


Рис. 2. Вероятность развития сердечно-сосудистых событий при применении рофлумиласта

Немаловажным свойством препарата является снижение объема жировой ткани у пациентов с избыточным весом, что имеет значение в борьбе с метаболическим синдромом. При этом наибольшее снижение массы тела было зафиксировано у лиц, страдающих ожирением (потеря в весе до 3,6 кг за период исследования), в то время как у больных с нормальным индексом массы тела уменьшение веса составило 1,6 кг, с низкой массой тела — до 0,7 кг. В группе плацебо снижения массы тела не наблюдалось, напротив, было отмечено возрастание веса в среднем на 0,8 кг (P.M. Calverley et al., 2009).

В работе E.F.M. Wouters и соавт. (2010) терапия рофлумиластом приводила к достоверному снижению уровня глюкозы крови натощак и гликозилированного гемоглобина. Гипогликемический эффект рофлумиласта, по-видимому, связан с влиянием на внутриклеточные

уровни цАМФ в большей степени, нежели со снижением объема жировой ткани, так как уменьшение массы тела у пациентов было недостаточным для нормализации показателей обмена глюкозы. Нормализация обмена глюкозы отмечалась только у больных ХОЗЛ, страдающих сопутствующим сахарным диабетом, в то время как у лиц с ХОЗЛ без диабета снижения уровня глюкозы не отмечалось. Этими же авторами в другом исследовании показано снижение содержания фруктозамина и гликозилированного гемоглобина у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа без сопутствующего ХОЗЛ.

► Таким образом, наличие коморбидной патологии у пациентов с ХОЗЛ значительно утяжеляет течение заболевания, в то время как ХОЗЛ само по себе является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета, остеопороза, тревожных и депрессивных расстройств. На сегодняшний день пока не разработаны четкие рекомендации по лечению коморбидной патологии у больных ХОЗЛ. Однако, принимая во внимание обширную доказательную базу и положительный мировой опыт, рофлумиласт может быть рекомендован пациентам с ХОЗЛ как системное противовоспалительное средство, которое высокоэффективно в отношении как основного заболевания, так и сопровождающих его коморбидных состояний.



О важности оценки симптомов и будущих рисков при выборе терапии ХОЗЛ сообщил заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных заболеваний Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Островский.

— Стратегия лечения ХОЗЛ претерпела значительные изменения за последние десятилетия. Описанные Dornhorst (1955) фенотипы ХОЗЛ «розовые пыхельщики» и «синие отечники» и дальнейшее выделение эмфизематозного и бронхитического фенотипов (Vignow et al., 1966) обусловили реактивный, симптомориентированный подход к лечению таких больных. Основными задачами терапии являлись уменьшение клинических проявлений болезни, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение здоровья пациента. В 2011–2012 гг. произошло изменение парадигмы лечения ХОЗЛ, которое было отражено в новой редакции GOLD (декабрь 2011 г.). Предупреждение и прогнозирование будущих рисков у больных с ХОЗЛ стали равноправными задачами в лечении таких пациентов, а частота обострений и интенсивность симптоматики — ключевыми факторами, определяющими фенотип, тактику терапии и прогноз. Под возможными рисками в случае ХОЗЛ следует понимать дестабилизацию течения заболевания и развитие обострения, прогрессирование заболевания, госпитализацию, воспаление легких, развитие кардиоваскулярного события, формирование вторичной легочной гипертензии или легочного сердца и его декомпенсацию, смерть.

Неслучайно в перечне рисков дестабилизация и развитие обострения поставлены на первое место — эти факторы являются наиболее мощными предикторами других нежелательных событий и осложнений. В сентябре в г. Барселоне (Испания) состоялся Европейский респираторный конгресс, на котором основной задачей в лечении ХОЗЛ был определен контроль частоты обострений. Предпосылками к этому послужили результаты исследования ECLIPSE с участием 2138 пациентов. По результатам исследования было показано, что фенотип больного ХОЗЛ с частыми обострениями является стойким и ассоциирован с ускоренным снижением функции внешнего дыхания, физической активности и качества жизни, возрастанием экономических затрат. Именно предупреждение или максимальное сокращение сроков обострения рассматривается сегодня как прогностическая стратегия по снижению рисков осложнений, развития коморбидной патологии, смерти. Традиционная парадигма терапии ХОЗЛ получила новые задачи, такие как профилактика и лечение обострений, предупреждение прогрессирования болезни, снижение смертности.

Под прогрессированием болезни следует понимать в первую очередь дестабилизацию основного заболевания (обострение). Исследование Reilly и соавт. (2006) показало, что у пациентов с ранними стадиями ХОЗЛ часто развиваются обострения, у некоторых из больных — до 10 в год. Это говорит о том, что частота

развития обострений не зависит от стадии ХОЗЛ. Однако каждое перенесенное обострение усиливает выраженность респираторной симптоматики (P. Calverley, P. Pauwels, 2006). Пациенты с частыми обострениями на ранних стадиях ХОЗЛ должны рассматриваться как больные с нетяжелым, но активным течением заболевания. По данным Eriksen и соавт. (2003), Croenewegen и соавт. (2003), 22–43% пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОЗЛ, умирают в течение первого года после обострения, уровень стационарной смертности от обострения ХОЗЛ составляет 8–11%. В работе S. Kim и соавт. (2006) уровень смертности после госпитализации по поводу тяжелого обострения ХОЗЛ составил 5% в течение первого месяца после выписки, 23% в течение первого года, 39% — 3 лет. Более того, периоды обострениями значительно сокращаются со временем: в начале заболевания период ремиссии может длиться до 5,4 года, по мере нарастания числа обострений он сокращается до 4 мес и менее. При этом риск повторного обострения наиболее высок в первые 2–3 мес после эпизода дестабилизации (S. Suissa et al., 2012). Эти данные наглядно демонстрируют, насколько агрессивным предиктором смерти является обострение ХОЗЛ: треть больных, перенесших тяжелое обострение в течение 3 лет, погибают, оставшиеся в живых страдают от нарастающей частоты обострений.

Идентификация и группирование ключевых элементов синдрома ХОЗЛ в клинически значимые подгруппы (фенотипы) позволяют выбрать более прогнозируемую стратегию и эффективную терапию для лечения пациентов. При этом определение тактики необходимо начинать с оценки выраженности симптомов (используя опросники mMRC, CAT), степени обструкции по данным спирометрии и суммарного риска обострений. Показателями высокого риска считают наличие 2 и более обострений в течение последнего года, ОФВ₁ <50% от должного. Важным критерием для установления фенотипа с частыми обострениями, помимо регистрации 2 и более обострений в год, является интервал между обострениями. Так, обострение можно считать повторным, если с момента окончания его лечения прошло 4 и более нед (6 и более нед у больных, которые не получали лечения по поводу обострения). Этот критерий позволяет разграничить предыдущее неэффективно леченое обострение и новый эпизод дестабилизации ХОЗЛ. Гиперсекреция у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОЗЛ является важным фактором, определяющим возрастание риска и частоты обострений. Данные исследований демонстрируют, что у больных с явлениями хронической гиперсекреции риск повторных обострений возрастает в 3,7 раза, в то время как курение и ОФВ₁ повышают риск в меньшей степени (1,01 и 0,98 раза соответственно). Помимо обострения, хроническая гиперсекреция, характерная для бронхитического фенотипа ХОЗЛ, повышает риск респираторной инфекции.

Изменение парадигмы терапии ХОЗЛ нашло свое отражение в клинических рекомендациях. Так, новым направлением в лечении является снижение риска обострений с помощью ингибиторов ФДЭ-4. На отечественном рынке эта группа лекарственных средств представлена препаратом Даксас (рофлумиласт). Наибольшая эффективность данного препарата обладает у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОЗЛ (F.J. Martinez, P.M.A. Carverley, U.M. Goehring, 2010), а также у больных с частыми обострениями (2 и более обострений в течение года) (E. Bateman et al., 2010).

Таким образом, воспаление играет важнейшую роль в патогенезе ХОЗЛ, его прогрессировании, развитии обострений, осложнений и сопутствующей патологии. Обострения основного заболевания являются агрессивным предиктором развития фатальных осложнений и смерти. Именно на предупреждение обострений сегодня должны быть направлены усилия лечащего врача. Основным механизмом воздействия на частоту и тяжесть обострений остается базисная терапия.

► Группу высокого риска в отношении обострений составляют пациенты с тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ, явлениями бронхита, частыми обострениями в анамнезе (2 и более в течение года). Новым направлением лечения, ориентированным на снижение частоты обострений у больных высокого риска, является использование препарата Даксас (рофлумиласт), который продемонстрировал высокую эффективность в клинических исследованиях и внесен в последние Европейские рекомендации по лечению ХОЗЛ.

Подготовила Мария Маковецкая