

VIII експерт-форум по проблемам хронического обструктивного заболевания легких

3-4 июня в г. Мюнхене (Германия) состоялся VIII эксперт-форум по проблемам хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). В работе форума приняли участие ведущие мировые специалисты в области пульмонологии, а также практикующие врачи из многих стран мира. Традиционно на этом мероприятии представляются наиболее актуальные данные по этиологии, патогенезу, возможностям диагностики и лечения ХОЗЛ. В этом году акцент был сделан на современных представлениях о естественном течении заболевания, а также на физической и повседневной активности пациентов с ХОЗЛ и влиянии терапии на эти факторы. Нашим читателям мы предлагаем ознакомиться с кратким изложением прозвучавших на форуме докладов и лекций.

Современные представления о естественном течении ХОЗЛ

О факторах риска перинатального периода и детского возраста, которые могут способствовать развитию ХОЗЛ в старшем возрасте, рассказал профессор детской пульмонологии Кильского университета Warren Lempney (Великобритания).

Изначально считалось, что ХОЗЛ поражает исключительно взрослых людей и ключевым фактором риска развития этого заболевания является курение. Долгое время не предполагали о существовании связи этой патологии с какими-либо воздействиями во внутриутробном периоде или детском возрасте. Однако в настоящее время доказано, что риск развития ХОЗЛ во взрослом возрасте определяется целым рядом факторов перинатального периода и детства.

Еще в 1986 г. D.J.P. Barker и С. Osmond на основании результатов проведенного ими эпидемиологического исследования установили, что риск смерти от ХОЗЛ во взрослом возрасте выше у лиц, имевших низкую массу тела при рождении и в течение первого года жизни. В дальнейшем многие авторы высказали предположение о том, что повышать риск ХОЗЛ могут различные факторы, которые нарушают рост и развитие легких во внутриутробном периоде и в раннем детстве. Такими факторами могут быть курение матери во время беременности, плацентарная недостаточность, преждевременные роды, оксигенотерапия в периоде новорожденности, респираторные инфекции на первом году жизни, наличие бронхиальной астмы в детском возрасте, загрязнение окружающей среды (например, проживание ребенка вблизи оживленной проезжей части) и др.

В ряде клинических исследований было убедительно продемонстрировано негативное влияние курения матери во время беременности на функцию легких новорожденных и детей раннего возраста (S.M. Stick et al., 1996; A.F. Hoo et al., 1998; F.D. Martinez et al., 1995 и др.). Возник вопрос о том, являются ли эти функциональные нарушения полностью обратимыми. К сожалению, они таковыми не являются. В экспериментальных исследованиях было показано, что никотин вызывает перманентные структурные изменения в легких плода (повышенное отложение коллагена, разрушение альвеолярных связей) и нарушение развития иммунной системы, что может стать причиной повышенной восприимчивости к респираторным вирусным инфекциям в раннем детстве. То, что эти изменения необратимы, подтверждают и несколько клинических исследований, в которых было показано снижение функции легких у детей старшего возраста, матери которых курили во время беременности, по сравнению со сверстниками (J. Cunningham et al., 1994; F.D. Gilliland et al., 2000). Более того, снижение функции легких у лиц, чьи матери курили во время беременности, сохраняется и во взрослом возрасте, о чем свидетельствуют результаты масштабного международного исследования ECRN (European Community Respiratory Health Survey).

Достаточно убедительные доказательства негативного влияния на функцию легких в отдаленном периоде были получены и относительно других факторов, в том числе раннего начала курения и развития астмы в детском возрасте (G.G. Apostol et al., 2002), проведения оксигенотерапии в неонатальном периоде в связи с тяжелой

недоношенностью (S. Lum et al., 2011), воздействия аэрополлютантов (N. Kulkarni et al., 2006; R. Rojas-Martinez et al., 2007; M. Brauer et al., 2007).

Вышеперечисленные исследования демонстрируют связь ряда факторов с той или иной степенью снижения функции легких, но это не обязательно ХОЗЛ. Повышают ли они риск развития этого тяжелого хронического заболевания?

Согласно результатам исследования ECRN достоверными факторами риска развития ХОЗЛ являются наличие астмы у матери или отца, наличие астмы в детском возрасте, курение матери и детские респираторные инфекции. И чем больше факторов риска имеет один пациент, тем больше у него скорость снижения функции легких с возрастом и тем выше риск развития ХОЗЛ.

Лица с указанными факторами риска должны находиться в зоне повышенного внимания врачей. Для этих пациентов особенно важными являются отказ от курения и регулярный скрининг (проведение спирометрии), начинать который необходимо в более раннем возрасте, чем в общей популяции.

И в заключение следует отметить, что в предупреждении указанных факторов риска (борьба с курением, особенно среди беременных, борьба с загрязнением окружающей среды, профилактика преждевременных родов и т.д.) скрыт большой потенциал профилактики ХОЗЛ.

Впервые модель развития и прогрессирования ХОЗЛ была предложена почти 35 лет назад С. Fletcher и R. Peto. С тех пор получены новые данные, которые позволили скорректировать и дополнить эту модель. Современные представления о естественном течении ХОЗЛ изложил директор Института грудной клетки в Барселоне, научный руководитель Национальной испанской сети респираторных исследований профессор Alvar Agustí (Испания).

Проанализировав результаты собственного проспективного эпидемиологического исследования, С. Fletcher и R. Peto предложили модель естественного развития ХОЗЛ (рис. 1). Согласно их гипотезе ключевой показатель функции легких — объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) — постепенно снижается у всех людей в течение жизни, однако у большинства

некурящих и части курильщиков клинически значимая бронхообструкция так и не развивается. В то же время у людей, склонных к развитию ХОЗЛ, курение рано или поздно приводит к необратимой клинически явной бронхообструкции. Прекращение курения не позволяет восстановить утраченную функцию легких, но дает возможность замедлить ее дальнейшее снижение до скорости, свойственной некурящим лицам соответствующего возраста.

Однако следует подчеркнуть, что эта модель являлась не констатацией фактов, а гипотезой авторов. Не стоит забывать о том, что в эпидемиологическое исследование, на основании результатов которого С. Fletcher и R. Peto построили свою гипотезу, были включены не больные ХОЗЛ, а лондонские рабочие, преимущественно здоровые. К тому же количество участников было небольшим — около 800 человек, как и период наблюдения — 8 лет. Возраст обследованных пациентов составил от 30 до 59 лет, то есть данные, которые на графике изображены до и после этого возраста, — это только предположение авторов.

Интересно, что кривые ОФВ₁ в модели С. Fletcher и R. Peto начинаются с 25 лет, то есть абсолютно не принимается во внимание динамика показателей функции легких до этого возраста. Кроме того, предположение авторов о том, что у всех лиц в возрасте 25 лет функция легких находится на максимальном уровне (100%), неверно. Также следует отметить, что по оси Y указан не процент от должного значения ОФВ₁ (которое зависит от возраста, пола и роста человека), а процент от показателя ОФВ₁ в 25 лет, что с учетом вышесказанного может исказить реальную картину.

Немаловажным является и тот факт, что в те годы спирометрия не была стандартизирована, вследствие чего свои выводы исследователи сделали на основании пребронходилатационных показателей ОФВ₁, в то время как сегодня для оценки скорости снижения функции легких используют постбронходилатационные показатели.

В исследовании С. Fletcher и R. Peto принимали участие только мужчины, и не известно, можно ли экстраполировать полученные данные на женщин.

Поэтому со временем стало понятно, что модель С. Fletcher и R. Peto нельзя воспринимать как догму и она нуждается в уточнении. Уточнить и дополнить модель естественного течения ХОЗЛ позволили результаты хорошо известного кардиологам продолжительного

(более 20 лет) проспективного эпидемиологического исследования Framingham Offspring Study, в котором принимали участие более 5 тыс. человек в возрасте от 13 лет до 71 года. Для изучения динамики показателей функции легких был отобран 4391 пациент с валидными результатами как минимум двух спирометрических исследований за период наблюдения.

Анализ результатов длительного наблюдения позволил сделать следующие выводы:

- у лиц женского пола развитие легких и становление их функции завершается раньше, чем у лиц мужского пола (увеличение показателя ОФВ₁ наблюдается приблизительно до 12-13 и 23 лет соответственно), а курить они начинают приблизительно в одинаковом возрасте (17-18 лет), то есть девушки начинают курить, когда их легкие уже полностью сформированы, а парни — когда еще продолжается развитие легких;

- скорость снижения функции легких с возрастом у здоровых, никогда не куривших мужчин и женщин одинакова;

- курение ускоряет снижение ОФВ₁ у лиц обоего пола, но, возможно, в большей степени у мужчин;

- чувствительность к влиянию курения очень вариабельна — только приблизительно у 30% постоянных курильщиков развивается клинически значимая бронхообструкция;

- наиболее чувствительными к воздействию курения оказались курильщики с наличием респираторных симптомов (кашель, свистящее дыхание, одышка) к моменту включения в исследование и/или установленным диагнозом хронического респираторного заболевания (астма, ХОЗЛ, хронический бронхит, эмфизема) в ходе наблюдения;

- положительный эффект отказа от курения значительно более выражен у тех, кто бросил курить раньше, особенно у лиц, избавившихся от вредной привычки до 30 лет (R. Kohansal et al., 2009).

Таким образом, заключают авторы указанного исследования, модель С. Fletcher и R. Peto является отчасти верной. При этом они также подчеркивают, что в их исследовании, как и в исследовании С. Fletcher и R. Peto, не изучались пациенты с ХОЗЛ, а оценивалась динамика показателей функции легких в общей популяции.

Что касается динамики показателей функции легких непосредственно у больных ХОЗЛ, то согласно результатам исследования ECLIPSE (J. Vestbo et al., 2008) скорость снижения ОФВ₁ значительно варьирует у пациентов, получающих терапию по поводу ХОЗЛ, причем у части из них (около 30%) это снижение несущественное — менее 30 мл/год, то есть даже меньше, чем у здоровых лиц соответствующего возраста. Это позволило предположить, что у части больных ХОЗЛ адекватная терапия может существенно замедлить снижение функции легких.

И, как отмечают авторы исследования, следует различать тяжесть ХОЗЛ, которую отражает общее состояние пациента и показатели функции легких на текущий момент, и активность заболевания, маркером которой является скорость снижения ОФВ₁ с течением времени. Терапевтическое вмешательство в идеале должно быть направлено на уменьшение не только тяжести, но и активности заболевания (J. Vestbo et al., 2011).

О том, насколько важно определять и учитывать клинический фенотип при выборе терапевтической тактики у пациентов с ХОЗЛ, рассказал эксперт из Великобритании, член Королевского колледжа врачей, член британского общества пульмологов, Европейского респираторного Общества и

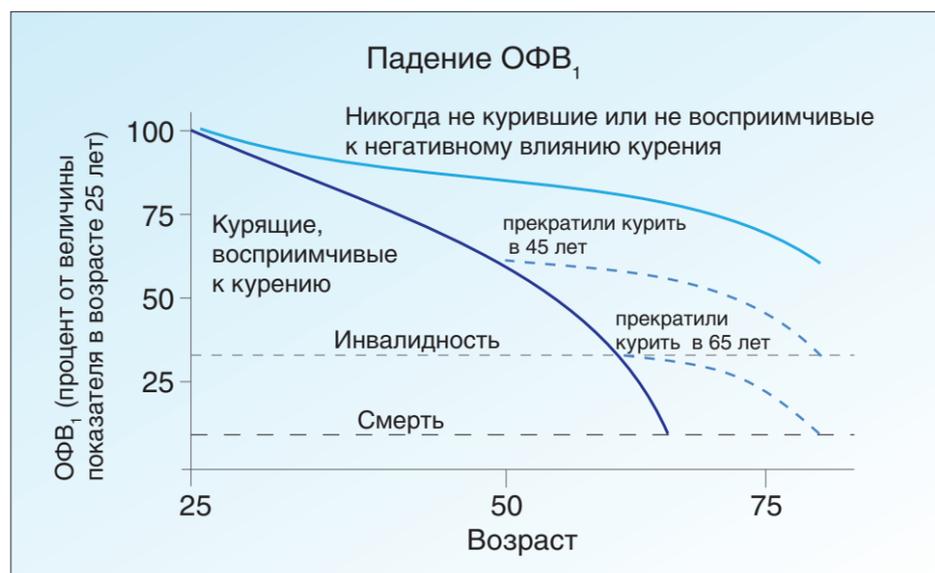


Рис. 1. Модель естественного течения ХОЗЛ, предложенная С. Fletcher и R. Peto (1977)

Американского торакального общества David Halpin.

ХОЗЛ – это гетерогенное заболевание. Соответственно общую популяцию больных ХОЗЛ можно разделить на подгруппы в зависимости от этиологии, особенностей течения, клинической картины заболевания. Совокупность клинически значимых особенностей или же одну характерную черту каждой подгруппы называют фенотипом.

Определение фенотипа играет важную роль в ведении пациентов с ХОЗЛ, так как позволяет проводить более целенаправленную и, соответственно, более эффективную терапию, поскольку при разных фенотипах ответ на тот или иной метод лечения существенно отличается. При этом речь идет не только об эффективности терапии, но и о риске развития побочных реакций. Кроме того, фенотипирование позволяет дать более точный прогноз заболевания, в частности оценить риск развития осложненных, госпитализации, смерти.

Долгое время выделяли два основных фенотипа ХОЗЛ – «розовые пытельщики» (больные с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела) и «синие одутловатики» (больные с хроническим бронхитом, цианозом и отеками, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности). Однако сегодня мы не наблюдаем четкого разделения пациентов на эти две группы, к тому же в данной классификации не учтен целый ряд клинически важных параметров.

В настоящее время определение фенотипов ХОЗЛ основывается на оценке таких факторов:

- клинические характеристики: частота обострений, наличие хронического продуктивного кашля, системные проявления, показатели функции легких, ответ на бронхолитики, статус курения, пол, индекс массы тела и др.;

- превалирующий этиологический фактор: курение, вдыхание дыма, образующегося при сгорании биомассы, и др.;

- патофизиологические особенности: выраженность эмфиземы и бронхообструкции, воспалительный паттерн (нейтрофильный, эозинофильный);

- особенности клинического течения заболевания: резкое снижение функции легких, наличие сопутствующих заболеваний и др.

Таким образом, можно выделить многочисленные фенотипы ХОЗЛ: с отсутствием обострений, редкими и частыми обострениями; с отсутствием, одним или несколькими сопутствующими заболеваниями; курильщики, бывшие курильщики и некурящие; с хорошим и неудовлетворительным ответом на бронхолитики и т. д.

Следует отметить, что фенотип у одного и того же пациента может меняться, если, конечно, речь не идет о немодифицируемых параметрах, таких как пол. Но, например, частота обострений или ответ на терапию могут измениться с течением времени.

Практическое значение имеет выделение тех фенотипов, которые можно определить в рутинной практике и которые помогают оценить прогноз заболевания и подобрать наиболее оптимальную терапию с точки зрения эффективности (клинической и фармакоэкономической) и безопасности.

Зависимость ответа на терапию от фенотипа была подтверждена в ряде исследований. Например, ингибитор фосфоэстеразы 4 типа оказался эффективным в отношении снижения частоты обострений только при определенном фенотипе ХОЗЛ – при наличии бронхита (то есть хронического продуктивного кашля), в то время как у пациентов с выраженной эмфиземой он статистически достоверно не превосходил плацебо.

Бронхолитики длительного действия (холинолитики и β_2 -агонисты) демонстрируют разную эффективность у пациентов с выраженной эмфиземой и без. Так, тиотропий обеспечивал статистически достоверное улучшение показателя ОФВ₁ у пациентов с эмфиземой, но еще более существенное улучшение наблюдалось у пациентов

без выраженной эмфиземы. В то же время применение салметерола привело к незначительному (статистически недостоверно) улучшению показателя в группе пациентов с эмфиземой и никак не повлияло на ОФВ₁ в группе без эмфиземы (K. Fujimoto et al., 2011).

Чтобы определить, зависит ли эффективность терапии тиотропием в отношении замедления прогрессирования заболевания от фенотипа, D. Tashkin et al. (2008) провели субанализ результатов исследования UPLIFT. Было показано, что, как и в общей когорте исследования, достоверное замедление не отмечено в подгруппах мужчин и женщин, курильщиков и бывших курильщиков. В то же время тиотропий статистически значимо замедлял снижение ОФВ₁ в подгруппе пациентов с I-II стадией ХОЗЛ, хотя при III и IV стадиях заболевания такого результата не удалось достичь. В другом post hoc анализе (A.H. Morice et al.) было установлено, что тиотропий достоверно замедляет снижение постбронходилатационного ОФВ₁ еще в одной подгруппе больных ХОЗЛ – у пациентов моложе 50 лет.

Подытоживая вышесказанное, следует еще раз подчеркнуть, что определение фенотипа и его учет при выборе терапевтической тактики может существенно повысить эффективность лечения ХОЗЛ и улучшить исход заболевания, в частности замедлить его прогрессирование.

Влиянию обострений ХОЗЛ на скорость прогрессирования заболевания и качество жизни пациентов, а также современным возможностям профилактики обострений посвятил доклад **член Американского торакального Общества, Европейского респираторного общества Kai-Michael Beeh (Германия).**

Обострения являются серьезными дестабилизирующими событиями в естественном течении ХОЗЛ. Они оказывают существенное неблагоприятное влияние на такие клинически значимые исходы при ХОЗЛ, как выраженность симптомов, качество жизни, показатели функции дыхания, скорость прогрессирования болезни и, что крайне важно, смертность. Кроме того, обострения и связанные с ними госпитализации являются самой большой статьей расходов системы здравоохранения, затрачиваемых на лечение пациентов с ХОЗЛ.

Установлено, что после перенесенного обострения показатели функции легких, в частности ОФВ₁, у большинства больных уже не возвращаются к уровню, который наблюдался до обострения. В результате у лиц с частыми обострениями (3 и более раз в год) скорость снижения показателя ОФВ₁, отражающая скорость прогрессирования заболевания, существенно выше, чем у лиц с нечастыми обострениями. Так, в исследовании G.C. Donaldson et al. (2002) разница между группами пациентов с частыми и нечастыми обострениями составила 8 мл/год ($p < 0,05$). Прямая корреляция между частотой обострений и скоростью снижения ОФВ₁ была отмечена и в исследовании UPLIFT. В свою очередь N. Tanabe et al. (2011), используя компьютерную томографию, установили, что обострение ХОЗЛ способствует прогрессированию эмфиземы.

Показано, что при частых обострениях существенно снижается качество жизни пациентов (T.A.R. Seemungal et al., 1998). A.S. Spence et al. (2003) установили, что восстановление показателя качества жизни после повторного обострения происходит дольше, чем после первого, причем у многих больных он так и не возвращается к исходному уровню. Поэтому разница между показателями качества жизни в подгруппах пациентов с частыми и нечастыми обострениями со временем возрастает (M. Miravittles et al., 2004).

Таким образом, обострение оказывает влияние не только на краткосрочные, но и на отдаленные исходы (эффект памяти).

Хотя доказано, что более частые и серьезные обострения характерны для пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ (M. Miravittles et al., 1999), есть данные о том, что обострения являются важной клинической

проблемой и у части пациентов с более ранними стадиями заболевания. Так, в популяции пациентов со II стадией ХОЗЛ 22% составляют больные с фенотипом частых обострений, а 7% пациентов госпитализируются как минимум один раз в году по поводу обострения ХОЗЛ (Hurst et al., 2010).

Интересно, что частые обострения в анамнезе – самый мощный клинический предиктор обострений в будущем (Hurst et al., 2010). Именно это и позволило выделить отдельный фенотип ХОЗЛ – фенотип частых обострений.

С учетом всего вышеизложенного профилактика обострений ХОЗЛ является одной из наиболее важных целей лечения этого заболевания, что отражено в авторитетных клинических руководствах.

Снизить частоту обострений позволяют отказ от курения и вакцинация против гриппа, а также медикаментозное лечение. Фармакологический подход к профилактике обострений ХОЗЛ заключается в проведении поддерживающей терапии бронхолитиками длительного действия (тиотропием или β_2 -агонистами), а также у отдельных категорий пациентов – ингаляционными кортикостероидами (ИКС). Но какому классу бронхолитиков отдать предпочтение при выборе стартового препарата для поддерживающей терапии ХОЗЛ с точки зрения сокращения частоты обострений?

К настоящему времени выполнено очень мало клинических исследований, в которых проводилось прямое сравнение препаратов базисной терапии по влиянию на эту важную конечную точку. Наиболее релевантные данные предоставило завершившееся в этом году масштабное клиническое испытание ROET-COPD, которое было специально спланировано для сравнения двух бронхолитиков длительного действия по влиянию на частоту обострений у пациентов с ХОЗЛ с обострениями в анамнезе.

Это исследование показало, что прием тиотропия 1 раз в день более эффективен в отношении отсрочки первого среднетяжелого или тяжелого обострения ХОЗЛ (то есть требующего назначения системных кортикостероидов и/или антибиотиков и/или госпитализации), чем β_2 -агонист длительного действия салметерол, который применяют 2 раза в день; разница между группами составила 17% ($p < 0,001$).

А время до первого тяжелого обострения (то есть потребовавшего госпитализации) тиотропий увеличил на 28% по сравнению с салметеролом ($p < 0,001$). Кроме того, тиотропий превосшел салметерол по способности сокращать общую частоту обострений (разница -11%, $p = 0,002$) и частоту тяжелых обострений (разница -27%, $p < 0,001$). Субанализ результатов исследования ROET-COPD показал, что тиотропий превосходит салметерол во всех подгруппах пациентов, но особенно большой была разница в эффективности препаратов у лиц с IV стадией ХОЗЛ и дефицитом массы тела (ИМТ < 20 кг/м²).

То, насколько клинически значимым является снижение частоты обострений при применении тиотропия, демонстрирует показатель NNT – количество пациентов, которых необходимо пролечить препаратом в течение года для предотвращения одного специфического нежелательного события. У тиотропия показатель NNT составляет 21 для предупреждения любого обострения и 42 для предупреждения тяжелого обострения. Для сравнения, NNT правастатина для предупреждения одного серьезного сердечно-сосудистого события, по данным исследования LIPID, превышает 100, для рамиприла – приблизительно 100 (HOPE).

Проблему лечения пациентов с ХОЗЛ и сопутствующими заболеваниями осветил **заведующий отделением пульмонологии в клинике Grosshansdorf (Германия), член Американского торакального общества, избранный**

президент Европейского респираторного общества, профессор пульмонологии Кельнского университета Klaus Rabe.

ХОЗЛ характеризуется прежде всего значительно выраженным ограничением воздушного потока, являющегося следствием хронического воспаления в нижних дыхательных путях, которое в большинстве случаев вызвано табакокурением. Но если раньше мы представляли ХОЗЛ как заболевание, ограниченное только дыхательной системой, то сегодня рассматриваем его как сложный многокомпонентный синдром, при котором хроническое воспаление носит системный характер и, соответственно, имеют место системные клинические проявления.

Отмечено, что у пациентов с ХОЗЛ чаще, чем в общей популяции, встречаются сердечно-сосудистые заболевания, рак легких, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, депрессия, тревожность, остеопороз, мышечная слабость и другие заболевания и патологические состояния. Чем это объясняется?

Хорошо известно, что курение является фактором риска не только ХОЗЛ и рака легких, но и сердечно-сосудистых заболеваний, которые часто встречаются при ХОЗЛ. Однако объяснить связь курения с другими патологическими состояниями, часто сопутствующими ХОЗЛ (метаболическим синдромом, кахексией, депрессией и т.д.), не так просто. По всей видимости, связующим звеном между курением и ХОЗЛ, с одной стороны, и сопутствующей патологией – с другой, выступает хроническое системное воспаление. Возможно, и само ХОЗЛ обусловлено не только и не столько прямым повреждающим воздействием табачного дыма на дыхательные пути, сколько индукцией хронического воспалительного процесса и окислительного стресса у лиц с генетической предрасположенностью. К тому же не следует забывать, что не только курение может быть этиологическим фактором ХОЗЛ – у некурящих лиц запускать хронический воспалительный процесс могут другие факторы.

Что касается ассоциации ХОЗЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, то установлено, что она обусловлена не только курением и хроническим системным воспалением, но и непосредственно ограничением воздушного потока и связанной с ним гипоксемии. Существуют доказательства того, что показатель ОФВ₁ и степень тяжести ХОЗЛ являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (R.P. Young et al., 2007; S.M. Curkendall et al., 2006 и др.).

При ведении пациентов с ХОЗЛ терапевтические усилия следует направлять не только на нормализацию функции легких, но и на коррекцию системных проявлений и сопутствующей патологии, поскольку отмечено, что у пациентов с ХОЗЛ и наличием одного или тем более нескольких сопутствующих заболеваний существенно выше риск смерти, чем у больных ХОЗЛ без коморбидности (рис. 2). Более того, риск смерти у пациента с ХОЗЛ II стадии и наличием трех и более сопутствующих заболеваний значительно выше, чем у больного с тяжелым или очень тяжелым ХОЗЛ и отсутствием сопутствующей патологии (D.M. Mannino et al., 2008).

Адекватное и активное лечение сопутствующих заболеваний у пациента с ХОЗЛ обеспечивает снижение риска смерти и в то же время может оказывать положительное влияние на течение ХОЗЛ.

Например, применение статинов не только сокращает риск сердечно-сосудистых событий и смерти за счет их основного липидснижающего действия, но и уменьшает выраженность системного воспаления за счет плейотропных противовоспалительных свойств. В ретроспективном когортном исследовании A.I. Vlamoun et al. (2008) было показано, что применение статинов в несколько раз снижает риск развития обострения ХОЗЛ (ОР 0,19; 95% ДИ 0,06-0,14; $p < 0,0001$).

Продолжение на стр. 15.

VIII експерт-форум по проблемам хронического обструктивного заболевания легких

Продолжение. Начало на стр. 12.

Еще одним важным аспектом при ведении пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей патологией является выбор препаратов для терапии ХОЗЛ, которые могут уменьшать тяжесть системных проявлений ХОЗЛ и сопутствующих заболеваний.

Интересно, что применение ИКС, являющихся мощными противовоспалительными средствами, обеспечивает улучшение клинических исходов заболевания (уменьшение выраженности симптомов, сокращение частоты обострений и т.д.), но не влияет на уровень маркеров системного воспаления, таких как С-реактивный белок или интерлейкин-6 (D.D. Sin et al., 2008). Не влияет на уровень маркеров системного воспаления и тиотропий (D.J. Powlie et al., 2007), однако этот препарат, как и другие бронхолитики, может оказывать влияние на тяжесть сопутствующих заболеваний опосредованным путем – через повышение толерантности к физической нагрузке и активности пациентов. Так, повышение активности может способствовать снижению артериального давления, нормализации массы тела, липидного профиля крови, толерантности к глюкозе, уменьшению

выраженности депрессии и даже снижению смертности.

Таким образом, ведение пациентов с ХОЗЛ должно быть комплексным и включать не только отказ от курения и назначение препаратов для лечения непосредственно ХОЗЛ, но и своевременную диагностику и лечение сопутствующих заболеваний и патологических состояний, а также реабилитационные мероприятия.

Снижение физической активности у пациентов с ХОЗЛ: причины, последствия, терапевтические возможности

Модератор форума, профессор пульмонологии в Университете Кейптауна, основатель и директор Института легких в Кейптауне, профессор Eric Bateman (ЮАР) остановился на причинах снижения физической активности у пациентов с ХОЗЛ и влиянии этого снижения на течение заболевания.

Снижение физической активности у пациентов с ХОЗЛ является следствием целого ряда взаимосвязанных и взаимоотягочающих факторов (рис. 3).

Как известно, ХОЗЛ – это заболевание, которое в первую очередь характеризуется прогрессирующим и частично обратимым

ограничением воздушного потока. Это ограничение приводит к образованию так называемых воздушных ловушек и гиперинфляции легких в тех ситуациях, когда возрастает вентиляция, например при физической нагрузке. Гиперинфляция приводит к появлению или усугублению одышки. Снижение функции легких и лежащее в основе ХОЗЛ хроническое воспаление становятся причиной ухудшения физического состояния пациента, включая нарушение функции скелетной мускулатуры. Это ухудшение наряду с одышкой, индуцируемой физической нагрузкой, способствует снижению толерантности к этой нагрузке, что закономерно приводит к уменьшению физической активности больного ХОЗЛ в реальной жизни. Так, пациенты начинают избегать физической нагрузки, например, предпочитая лифт подъему по лестнице. По мере прогрессирования ХОЗЛ снижение физической активности становится все более существенным.

В свою очередь снижение физической активности посредством ряда механизмов (усугубления детренированности и дисфункции периферической мускулатуры, повышения потребности в легочной вентиляции) способствует дальнейшему прогрессированию заболевания и нарастанию одышки. Так замыкается порочный круг.

Перечисленные факторы – ухудшение физического состояния, снижение толерантности к физической нагрузке, уменьшение физической активности и, безусловно, наличие самой одышки – существенно снижают качество жизни пациента с ХОЗЛ.

Кроме того, ухудшение физического состояния пациента и снижение его физической активности способствуют развитию сопутствующей патологии, которая, в свою очередь, усугубляет ухудшение физического состояния пациента и снижение его физической активности, замыкая тем самым еще один порочный круг.

В комплексе эти неблагоприятные факторы способствуют дальнейшему прогрессированию ХОЗЛ с неуклонным снижением функции легких, что рано или поздно приводит к инвалидизации пациента и, возможно, даже смерти по причине ХОЗЛ.

Таким образом, сниженная физическая активность не только является одним из клинических проявлений ХОЗЛ, но и усугубляет течение заболевания и ухудшает его прогноз (рис. 3).

Подтверждением влияния ухудшения физического состояния пациента, в частности дисфункции скелетной мускулатуры, на исход ХОЗЛ служат результаты исследования E.V. Swallow et al. (2007). Они показали значительно более низкую 4-летнюю выживаемость больных ХОЗЛ со снижением силы четырехглавой мышцы по сравнению с теми больными, у кого она была нормальной.

Исходя из вышеизложенного, одной из важнейших терапевтических целей при ведении пациентов с ХОЗЛ должно быть достижение и поддержание нормального уровня физической активности, что осуществляется в рамках индивидуально разработанной программы легочной реабилитации. В ряде исследований и систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества, суммировавшем доказательную базу по данной проблеме (Y. Lacasse et al., 2006), было показано, что легочная реабилитация способствует повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных ХОЗЛ. Кроме того, повышение

толерантности к физической нагрузке и физической активности больных обеспечивается адекватной медикаментозной терапией ХОЗЛ и сопутствующих заболеваний.

Учитывая, что физическая активность играет очень важную роль при ХОЗЛ, в настоящее время разрабатываются и начинают внедряться в клиническую практику новые инструменты для ее оценки и мониторинга как при проведении исследований, так и в рутинной клинической практике.

Тему снижения толерантности к физической нагрузке и физической активности у пациентов с ХОЗЛ продолжил профессор медицины и физиологии медицинской школы Дэвида Геффена, Калифорнийского университета Christopher Cooper (США). Он рассказал о современных тенденциях в оценивании этих клинических показателей, а также о возможностях медикаментозной терапии в улучшении переносимости физической нагрузки у пациентов с ХОЗЛ.

Переносимость физической нагрузки – важный клинический параметр при ХОЗЛ, который оказывает существенное влияние на качество жизни. Установлено, что снижение толерантности к физической нагрузке усугубляется по мере прогрессирования заболевания и играет роль в ухудшении его исходов. Соответственно, улучшение переносимости физической нагрузки относится к ряду наиболее приоритетных целей терапии ХОЗЛ.

Для оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХОЗЛ используют несколько методов:

– тест с 6-минутной ходьбой – оценивается расстояние, которое пациент прошел за это время;

– кардиопульмональные нагрузочные тесты – оцениваются те или иные показатели вентиляции и газообмена во время дозированной физической нагрузки на велоэргометре или бегущей дорожке;

– тесты на выносливость – оценивается время, в течение которого пациент может поддерживать установленную интенсивность физической нагрузки (например, на велоэргометре, бегущей дорожке или при челночной ходьбе).

Как показало исследование T. Oga et al. (2000), среди вышеперечисленных инструментов тест на выносливость является наиболее чувствительным методом оценки эффективности терапевтических вмешательств (в частности назначения ингаляционных бронхолитиков) в отношении толерантности к физической нагрузке.

Что касается влияния медикаментозной терапии на толерантность к физической нагрузке, то хорошие результаты получены для холинолитика длительного действия тиотропия. В ряде исследований показано, что применение тиотропия существенно улучшает переносимость физической нагрузки, которую оценивали с помощью теста на выносливость (D.E. O'Donnell et al., 2004; F. Maltais et al., 2005; R. Casaburi et al., 2005; C. Verkindre et al., 2005) (табл.). Установлено, что этот эффект тиотропия обусловлен его способностью уменьшать динамическую гиперинфляцию легких.

Однако нужно подчеркнуть, что указанные исследования были не очень продолжительными – от 6 недель до полугода. Поэтому для оценки долгосрочной эффективности тиотропия в отношении переносимости физической нагрузки у пациентов с ХОЗЛ было спланировано более продолжительное (96 недель) масштабное проспективное исследование EXACTT. В качестве показателя толерантности к физической нагрузке использовали выносливость при выполнении нагрузки на бегущей дорожке на субмаксимальной постоянной скорости. Результаты клинического испытания показали, что в группе тиотропия средний показатель выносливости за 96 недель наблюдения был достоверно выше, чем в группе плацебо (на 40 с, или 13%; $p=0,009$) (рис. 4). Также было отмечено существенное преимущество тиотропия в отношении ряда вторичных конечных точек – функции легких, качества жизни, досрочного выбывания из исследования и др.

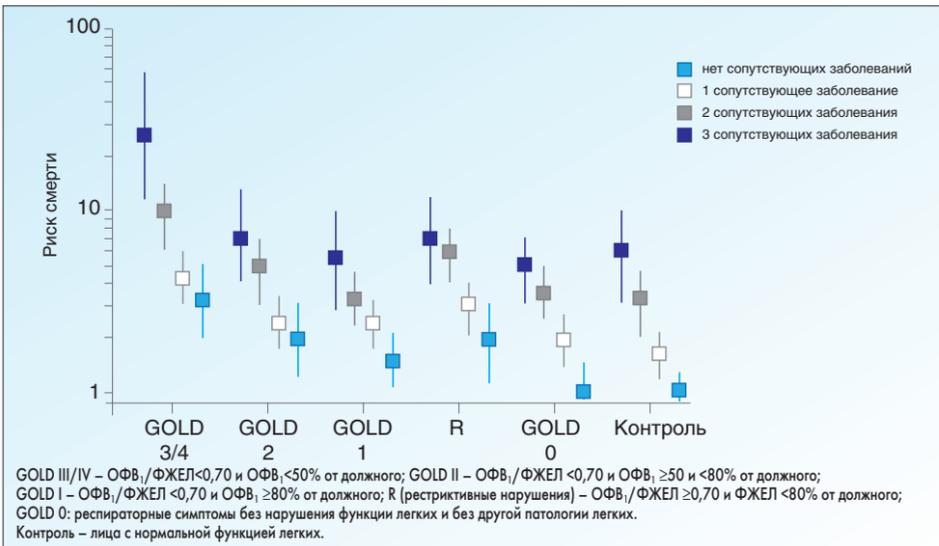


Рис. 2. Риск смерти в течение 5-летнего периода в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ (стадии заболевания по модифицированной классификации GOLD) и наличия сопутствующих заболеваний – сахарного диабета, артериальной гипертензии и/или ишемической болезни сердца (D.M. Mannino et al., 2008)

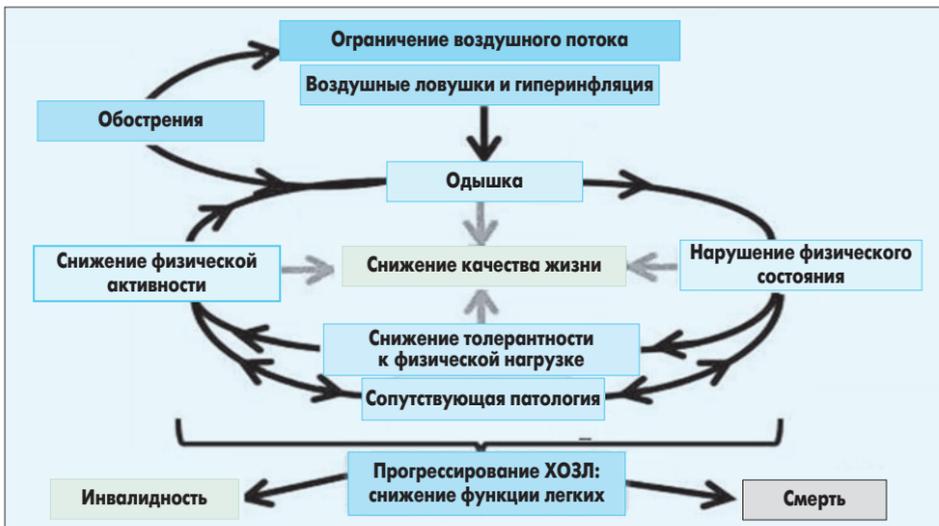


Рис. 3. Клиническое течение ХОЗЛ. Роль снижения физической активности

Таблица. Тиотропий повышает выносливость пациентов при выполнении физических нагрузок

Автор исследования, год	D.E. O'Donnell et al., 2004	F. Maltais et al., 2005	C. Verkindre et al., 2005	R. Casaburi et al., 2005
Количество пациентов	187	261	100	91
Тест с физической нагрузкой	Велоэргометрия	Велоэргометрия	Тест с челночной ходьбой	Тредмил-тест (бегущая дорожка)
Дни исследования	Среднее повышение выносливости (времени выполнения теста) по сравнению с плацебо*			
21	13,60%	40,50%	-	-
42	21,40%	41,50%	10,80%	-
56	-	-	-	32%
84	-	-	11,80%	-
185	-	-	-	42%

*Во всех случаях разница была статистически значимой.

Продолжение на стр. 16.

VIII експерт-форум по проблемам хронического обструктивного заболевания легких

Продолжение. Начало на стр. 12.

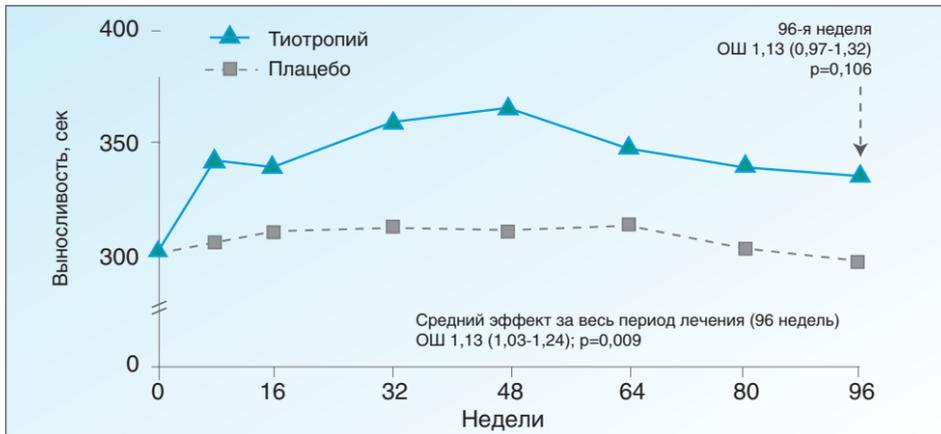


Рис. 4. Влияние терапии тиотропием на физическую выносливость пациентов с ХОЗЛ в исследовании EХАСТТ

Как уже отмечалось, у пациентов с ХОЗЛ важно оценивать не только переносимость физической нагрузки, но и их физическую активность в реальной жизни. С этой целью можно использовать такие инструменты, как шагомеры, акселерометры и мониторы активности, которые регистрируют все смены положения тела и движения пациента.

Очень удобным инструментом при проведении исследований являются современные компактные модели акселерометров с возможностью беспроводной подзарядки и беспроводной передачи данных на компьютер пациента (стационарный или карманный), а затем через Интернет на сервер исследовательского центра. Но следует отметить, что перед тем как рекомендовать широкое применение этих инструментов в клинических испытаниях по изучению эффективности терапии ХОЗЛ, необходимо провести их валидацию и определить оптимальные показатели физической активности.

Таким образом, медикаментозная терапия ХОЗЛ и легочная реабилитация позволяют улучшить переносимость физической нагрузки у пациентов с ХОЗЛ. Но эффективны ли эти вмешательства в отношении повышения физической активности, связь которой с толерантностью к физической нагрузке была отмечена предыдущими лекторами? Результаты интервенционных исследований по оценке влияния терапии на уровень физической активности пациентов с ХОЗЛ представил старший преподаватель и научный сотрудник Католического университета г. Левена (Бельгия) Thierry Troosters.

Физическая активность – высоко релевантная конечная точка при ХОЗЛ. Пациенты с ХОЗЛ становятся физически малоактивными уже на ранних стадиях заболевания, что во многом объясняет высокую заболеваемость и смертность больных ХОЗЛ.

Что касается влияния терапевтических вмешательств на эту конечную точку, то можно выделить три клинически значимых задачи:

- уменьшение выраженности симптомов заболевания, ассоциирующихся со снижением физической активности;
- предупреждение снижения физической активности;
- повышение физической активности у пациентов, которые уже стали малоактивными.

Эффективностью в отношении первой цели – уменьшения выраженности симптомов ХОЗЛ, ассоциирующихся со снижением физической активности, – обладают препараты, улучшающие функцию легких и уменьшающие динамическую гиперинфляцию, прежде всего бронхолитики. В дополнение к ним мероприятия, которые позволяют сократить потребность в легочной вентиляции (например, физические тренировки), и мероприятия, направленные на укрепление дыхательных мышц, способствуют снижению выраженности одышки, связанной с физической активностью.

Возможности предупреждения снижения физической активности у пациентов с ХОЗЛ еще не изучены детально. Но, например, результаты субанализа исследования UPLIFT, в котором оценивалась эффективность терапии тиотропием у пациентов, не получавших ранее регулярное лечение по поводу ХОЗЛ (Т. Troosters, 2010), позволяет предположить, что предупреждение снижения физической активности может быть достигнуто с помощью оптимизации фармакотерапии.

Одной из целей недавно проведенного исследования F.C. Scirba (2011) была оценка влияния терапии тиотропием на физическую активность у пациентов с ХОЗЛ II стадии. Физическую активность измеряли каждый месяц с помощью шагомера. Как показали результаты этого 6-месячного исследования, в группе тиотропия среднее количество шагов в день было больше, чем в группе плацебо, хотя разница не достигла статистической достоверности. Более углубленный анализ позволил установить, что эффективность тиотропия в отношении этого показателя зависит от сезона. Так, достоверная разница по сравнению с плацебо была получена летом и осенью, то есть когда позволяли погодные условия.

Наконец, результаты этого исследования показали, что медикаментозная терапия, в данном случае применение тиотропия, может быть эффективной в предупреждении снижения физической активности в подгруппе пациентов с ХОЗЛ с исходно нормальным уровнем этого показателя. То есть тиотропий обеспечивал реализацию второй терапевтической цели.

Третья цель – повышение физической активности у малоактивных пациентов – является самой сложнореализуемой и требует комплексного подхода, включающего как мероприятия, направленные на повышение толерантности к физической нагрузке (фармакотерапия, физические упражнения), так и поведенческие вмешательства, которые помогают сделать образ жизни больного более активным. В нескольких исследованиях легочная реабилитация, которая включает и физические упражнения, и поведенческие мероприятия, обеспечивала статистически значимый эффект относительно повышения физической активности, а в других – только тенденцию к улучшению. Но в целом, по данным 11 исследований, физическая активность при проведении легочной реабилитации увеличивается существенно – на 17% (Т. Troosters, 2010).

Важно еще раз подчеркнуть, что реализация третьей цели возможна только при комбинации адекватной фармакотерапии ХОЗЛ и легочной реабилитации.

Модификация образа жизни пациентов с ХОЗЛ

Эффективности мероприятий по модификации образа жизни при ХОЗЛ посвятил

доклад врач-пульмонолог, старший научный сотрудник клиники в Барселоне (Испания) профессор Marc Miravittles (Испания).

Улучшить исходы ХОЗЛ позволяет как адекватная фармакотерапия ХОЗЛ, в первую очередь применение бронхолитиков длительного действия, так и другие мероприятия – физические нагрузки, коррекция сопутствующей патологии, в том числе депрессии и тревожности, рациональное питание и др.

Так, в исследовании J. Garcia-Aymerich et al. (2006) было показано, что у больных ХОЗЛ с высоким и средним уровнем повседневной физической активности период времени до первого обострения дольше, а риск смерти, наоборот, меньше, чем у пациентов с низкой и очень низкой активностью. С. Esteban et al. (2010) установили, что повышение физической активности ассоциируется с очень существенным улучшением качества жизни (более 15 баллов по опроснику госпиталя св. Георгия, SGRQ) у пациентов с ХОЗЛ в отдаленном периоде – через 5 лет после изменения уровня активности.

В свою очередь М.-К. Breyer et al. (2010) показали, что скандинавская ходьба (с использованием двух палок, напоминающих лыжные) является эффективным методом повышения общей физической активности у пациентов с ХОЗЛ. У пациентов из группы скандинавской ходьбы достоверно увеличилось время, которое они проводили стоя или прогуливаясь, и, соответственно, сократилось время, которое они проводили сидя или лежа, по сравнению как с исходным уровнем, так и с группой контроля. Также достоверно увеличилась скорость ходьбы и дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой. Важно, что улучшения сохранялись в течение как минимум полугода после завершения 3-месячного курса тренировок.

Приблизительно у четверти пациентов с ХОЗЛ наблюдается депрессия (N.A. Napania et al., 2011), которая, в свою очередь, является фактором повышенного риска смерти у этой категории больных (J.N. de Voogd et al., 2009). В то же время оказание специализированной психотерапевтической помощи больным с ХОЗЛ, у которых развилась депрессия, обеспечивает снижение смертности в течение первого года на 25%, а 2-летней смертности на 30% по сравнению с теми, кто получал терапию только на этапе первичной медицинской помощи.

Рацион питания также может оказывать влияние на течение ХОЗЛ. R. Vagtas et al. (2007) установили, что преобладание в рационе одних продуктов питания повышает риск развития ХОЗЛ (рафинированные зерновые продукты, мясные соленья, красное мясо, десерты, картофель фри), а других (фрукты, овощи и рыба), наоборот, снижает. В исследовании E. Keranis et al. (2010) увеличение потребления свежих фруктов и овощей, богатых антиоксидантами, предупреждало прогрессирование заболевания и даже улучшало функцию легких у больных ХОЗЛ к концу периода наблюдения (40 недель), в то время как в контрольной группе, пациенты которой не придерживались какой-то конкретной диеты, показатель ОФV₁ неуклонно снижался. Разница между группами была статистически достоверной.

При ведении пациентов с ХОЗЛ с низкой массой тела очень важно консультировать их по вопросам рационального питания. В исследовании С.Е. Weekes et al. (2009) у пациентов с ХОЗЛ с низким исходным ИМТ, которым давали диетологические рекомендации, стали употреблять больше белка, повысилась общую калорийность суточного рациона, в результате чего их ИМТ в среднем увеличился чуть больше чем на 2 кг/м² за 6-месячный период консультирования и поддерживался на стабильном уровне в течение периода дальнейшего наблюдения (еще 6 мес). В группе контроля, пациентам которой только выдавали информационные буклеты, ИМТ снизился приблизительно на 2,5 кг/м². Но самое важное то, что к концу периода наблюдения между группами зафиксирована достоверная разница по показателю качества жизни (по опроснику

SGRQ; разница 10,1 балла; p=0,02), общего состояния здоровья (по шкале SF-36; разница 19,2 балла; p=0,029), выраженности одышки (по шкале MRC; разница 1 балл; p=0,03) и степени ограничения повседневной активности (по шкале ADL; разница 1,5 балла; p=0,06).

Несмотря на высокую эффективность немедикаментозных мероприятий в улучшении исходов заболевания, не все врачи рекомендуют изменить образ жизни своим пациентам с ХОЗЛ. Р. Hernandez et al. (2009) установили, что только 64% дают пациентам с ХОЗЛ рекомендации по рациональному питанию, 63% советуют регулярные физические упражнения, 58% объясняют необходимость отказа от курения и только 16% составляют комплексную программу легочной реабилитации. Это утраченные возможности в улучшении качества жизни и прогноза у значительной части пациентов. Кроме того, это же исследование показало, что большая часть пациентов придерживается данных им рекомендаций, поэтому нельзя игнорировать эти не только клинически, но и экономически эффективные вмешательства.

Таким образом, результаты приведенных исследований демонстрируют высокую эффективность немедикаментозных мероприятий при ХОЗЛ (отказ от курения, физическая активность, рациональное питание, коррекция психического состояния и др.), которые наряду с обучением должны быть обязательно включены в комплексную программу ведения таких больных.

Завершая форум, профессор Eric Bateman еще раз акцентировал внимание участников на необходимости комплексного подхода к ведению пациентов с ХОЗЛ и в целом к борьбе с этим тяжелым инвалидизирующим системным хроническим заболеванием.

Комплексный подход должен включать следующие компоненты:

- Профилактика развития ХОЗЛ как в группах повышенного риска (недоношенность, наличие бронхиальной астмы и других факторов риска в пренатальном периоде и раннем детстве), так и в общей популяции. Для этого необходимы:
 - борьба с табакокурением;
 - борьба с загрязнением атмосферы;
 - пропаганда здорового и рационального питания;
 - вакцинация против респираторных инфекций.
- Своевременная диагностика ХОЗЛ:
 - выявление пациентов с факторами риска ХОЗЛ;
 - скрининг (проведение спирометрии) в группах риска.
- Определение фенотипа заболевания:
 - с частыми обострениями;
 - с бронхитом;
 - в сочетании с астмой;
 - с многочисленными сопутствующими заболеваниями и др.
- Адекватная фармакотерапия:
 - обеспечение стабильной бронходилатации;
 - профилактика обострений;
 - лечение сопутствующей патологии;
 - противовоспалительная терапия (?).
- Физическая реабилитация и обучение:
 - оценка степени физической активности пациента;
 - рекомендации по физической активности;
 - обучение;
 - составление плана самоконтроля и неотложной самопомощи;
 - коррекция психического состояния (лечение депрессии, тревожности);
 - диетические рекомендации и контроль массы тела.

В заключение профессор Eric Bateman подчеркнул, что больные ХОЗЛ могут жить дольше и лучше, и необходимо приложить максимум усилий для достижения этой цели у как можно большего количества пациентов.

Подготовила Наталья Миценко

