

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Усилия пульмонологов и врачей общей практики направлены на борьбу с этой патологией, однако заболеваемость с каждым годом продолжает увеличиваться. Данные современных исследований во многом способствовали пониманию механизмов возникновения и течения ХОЗЛ, однако до сих пор остается множество неясных моментов, что ограничивает возможность эффективной терапии этого заболевания.

19-20 марта в г. Лиссабоне (Португалия) проходил научный форум, в работе которого приняли участие ведущие специалисты по ХОЗЛ. Они поделились с коллегами новыми открытиями и представили результаты последних исследований и анализов.

Новые открытия для По итогам форума экспертов,



В ходе форума выступили ведущие специалисты, изучающие проблему ХОЗЛ. В дальнейших публикациях на страницах газеты будут подробно представлены наиболее интересные из докладов.

Работу форума открыл Christopher Cooper (отделение пульмонологии и неотложной медицины медицинской школы David Geffen при Калифорнийском университете, г. Лос-Анджелес, США), который приветствовал присутствующих и охарактеризовал проблему ХОЗЛ как одну из самых актуальных в мире. Он отметил, что заболеваемость и смертность от ХОЗЛ увеличивается с каждым годом: если в 1997 г. ХОЗЛ находилось на 6-м месте среди причин смерти пациентов (Murray, 1997), то к 2020 г. ожидается, что эта патология войдет в тройку самых распространенных причин смерти.

С докладом, посвященным современным представлениям о фенотипах и генотипах ХОЗЛ, выступил профессор Jorgen Vestbo (Исследовательский центр болезней легких при Манчестерском университете, Великобритания).

— Диагноз ХОЗЛ можно установить по таким спирометрическим показателям, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Ухудшение ОФВ₁ коррелирует с тяжестью заболевания и его прогрессированием. Однако, чтобы изучить скорость изменения ОФВ₁ у пациента, требуется не меньше трех лет наблюдения; кроме того, этот показатель не позволяет оценить полную картину ХОЗЛ. Врач, сталкивающийся в работе с больными ХОЗЛ, может отметить, насколько течение заболевания, факторы риска, ответ на лечение и прогноз различаются у каждого из них. Сегодня можно с уверенностью говорить о ХОЗЛ как о заболевании, имеющем множество вариантов течения в зависимости от фенотипа и генотипа пациента. Так, у больных, сопоставимых по возрасту, длительности заболевания, уровню ОФВ₁ и стажу курения, может наблюдаться различная клиническая картина ХОЗЛ, что будет отражено на компьютерной томографии (КТ) легких, а также разный ответ на лечение (рис. 1).

Посмертный морфометрический анализ и радиографические исследования легких также показывают, что оценка ОФВ₁ является малочувствительным методом при определении анатомических изменений, соответствующих тяжести заболевания, у пациентов с ХОЗЛ (Gelb, 1996). Зачастую на КТ легких у больных с одинаковыми показателями ОФВ₁ можно увидеть совершенно разные патологические процессы (Hansell, 2001). В одних случаях у пациентов отмечается преимущественно деструкция паренхимы

(эмфизема), в других — преобладает утолщение стенок дыхательных путей, что влечет за собой обструкцию (Wright, 1992).

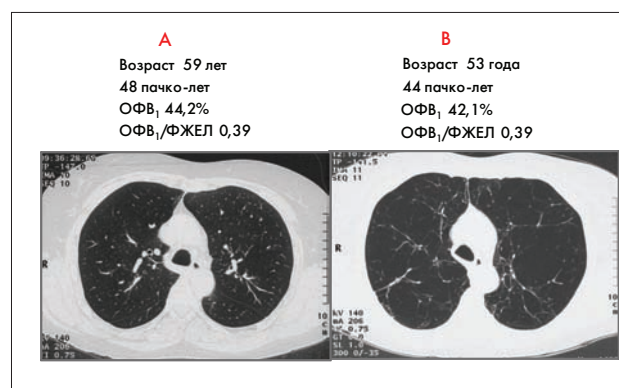


Рис. 1. В легких пациентов с ХОЗЛ при сопоставимых характеристиках отмечаются различные процессы

При назначении терапии, не учитывающей эти процессы, ее эффективность может быть недостаточной. Помимо этого, применение только спирометрических методик для оценки прогрессирования ХОЗЛ может приводить к ложноположительным результатам в клинических исследованиях. Таким образом, необходимы новые, более чувствительные и оперативные методы диагностики изменений функции легких.

Лечение ХОЗЛ включает немедикаментозный и медикаментозный компоненты. Немедикаментозные мероприятия заключаются в модификации образа жизни (отказ от курения, нормализация массы тела), оксигенотерапии в течение длительного времени, хирургическом лечении. Медикаментозное лечение включает назначение бронходилататоров (β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов короткого и длительного действия), а также ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Такая терапия в значительной степени улучшает качество жизни пациентов, связанное со здоровьем, и предотвращает развитие обострений у пациентов с ХОЗЛ.

Данные современных исследований свидетельствуют о том, что при ХОЗЛ отмечаются не только бронхообструкция, но также гиперинфляция и воспаление, которое возникает как в дыхательных путях, приводя к их ремоделированию, так и в паренхиматозной ткани, в результате чего происходит гибель альвеолоцитов и уменьшение эластичности ткани, что также приводит к ухудшению проходимости воздуха.

Одышка сама по себе значительно ухудшает самочувствие пациентов. Одним из наиболее неблагоприятных ее последствий является ограничение физической

активности больных (вплоть до неспособности к самообслуживанию). Формируется порочный круг: пациенты начинают избегать ситуаций, требующих физических нагрузок, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию заболевания и дальнейшему ухудшению качества жизни, связанного со здоровьем.

Стабильное клиническое течение ХОЗЛ прерывается обострениями, зачастую вызванными инфекционными агентами. По мере прогрессирования ХОЗЛ частота обострений, а также их тяжесть повышаются. Доказано, что обострения коррелируют со смертностью и являются предиктором злокачественного течения заболевания.

На сегодняшний день выделяют такие фенотипы заболевания, как астматический, бронхитический, эмфизематозный, сочетанный — астматический + бронхитический, астматический + эмфизематозный, бронхитический + эмфизематозный, астматический + бронхитический + эмфизематозный (Marsh et al., 2008) (рис. 2).

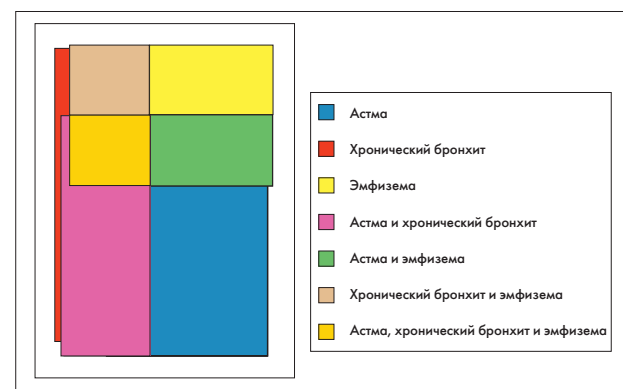


Рис. 2. Фенотипы ХОЗЛ

Биомаркеры воспаления как предикторы тяжести ХОЗЛ

Тяжесть течения ХОЗЛ коррелирует с уровнем ОФВ₁. В то же время, используя только этот показатель, невозможно оценить патофизиологические изменения в легких, которые могут быть причиной различий в клиническом течении этого заболевания. В связи с этим в последнее время значительный интерес вызывает возможность определения фенотипов ХОЗЛ с помощью биомаркеров, что позволило бы выделять пациентов в подгруппы с разным прогнозом или ответом на лечение.

Исследование мокроты на уровень нейтрофилов и эозинофилов может быть высокоэффективным неинвазивным методом определения биомаркеров воспаления в дыхательных путях у больных ХОЗЛ. В качестве

эффективного лечения ХОЗЛ

г. Лиссабон (Португалия), 19-20 марта

альтернативного маркера может выступать оксид азота (NO), который синтезируется из L-аргинина при помощи фермента синтазы и может быть определен в выдыхаемом воздухе. Однако Fe_{NO} (фракционный выдыхаемый оксид азота) в качестве биомаркера ХОЗЛ не получил широкого распространения, поскольку неинформативен у курильщиков. Таким образом, в качестве диагностического метода он может быть использован лишь в небольшой популяции пациентов, которые никогда не курили либо прекратили курить.

Несмотря на ограничения, биомаркеры воспаления (нейтрофилы, эозинофилы и оксид азота) обладают значительным диагностическим потенциалом при дифференциации различных фенотипов ХОЗЛ. Кроме того, полезными могут оказаться и другие клинические компоненты, связанные с этими биомаркерами. Например, у больных ХОЗЛ, как правило, отмечается наличие системного воспаления, при этом повышение уровня С-реактивного белка прямо пропорционально увеличению риска смерти, в первую очередь от сердечно-сосудистых причин. Такая взаимосвязь может указывать на наличие определенных патофизиологических механизмов, которые и определяют течение заболевания и его прогноз.

Влияние курения на прогноз пациентов с ХОЗЛ

Еще в 1976 г. Fletcher и соавт. опубликовали монографию, в которой проанализировали результаты 8-летнего наблюдательного исследования взаимосвязи между курением, частотой обострений и развитием необратимого бронхообструктивного процесса. В то время определение ХОЗЛ во многом было противоречивым: под этим заболеванием понимали симптомы хронического бронхита и эмфиземы, однако в определении отсутствовало упоминание о хронической обструкции дыхательных путей. Клиницисты описывали пациентов как «синих с одышкой» либо «красных пыхтельщиков», у которых нарушено насыщение крови кислородом. В исследовании, проведенном Fletcher, показано, что в подгруппе курильщиков происходит ускоренное снижение ОФВ₁, при этом прекращение курения благоприятно влияет на выживаемость больных (рис. 3). Дальнейший интерес клиницистов заключался в исследовании влияния табачного дыма на функцию легких, а также в поиске методов лечения, которые бы позволили замедлить скорость ухудшения ОФВ₁.

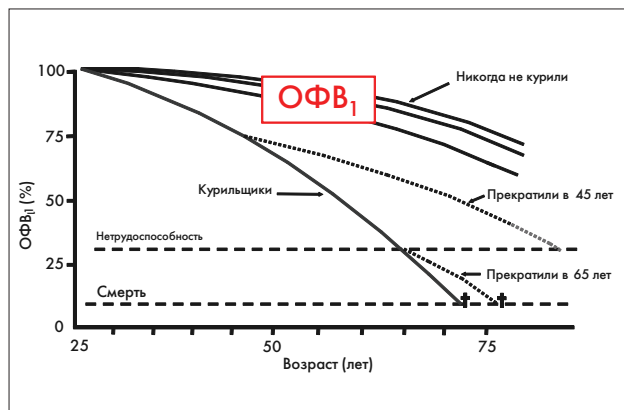


Рис. 3. Выживаемость пациентов с ХОЗЛ в зависимости от статуса курения

Данные современных исследований

В крупнейшем рандомизированном исследовании UPLIFT длительностью 4 года, проведенном в 490 научных центрах 37 стран мира, изучали эффективность холинолитика длительного действия тиотропия у больных ХОЗЛ. Гипотеза заключалась в том, что регулярное длительное использование тиотропия в дополнение к стандартной терапии будет

способствовать улучшению ОФВ₁ у пациентов с ХОЗЛ. Всего в исследовании приняли участие 5993 больных ХОЗЛ со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (средний уровень постбронходилатационного ОФВ₁ – 48% от должного).

Дизайн исследования предполагал, что участники могли получать любую ранее назначенную терапию по поводу ХОЗЛ (β_2 -агонисты, ингаляционные кортикостероиды и теофиллин) за исключением антихолинэргических препаратов короткого действия. Результаты показали, что применение тиотропия оказывает существенное влияние на важные показатели дыхательной функции, снижение смертности, а также на качество жизни пациентов. Примечательно, что наиболее выраженные эффекты лечения тиотропием наблюдали у 2700 больных со II стадией ХОЗЛ. Таким образом, в UPLIFT участвовало наибольшее количество больных ХОЗЛ на ранней стадии по сравнению со всеми предыдущими исследованиями. В этой подгруппе пациентов лечение тиотропием способствовало наиболее выраженному улучшению легочной функции по показателям пре- и постбронходилатационного ОФВ₁ (100-118 и 52-81 мл соответственно; $p < 0,0001$ во всех временных точках). Тем не менее главной конечной точки (модификации естественного течения ХОЗЛ при помощи лечения тиотропием) в этом исследовании достичь не удалось. В более раннем исследовании TORCH также показано снижение смертности в группе активного лечения (комбинация флутиказон/сальметерол), однако статистически значимой разницы тоже достигнуто не было.

Какие же можно сделать выводы из этих исследований? С одной стороны, эти результаты могут склонить к пессимистическому заключению, что на сегодняшний день мы не располагаем медикаментозными средствами, способными модифицировать течение ХОЗЛ. С другой стороны, учитывая вышеизложенные данные, можно сделать логический вывод, что уровень ОФВ₁ не является единственным показателем, определяющим прогрессирование заболевания и его исход. ХОЗЛ – это многофакторное и многокомпонентное системное заболевание, и было бы ошибкой оценивать его течение только по одному показателю спирометрии. При оценке эффективности лечения следует проводить комплексное обследование: спирометрию, КТ легких, определение уровня маркеров воспаления, качества жизни пациента, индекса массы тела, наличия сопутствующих заболеваний, уровня одышки, толерантности к физическим нагрузкам, генетических особенностей. Все эти данные позволят выделить подгруппы больных с различным течением ХОЗЛ и прогнозом. Такая дифференциация позволит учитывать механизмы и особенности заболевания у каждого пациента и более прицельно назначать терапию. Таким образом можно достичь гораздо лучших результатов лечения.

Кроме того, подобное разделение в клинических исследованиях будет способствовать получению более достоверной информации об эффективности терапии в каждой конкретной подгруппе лечения, выявлять целевые группы и определять пациентов, которым не следует назначать те или иные лечебные мероприятия. Однако следует учесть, что потребуются четкая характеристика каждой подгруппы, а также критерии, согласно которым у пациента будут определять тот или иной фенотип ХОЗЛ.

Матриксная металлопротеиназа-12 и ХОЗЛ

Бронхиальная астма (БА) и ХОЗЛ являются обструктивными заболеваниями с выраженным воспалительным компонентом в нижнем респираторном тракте, который различается при этих двух патологиях по своему течению, иммунологическим механизмам,

провоцирующим агентам (аллергены в случае БА, табачный дым и инфекция при ХОЗЛ), обратимости бронхообструкции. Дополнительные различия заключаются в диагностических критериях, возможности мониторинга, требуемом лечении. Однако, несмотря на ряд различий, в формировании этих заболеваний принимают участие одни и те же патогенетические механизмы. В частности, в последних исследованиях показаны генетические предпосылки, имеющие значение для формирования БА и ХОЗЛ.

Hunninghake и соавт. изучали взаимосвязь между функцией легких (ОФВ₁) и однонуклеотидным полиморфизмом в гене, кодирующем матриксную металлопротеиназу-12 (MMP-12), в 7 когортах пациентов (взрослые и дети). Выявлено, что один из функциональных вариантов гена MMP-12 (AG→GG) прямо коррелировал с ОФВ₁ у детей с БА, а также в значительной степени ассоциировался с улучшением ОФВ₁ у взрослых пациентов, которые продолжают курить, и бывших курильщиков, однако не оказывал влияния на больных, которые никогда не курили. Также отмечена взаимосвязь между наличием данного варианта гена MMP-12 и снижением риска возникновения ХОЗЛ в трех когортах взрослых пациентов.

Исследование, проведенное Hunninghake и соавт., имеет хороший профиль достоверности. Во-первых, это связано с включением в исследование не одной, а семи когорт пациентов, общее количество которых составляло более 8300 человек. Во-вторых, авторы оценивали ассоциацию между вариантами гена MMP-12 и ОФВ₁ отдельно у взрослых и у детей, при ХОЗЛ и при БА. В-третьих, есть возможность повторить анализ после стратификации. В данном исследовании показаны интересные результаты влияния полиморфизма гена и факторов риска (курения) на развитие ХОЗЛ.

MMP – это группа протеиназ, которые отвечают за деструкцию коллагена и эластина, а также восстановительные процессы в эпителии и регуляцию активности цитокинов и хемокинов.

В легких MMP-12 находится в альвеолярных макрофагах и может высвобождаться из клеток бронхиального эпителия в ответ на его повреждение табачным дымом. В исследовании Demedts и соавт. показано, что уровень MMP-12 выше у пациентов с ХОЗЛ, чем у курильщиков без бронхообструкции, а также обратно коррелирует с ухудшением легочной функции. При повреждении паренхимы легких высвобождение MMP-12 способствует потере эластичности дыхательных путей и их обструкции; таким образом формируется эмфизематозный вариант ХОЗЛ.

Также MMP-12 может активировать латентные формы TNF α на поверхности макрофагов и усугублять воспалительный процесс у пациентов с БА и ХОЗЛ. Наличие протекторной G-аллели способствует снижению активности MMP-12, что благоприятно влияет на течение БА у детей и на патогенез ХОЗЛ.

Выводы

- ХОЗЛ является гетерогенным заболеванием.
- Существующие на сегодняшний день подгруппы фенотипов ХОЗЛ могут быть неспецифичными; таким образом, необходимы дальнейшие исследования, которые бы позволили более точно описать каждый фенотип.
- Тиотропий является эффективным в лечении пациентов с различными вариантами ХОЗЛ.
- Активность ХОЗЛ (скорость прогрессирования, частота обострений) может быть более выраженной у пациентов на ранних стадиях ХОЗЛ, чем у лиц с тяжелым течением заболевания.

Продолжение следует.