

# V съезд фтизиатров и пульмонологов Украины: есть над чем работать, есть чем гордиться

6-8 ноября в Национальном центре делового и культурного сотрудничества «Украинский дом» (г. Киев) состоялся V съезд фтизиатров и пульмонологов Украины. В рамках форума были проведены VII Национальный астма-конгресс Украины, ряд спутных симпозиумов.

Программа мероприятия характеризовалась чрезвычайной насыщенностью и охватывала различные аспекты пульмонологии и фтизиатрии, в частности современное состояние проблемы в Украине, анализ зарубежных и национальных согласительных документов. Обсуждались вопросы диагностики, лечения и контроля таких заболеваний, как бронхиальная астма (БА), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), внебольничная пневмония (ВП), идиопатический легочный фиброз, туберкулез (ТБ), легочная гипертензия, муковисцидоз. На съезде проводилась презентация результатов первого отечественного испытания по оценке чувствительности основных респираторных патогенов к антибактериальным средствам, также проходило ознакомление с инновационными диагностическими технологиями, в частности с молекулярно-генетическими методиками идентификации микобактерий. Состоялась дискуссия относительно моментов торакальной хирургии, проходил обмен опытом проведения антибактериального лечения и небулайзерной терапии у пациентов с респираторной патологией, проводилось ознакомление с подходами к коррекции коморбидной патологии (в частности, респираторных заболеваний и депрессии).

Делегатами съезда стали эксперты из Германии, Дании, Российской Федерации (РФ), Румынии, Республики Беларусь. В зале презентаций вниманию участников были представлены работы ученых из Египта и Уганды, касавшиеся опыта лечения мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) и контроля уровня заболеваемости патологией в тропических странах.

Данная публикация охватывает лишь малую часть прозвучавших выступлений, представляющих высокую клиническую ценность и освещающих подходы, имеющие множество точек приложения в практической деятельности. Возможность ознакомиться с материалами съезда читателям будет представлена в последующих номерах нашей газеты.

## Ситуация в области фтизиатрии и пульмонологии в Украине: трудности, достижения, перспективы



Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальностям «пульмонология» и «фтизиатрия», руководитель ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко проанализировал нынешнюю ситуацию в области фтизиатрии и пульмонологии в Украине, представил последние статистические данные относительно БА, ХОЗЛ, ТБ, пневмонии, идиопатического легочного фиброза.

Несмотря на существующую с 2006 г. тенденцию к некоторому уменьшению уровня заболеваемости ТБ (заболеваемость всеми формами активного ТБ за последние шесть лет снизилась на 18%), данная патология по-прежнему представляет сложную задачу для клиницистов. Согласно данным за 2012 г. наиболее проблемны в этом отношении Херсонская, Днепропетровская, Одесская, Николаевская, Кировоградская и Луганская области, уровень заболеваемости

в которых превышает 80 случаев активного ТБ на 100 тыс. населения (А.К. Толстанов, 2013). Максимальная смертность, ассоциированная с ТБ, зарегистрирована в Днепропетровской, Луганской и Херсонской областях (22; 21,3 и 20 летальных исходов на 100 тыс. населения соответственно). Тем не менее в этих областях также фиксируется тенденция к улучшению. Отмечены положительные сдвиги в отношении достижения Украиной Целей развития тысячелетия: среднее количество больных с впервые диагностированным ТБ на 100 тыс. населения составило 68,1 (к 2015 г. запланировано снижение данного показателя до 67,5), количество летальных исходов — 15,2 (важная цель — уменьшение параметра к 2015 г. до 15,0).

Вместе с тем присутствуют и поводы для беспокойства. По уровню заболеваемости ТБ Украина занимает 10-е место в Европейском регионе. В последние годы возрастает актуальность коинфекции ТБ и ВИЧ/СПИДа. Если в 2000 г. было зарегистрировано 103 пациента с сочетанием указанных нозологий, то в 2012 г. соответствующий показатель повысился до 4726; при этом показатель смертности у данного контингента больных равен 6,1 на 100 тыс. населения.

С 2009 г. ведется официальная статистика новых случаев МРТБ. В 2012 г. этот диагноз установлен 6934 пациентам (общая численность больных с МРТБ в Украине оценивается приблизительно в 9 тыс., это 2-й показатель в Европейском регионе).

Среди возможных причин распространения МРТБ следует указать на несвоевременную диагностику резистентности микобактерий в силу сложной или невозможной транспортировки материала из отдаленных районов в микробиологические лаборатории; предпочтение стационарного лечения, что ассоциируется с риском внутрибольничного инфицирования устойчивыми штаммами. Необходимо упомянуть и низкую активность в ведении больных ТБ специалистов общемедицинской сети; недостаточное финансирование отрасли; нерациональное использование коечного фонда; несоответствие противотуберкулезных учреждений стандартам материально-технического обеспечения; отказ пациентов от лечения или его преждевременное прерывание. Как отметил профессор Ю.И. Фещенко, в Украине доступны ресурсы для улучшения ситуации в плане ТБ: разработаны нормативно-правовая база, стандарты лечения, созвучные с международными подходами, государственная программа; представлены современные диагностические системы и противотуберкулезные препараты (в 2012 г. создан годовой резервный запас необходимых лекарств); проводится подготовка кадров и повышается их мотивация (заработная плата фтизиатров была повышена на 60% за вредные условия труда и на 60% за стаж работы); функционируют противотуберкулезные диспансеры и санатории (сохраняется коечный фонд).

Основными проблемами отечественного здравоохранения в плане противодействия ТБ являются недостаточное финансирование противотуберкулезных программ (в частности, не выделяются средства на транспортировку образцов мокроты в областные лаборатории), организационные трудности, особенно в регионах, отсутствие влияния МЗ на кадровую политику противотуберкулезной службы, ее инфраструктуру и материальное обеспечение.

В качестве возможных путей улучшения ситуации докладчик предложил реорганизацию, реструктуризацию и реформирование

противотуберкулезной службы в областях; финансирование противотуберкулезных диспансеров из областных бюджетов; расширение сети диагностических лабораторий на базе существующих районных медицинских учреждений. Кроме того, профессор упомянул переориентацию на амбулаторное лечение пациентов, достигших прекращения бактериовыделения (с 2006 по 2013 год коечный фонд уменьшился на 7%, однако он остается чрезмерным и используется нерационально); проведение кадровых изменений; расширение полномочий МЗ в данной сфере.



Также профессор Ю.И. Фещенко остановился на аспектах диагностики и лечения ХОЗЛ, БА, проанализировал клинически значимые фенотипы заболевания и их взаимосвязь с прогнозом и ответом на терапию. При этом докладчик отметил, что согласительные документы по ведению пациентов с указанной патологией продолжают совершенствоваться, инициируется проведение образовательных семинаров для врачей первичного звена с целью повышения их квалификации в вопросах респираторной патологии и открытие специализированных кабинетов в регионах. Важным моментом, улучшающим доступность для пациентов современного лечения, является социальная активность фармацевтических компаний.

Не остались без внимания идиопатический легочный фиброз (в 2011 г. выпущены новые рекомендации по ведению заболевания, подготовленные зарубежными экспертами; эти положения содержат четкие томографические критерии патологии, показания к хирургической биопсии легких, алгоритм диагностики, параметры контроля, принципы мониторинга состояния больных) и пневмония (несмотря на доступный арсенал средств, патология остается жизнеугрожающим состоянием, ассоциирующимся с потребностью госпитализации в 20-40% случаев и требующим проведения интенсивной терапии у 10% больных, получающих стационарное лечение). В 2012 г. заболеваемость пневмонией уменьшилась на 21% в сравнении с таковым в 2010 г. неблагоприятные показатели заболеваемости пневмонией зафиксированы в Кировоградской, Киевской и Полтавской областях, смертности — в г. Севастополе (выше среднего показателя по Украине в три раза).

## Национальное соглашение по диагностике и лечению ХОЗЛ

«Не говорите, что это сложная проблема: если бы она была простой, проблемы не существовало бы», — так охарактеризовал ХОЗЛ профессор Ю.И. Фещенко, коснувшись его диагностических и терапевтических аспектов во втором выступлении. При ведении данного контингента больных практические специалисты могут руководствоваться общеизвестными согласительными

документами (начиная с 1999 г.), а также использовать новый «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи та медицинской реабилитации. Хрониче обструктивне захворювання легень» № 555 от 27.06.2013 г.

В настоящее время ХОЗЛ классифицируют как распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, постоянно прогрессирующее и ассоциирующееся с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на воздействие вредных частиц или газов; обострения и сопутствующая патология утяжеляют течение заболевания у отдельных пациентов. Характерны

воспаление, деструкция легочной паренхимы, снижение эластичности легких, ограничение проходимости дыхательных путей (оценивается с помощью спирометрии), внелегочные эффекты (снижение массы тела, дисфункция скелетной мускулатуры), сочетание с другими соматическими заболеваниями.

Диагностика ХОЗЛ комплексная, проводится на основании клинической картины (наличие одышки, хронического кашля, мокроты), изучения анамнеза (предполагает оценку факторов риска, наследственности, частоты обострений) и данных спирометрии (соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <70% после приема бронхолитика позволяет констатировать ХОЗЛ).

На основании данных комплексной оценки ХОЗЛ выделяют четыре группы больных:

- А — низкая частота обострений, небольшое количество симптомов (1-я или 2-я стадия по GOLD и/или ≤1 обострений в год и mMRC <2 или CAT <10);
- В — низкая частота обострений, большое количество симптомов (1-я или 2-я стадия по GOLD и/или ≤1 обострений в год и mMRC ≥2 или CAT ≥10);
- С — высокая частота обострений, небольшое количество симптомов (3-я или 4-я стадия по GOLD и/или ≥2 обострений в год и mMRC <2 или CAT <10);
- D — высокая частота обострений, большое количество симптомов (3-я или 4-я стадия по GOLD и/или ≥2 обострений в год и mMRC ≥2 или CAT ≥10).

Эффективность комплексного подхода обоснована результатами шведского исследования (n=1548). Изучались содержание анкет и результаты спирометрии за период с 2000 по 2012 год. На основании полученных данных у 39% больных категория заболевания была пересмотрена, 25% пациентов переведены из группы низкого в группу высокого риска (S. Stallberg et al., 2013). Кроме того, по данным ряда авторов (M. Boland et al., 2013; M. Peretz et al., 2013), комплексный диагностический подход ассоциируется с экономическими преимуществами, позволяет более объективно оценить качество жизни (наиболее затратны группы D (131%) и C (74%), хотя, например, качество жизни у пациентов из группы C выше такового у больных группы B).

Согласно P. Lange и соавт. (2012) одышка более характерна для пациентов категорий В и D, уровень смертности по причине онко- и сердечно-сосудистой патологии в группах В и D в 8 раз выше такового в группах А и С.

Разделение на группы играет важную роль при выборе медикаментозной терапии.

На уровне оказания первичной медицинской помощи пациентам с ХОЗЛ должны быть рекомендованы прекращение курения, обеспечена информационная поддержка, выполнена оценка сопутствующей патологии и индекса массы тела, проведена консультация по рациональному питанию, режиму физических нагрузок, пневмококковая и ежегодная противогриппозная вакцинация, назначена соответствующая фармакотерапия. В ряде случаев результативны оксигенотерапия, вентиляционная поддержка, операции по уменьшению объема легких, буллэктомия и пр.

При стабильном течении ХОЗЛ пациентам группы А рекомендуются прекращение курения (может предполагать медикаментозную терапию), физическая активность, в зависимости от национальных руководств — пневмококковая и противогриппозная вакцинация, больным групп В, С, D — все перечисленное в сочетании с легочной реабилитацией. Обострения ХОЗЛ более чем в 80% случаев могут купироваться амбулаторно с использованием бронхолитиков, кортикостероидов, при необходимости — антибиотиков. В настоящее время возможно установление фенотипа ХОЗЛ.

«Имеем ли мы право, учитывая драматизм ситуации по ХОЗЛ, медлить с постановкой диагноза и назначением адекватной терапии? Ни в коем случае!» — подытожил Ю.И. Фещенко.

#### Национальное соглашение по диагностике и лечению БА

Положения Национального соглашения по диагностике и лечению БА были проанализированы в докладе **заведующей отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Людмилы Александровны Яшиной.**



Докладчик сообщила, что недавно медицинский общественности был представлен «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма» № 868 от 08.10.2013 г., обобщивший ранее

существующие парадигмы лечения, положения нормативно-правовой базы с 1999 г. и новые аспекты, требующие более подробного изучения. В его обсуждении принимала участие научная общественность Украины.

Профессор Л.А. Яшина акцентировала внимание на существовании генетических предпосылок к развитию БА, остановилась на патогенетических механизмах, симптомах заболевания и способах его контроля. «В определении лечебной тактики и подходов к профилактике одинаково важны как данные масштабных международных клинических испытаний, так и личный опыт врача, накопленный в условиях ежедневной практики. Не вызывает сомнений то, что первостепенным по значению мероприятием является исключение контакта с триггерами. Важны также адекватная и контролируемая фармакотерапия (постоянная, направленная на снижение бронхиальной гиперреактивности, устранение симптомов и бронхообструкции, купирование воспаления), лечение сопутствующей патологии — аллергического ринита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пр., — обозначила выступающая. — Снижение вариабельности симптомов и прекращение прогрессирования заболевания являются критериями контроля. Его достижение способствует улучшению прогноза и уменьшению стоимости терапии. Наряду с текущим контролем не следует забывать о возможных

будущих рисках — частых обострениях, ремоделировании бронхиального дерева, снижении функции внешнего дыхания, побочных эффектах терапии».

Также докладчик представила пошаговую схему терапии БА (созвучна с предыдущим приказом). Было отмечено, что контролирующая терапия у стероиднаивных больных начинается с использования ингаляционных кортикостероидов — ИКС (подход ассоциируется с положительными эффектами в отношении профилактики ремоделирования дыхательных путей у детей и взрослых). Альтернативой при этом могут служить антагонисты лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА). Выбор базисной терапии осуществляют в стабильном периоде (после купирования обострения).



«5-й шаг лечения — назначение пероральных кортикостероидов — должен быть обдуманным, по возможности замененным на использование ИКС в высоких дозах в комбинации с другими препаратами и базирующимся на оценке предикторов ответа на лечение (ответ на бронхитики, эозинофилия мокроты  $\geq 3\%$ , повышение уровня оксида азота  $>45$  ppb)», — подчеркнула эксперт.

Решение о назначении анти-IgE-терапии в зарубежных странах принимается специальной комиссией; данная стратегия применяется в случае персистирующей неконтролируемой БА на фоне терапии высокими дозами препаратов.

В настоящее время выделяют различные фенотипы заболевания, среди которых неконтролируемая БА, БА с ХОЗЛ-подобным фенотипом, БА с гиперинфляцией и др.; доказана взаимосвязь БА и ожирения, БА и синдрома обструктивного апноэ сна, БА и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В зависимости от фенотипа заболевания лечебная тактика может иметь отличия. «В Украине доступны все диагностические возможности, необходимые для верификации различных фенотипов», — констатировала профессор Л.А. Яшина. Также она подчеркнула важность приверженности к лечению и правильной техники ингаляции в достижении адекватного контроля БА.

#### Национальное соглашение по диагностике и лечению внебольничной пневмонии



**Заведующий отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ «Национальный институт пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославович**

Дзюблик заметил, что национальные руководства по лечению пневмонии за период с 1999 по 2013 г. издавались четыре раза — с той же периодичностью, что и в развитых странах мира. Над созданием последних рекомендаций по лечению пневмонии работал коллектив специалистов различного профиля (пульмонологи, терапевты, эксперты в области интенсивной терапии и инфекционных заболеваний) под руководством Ю.И. Фещенко.

Значимым отличием национального согласительного документа от версии 2007 г. является упрощение классификации.

В настоящее время выделяют ВП (возникает вне стационара либо не ранее чем через 4 нед после выписки из него, или диагностированную в течение первых 48 ч, или у пациента, не находящегося в домах сестринского ухода / отделениях длительного наблюдения  $\geq 14$  дней) и нозокомиальную (НП) пневмонию. Аспирационная и пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета классифицируются как подвиды ВП и НП.

Выделяют три степени тяжести течения патологии — легкую, среднюю, тяжелую (имеют различия по профилю возбудителей), что предполагает лечение амбулаторно, в стационаре и в условиях отделения интенсивной терапии соответственно, влияет на выбор антибиотикотерапии.



Раздел диагностики не претерпел значимых изменений. Особую диагностическую ценность имеют рентгенологическое исследование, экспресс-тесты, позволяющие в течение 10-15 мин с высокой вероятностью определить возбудитель заболевания, а также ПЦР.

Наиболее удобной для использования в амбулаторной практике признана разработанная в 2003 г. шкала CURB-65/CRB-65 (нарушения сознания, частота дыхания  $\geq 30$ /мин, уровни систолического и диастолического артериального давления  $\leq 90$  и  $\leq 60$  мм рт. ст. соответственно, возраст  $\geq 65$  лет оцениваются в 1 балл), CURB-65 предполагает оценку уровня азота мочевины. Суммарный показатель 0 баллов свидетельствует о легком течении пневмонии, 1 балл в возрасте до 65 лет и 2 балла в возрасте 65 лет и старше — среднетяжелом течении и необходимости лечения в общетерапевтическом или пульмонологическом стационаре. 2-3 балла в возрасте до 65 лет и 3-4 балла в возрасте 65 лет и старше указывают на тяжелое течение заболевания, требующее госпитализации в ОРИТ.

Профессор А.Я. Дзюблик подробно описал критерии распределения больных ВП на четыре группы, спектр возможных возбудителей и схемы антибиотикотерапии в каждой из них, подчеркнув, что ВП — безусловное показание к использованию антибактериальных средств (назначаются эмпирически либо после оценки чувствительности возбудителя). При тяжелом течении ВП врач имеет в распоряжении всего 4 ч для выбора антибиотикотерапии, при сочетании ее с септическим шоком этот период сокращается до 1 ч.

«Не следует забывать, что главная цель антибиотикотерапии — эрадикация возбудителя, что положительным образом сказывается на уровне антибиотикорезистентности. Также на амбулаторном этапе следует отдавать предпочтение пероральным антибиотикам», — резюмировал докладчик. В 1-й группе в качестве терапии первой линии используют перорально амоксициллин или макролиды, во 2-й — перорально амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил; в 3-й — парентерально аминопенициллин (в том числе защищенный) + макролид перорально либо парентерально цефалоспорины III поколения + макролид перорально; в 4-й — внутривенно одну из трех комбинаций: защищенный аминопенициллин + макролид, цефалоспорины III поколения + макролид, цефтаролин + макролид; при подозрении на наличие синегнойной

палочки — цефалоспорины III-IV поколения с антисинегнойной активностью + аминогликозид + ципрофлоксацин (левофлоксацин).

В завершение выступающий привел данные, касающиеся ступенчатой терапии, аспирационной пневмонии, основных профилактических мероприятий, новых разделов согласительного документа — первичной и вторичной постриппозной пневмонии, ведения беременных с ВП. ВП у беременных лечится в условиях стационара с использованием средств, относящихся к категории В по классификации FDA (Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США), предполагает проведение рентгенографии в двух проекциях.

«В мире нет рекомендаций, предоставляющих ответы на все вопросы. В национальном согласительном документе мы постарались проанализировать главные аспекты ведения пневмонии», — прокомментировал А.Я. Дзюблик.

#### Современные достижения в диагностике воспаления при БА

Профессор Л.А. Яшина также определила ключевые моменты, касающиеся воспаления у пациентов с БА, которые должен принимать во внимание клиницист.

Известно, что вне зависимости от тяжести БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательной системы, что, бесспорно, должно учитываться при постановке диагноза, назначении терапии и проведении профилактических мероприятий.

Клинические проявления и данные спирометрии плохо коррелируют с активностью воспаления, не позволяют прогнозировать ответ на различную терапию и не дают возможности мониторировать активность заболевания (А.Т. Luskin et al., 2005). Необходимо понимать, что клинический контроль и активность заболевания не являются синонимическими понятиями; объективную информацию об активности и тяжести заболевания предоставляют биомаркеры.

Для оценки воспаления используются следующие методы (Z. Diamant et al., 2010).

- Инвазивные (требуют бронхоскопии):
  - биопсия;
  - бронхоальвеолярный лаваж (некоторые ученые относят его к полунинвазивным методам).
- Полуинвазивные (изучение индуцированной мокроты):
  - Неинвазивные:
    - летучие органические соединения в выдыхаемом воздухе;
    - биомаркеры в выдыхаемом воздухе;
    - уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе;
    - уровень лейкотриенов в моче.

Инвазивные методы оценки позволяют дифференцировать фенотип БА, они информативны в отношении ремоделирования дыхательных путей и эффективности лечения, однако имеют некоторые ограничения к применению в клинической практике.

Изучение индуцированной мокроты является более безопасным, доступным и простым в исполнении методом по сравнению с инвазивными, однако требует наличия обученного персонала и специального оборудования. Этот метод позволяет установить воспалительный фенотип БА (эозинофильный: количество эозинофилов в мокроте  $\geq 3\%$ ; нейтрофильный: количество нейтрофилов в мокроте  $\geq 61\%$ ; смешанный: эозинофилов  $\geq 3\%$  и нейтрофилов  $\geq 61\%$ ; низкогранулоцитарный: в мокроте эозинофилов  $< 3\%$  и нейтрофилов  $< 61\%$ ).

В работе Takemura и соавт. (2012) обоснованно назначенная (оценивалась эозинофилия мокроты) терапия кашлевого варианта БА с помощью ЛТРА (монтелукаст 10 мг курсом 4 нед) сопровождалась снижением реакции на провокационные пробы, улучшением параметров спирограммы и клинических проявлений.

Продолжение на стр. 6.

## В съезде фтизиатров и пульмонологов Украины: есть над чем работать, есть чем гордиться

Продолжение. Начало на стр. 4.

Новейшим маркером тяжелой нейтрофильной БА является сероводород в мокроте (J. Saito et al., 2013). Высокие уровни периостина в крови указывают на эозинофильное воспаление; интенсификация лечения, обусловленная повышением концентрации периостина, способствует снижению риска фибротизации, утолщения бронхиальной стенки, развития необратимой обструкции (Takayama et al., 2006).

Оценка концентрации NO в выдыхаемом воздухе используется с целью прогнозирования/мониторинга ответа на лечение стероидами и титрации их доз, при сочетании БА и ХОЗЛ, для верификации нейтрофильного фенотипа БА (на него указывает низкий уровень маркера). В ряде работ были получены доказательства результативности контроля БА, основывающегося на уровне NO. Показатели теста необходимо соотносить с симптомами заболевания и ответом на лечение. Например, если уровень NO низкий, но есть клинические проявления, следует рассмотреть вопрос об альтернативном диагнозе, улучшение от повышения дозы ингаляционных кортикостероидов маловероятно (P. Barnes et al., 2010).

При оценке летучей органической смеси в выдыхаемом воздухе применяют систему «электронный нос» и газовую хроматографию / масс-спектрометрию. Метод информативен в дифференциальной диагностике БА, определении ее фенотипов, но не имеет значимой клинической ценности в оценке тяжести заболевания.

Соотношение LTE<sub>4</sub>/NO свыше 1 ассоциируется с лучшим ответом на лечение ЛТРА в сравнении с лечением ингаляционными кортикостероидами у детей и взрослых с БА (N. Rabinovitch et al., 2010).

Использование биомаркеров позволяет решить трудные клинические задачи: провести дифференциальную диагностику воспалительных фенотипов БА, спрогнозировать ответ на прием ингаляционных кортикостероидов и ЛТРА и выбрать оптимальную дозу препаратов, оценить приверженность к лечению, установить активность заболевания, принять решение о назначении, прекращении или изменении интенсивности терапии.

### Депрессия у пациентов с ХОЗЛ: принципы диагностики и терапии

Парфразируя известное изречение, можно с уверенностью утверждать, что ХОЗЛ — это не только наличие патологических симптомов и снижение функции внешнего дыхания, но и патология, ассоциирующаяся с существенным ухудшением качества жизни, возникновением нарушений со стороны других органов и систем. Профессор Л.А. Яшина заметила, что частым сочетанием в данном контексте является ХОЗЛ и депрессия.

Согласно данным P.W. Jones (2011) распространенность депрессии среди пациентов с ХОЗЛ оценивают в 10-42%, что значительно выше в сравнении с аналогичным показателем в общей популяции. Доказано, что выраженность депрессивных проявлений у этого контингента больных сопоставима или даже выше по интенсивности таковой у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих почечную дисфункцию, с диагностированной онкопатологией или ВИЧ/СПИДом.

Развитие депрессии у пациентов с ХОЗЛ усугубляет течение заболевания, обуславливает усугубление симптомов гипервентиляции и выраженности воспаления, ассоциируется с повышением частоты и выраженности обострений, нарушениями сна, снижением физической активности, результативности реабилитационных программ и приверженности к лечению, уменьшает шансы на успешный исход (G. Scano et al., 2013).

В работе отечественных ученых под руководством Ю.И. Фещенко (2012-2013)

оценивали частоту депрессивных эпизодов у пациентов с ХОЗЛ, обращающихся за амбулаторной помощью, и эффективность/безопасность комплексной терапии с использованием антидепрессантов (агомелатина) у больных, имеющих соответствующую симптоматику.

Диагностический комплекс включал консультацию психиатра, определение выраженности депрессивных расстройств и тревожности с помощью опросников PHQ-9, MARSDS и шкалы тревоги Спилберга. 135 пациентов с ХОЗЛ были распределены на четыре клинические группы: А (35%), В (17%), С (12%) и D (36%). У 55 участников (37%) наблюдались эпизоды депрессии (преимущественно у представителей групп D и В).

Полученные данные согласуются с результатами мультицентрового обсервационного исследования, посвященного изучению распространенности депрессии в когорте больных ХОЗЛ (n=803; Y.S. Lee et al., 2013), в котором максимальная частота депрессивных эпизодов была зарегистрирована в клинических группах В и D (32 и 28,8% соответственно), прослеживалась прямая зависимость риска возникновения депрессии и возраста.

Дизайн испытания Ю.И. Фещенко и соавт. (2012-2013) предполагал применение базисной терапии ХОЗЛ в сочетании с агомелатином 25 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 12 нед у 30 пациентов основной группы и только базисного лечения у 20 участников группы контроля (пациенты были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, стажу курения, степени снижения функции внешнего дыхания). Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах комплексного подхода, предполагающего влияние на психоэмоциональную симптоматику, в отношении улучшения динамики клинических проявлений ХОЗЛ (p<0,0001) и депрессии (p<0,0001), нормализации структуры и качества сна, снижения выраженности воспаления (p<0,001), повышения двигательной активности по данным теста с 6-минутной ходьбой (p<0,0001) и качества жизни (p<0,05). Переносимость лечения оценена как «хорошая».

### Мнение зарубежных экспертов

О месте бронхолитиков в стратегии GOLD рассказал профессор Рональд Даль (клиника Оденского университета, Дания).



Выступающий напомнил, что в соответствии с руководством GOLD клинический диагноз ХОЗЛ следует подозревать у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем, выделением мокроты и/или наличием в анамнезе факторов риска развития заболевания. Для установления окончательного диагноза необходима спирометрия. Соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ после назначения бронхолитика <0,70 подтверждает наличие персистирующего ограничения воздушного потока в легких и, следовательно, ХОЗЛ.

Кратко остановившись на вопросах патогенеза ХОЗЛ, Р. Даль отметил, что ведущим механизмом обструкции при ХОЗЛ является ремоделирование дистальных отделов респираторного тракта вследствие утолщения эпителия, гипертрофии гладких мышц и хронического воспаления (Kim et al., 2008). В норме при обычном дыхании конечный экспираторный объем легких равен объему релаксации легочной системы. На начальной стадии ХОЗЛ, которая может длиться десятилетия, наблюдается повышение эластической работы дыхания вследствие смещения дыхательного объема в сторону более высоких

показателей. На последующих стадиях в результате необратимых изменений структуры, снижения эластичности легких и динамической компрессии дыхательных путей развивается статическая, а затем и динамическая гиперинфляция — в покое и при физической нагрузке задержка воздуха в альвеолах возрастает, приводя к увеличению объема легких.

Среди всех симптомов ХОЗЛ в наибольшей степени терапевтическому воздействию поддается бронхоспазм, поэтому ключевую роль в терапии этого заболевания играют бронхолитики. Согласно международному руководству GOLD (2013) бронхолитики показаны в качестве терапии первого выбора пациентам с ХОЗЛ всех клинических групп:

- в группе А — β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия или холинолитики короткого действия по потребности;
- в группе В — β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия (ДДБА) или холинолитики длительного действия (ДДХЛ);
- в группах С и D — комбинация ДДБА с ингаляционными кортикостероидами и/или ДДХЛ.

Особое внимание профессор Р. Даль уделил новым бронхолитикам, включенным в руководство GOLD 2013, — β<sub>2</sub>-агонисту индакатеролу и холинолитику гликопиррония бромиду. Значимыми преимуществами этих препаратов является быстрота наступления эффекта и возможность назначения 1 раз в сутки. Так, в клинических исследованиях было установлено, что начало бронхолитического действия индакатерола аналогично таковому салбутамола 200 мкг и более быстрое, чем у салметерола/флутиказона 50/500 мкг. Важно, что эффективность индакатерола не зависит от степени обратимости бронхообструкции в пробе с β<sub>2</sub>-агонистами. В объединенном анализе по влиянию современных бронхолитиков длительного действия (салметерола, формотерола, тиотропия, индакатерола) на качество жизни наиболее значимое улучшение данного показателя продемонстрировал индакатерол (Kleegrip et al., 2010). По сравнению с тиотропием индакатерол позволяет сократить потребность в применении скоропомощных препаратов (Siler et al., 2010). В исследовании, проведенном Kerwin E. и соавт. (2012), в отношении улучшения функции легких, общего состояния здоровья пациентов, устранения одышки и снижения частоты обострений гликопиррония бромид достоверно превосходил плацебо и был сопоставим с тиотропием.

В заключение профессор Р. Даль отметил тот факт, что бронхолитики остаются первой линией терапии для всех пациентов с ХОЗЛ. Выбор между монотерапией ДДБА или ДДХЛ осуществляется в индивидуальном порядке, при этом ДДБА могут быть более эффективны в уменьшении симптомов, а ДДХЛ — в снижении частоты обострений при тяжелом ХОЗЛ. Комбинация ДДБА и ДДХЛ, как правило, позволяет достичь лучших исходов по сравнению с монотерапией. У пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ ингаляционные кортикостероиды снижают частоту обострений, но ассоциируются с повышенным риском пневмонии.

### Медицинский директор Института респираторных исследований (г. Висбаден, Германия), профессор Кай Бех рассказал о роли длительно действующих бронхолитиков в лечении ХОЗЛ.



По словам докладчика, в руководстве GOLD 2013 бронхолитикам отведена первоочередная роль в фармакотерапии ХОЗЛ. Эти препараты уменьшают гиперинфляцию и выраженность одышки, улучшают качество жизни, повышают переносимость физических нагрузок, предотвращают обострения и могут снижать смертность.

По мнению профессора К. Беха, намечались значительные перспективы в лечении ХОЗЛ с применением бронхолитиков

нового поколения, к которым относятся индакатерол и гликопиррония бромид. Индакатерол является первым β<sub>2</sub>-агонистом ультрадлительного действия — он назначается всего 1 раз в сутки и на протяжении 24 ч обеспечивает стабильный бронхорасширяющий эффект. В серии клинических исследований INLIGHT-1, INLIGHT-2, INHANCE, INVOLVE было продемонстрировано, что индакатерол по эффективности превосходит не только плацебо, но и другие современные бронхолитики, применяющиеся в базисной терапии ХОЗЛ (тиотропий, формотерол и салметерол). Преимуществами гликопиррония бромид, который также применяется 1 раз в сутки, является более быстрое начало действия (по сравнению с таковым тиотропия бромидом) и выраженный положительное влияние на такой важный патогенетический механизм ХОЗЛ, как гиперинфляция. У пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ХОЗЛ гликопиррония бромид значительно улучшает способность переносить физические нагрузки (Beeh et al., 2012; Watz et al., 2012).

В клинических исследованиях, таких как TORCH и INSPIRE, сочетанное применение ДДБА и ингаляционного кортикостероида ассоциировалось с повышенной частотой пневмонии. С другой стороны, в исследовании INTRUST добавление индакатерола к тиотропию обеспечивало дальнейшее улучшение легочной функции без существенного увеличения частоты побочных эффектов.

Значительный интерес представляют результаты исследования, в котором осуществлялось сравнение фиксированных комбинаций индакатерола/гликопиррония и салметерола/флутиказона у пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ХОЗЛ (Vogelmeier et al., 2013). Его результаты показали, что комбинация индакатерола и гликопиррония была значительно эффективнее в уменьшении одышки через 12 и 26 нед терапии, а также в улучшении ОФВ<sub>1</sub> после 26 нед лечения. В исследовании III фазы SPARK комбинация индакатерол/гликопирроний статистически значимо превосходила монотерапию тиотропием или гликопирронием по снижению частоты обострений ХОЗЛ.

Таким образом, бронхолитики являются центральным звеном симптоматического ведения ХОЗЛ. Выбор препарата должен основываться на его клинической эффективности и характеристиках пациента, при этом предпочтение следует отдавать препаратам, которые назначаются 1 раз в сутки и при этом обладают быстрым началом действия. Помимо уменьшения симптомов, ДДБА благоприятно влияют на долгосрочное течение ХОЗЛ, поскольку снижают частоту обострений и улучшают переносимость физических нагрузок. Комбинированное применение различных ДДБА позволяет еще больше улучшить прогноз пациентов с ХОЗЛ.

В контексте активных дискуссий, посвященных географической изоляции Украины и ее возможной интеграции в европейское сообщество, приятно отметить тот факт, что границы в области медицины уже давно представляются весьма условным понятием. Украинские ученые посещают мероприятия мирового масштаба и активно взаимодействуют с зарубежными коллегами, последние все чаще становятся гостями форумов, проводящихся в нашей стране. Немаловажно и то, что отечественные согласительные документы приведены в соответствие с международными подходами, украинские пациенты получают лечение по одобренным в мире схемам.

Несмотря на существующие проблемы в области пульмонологии и особенно фтизиатрии, спектр тем и уровень представленных на съезде научных работ вселяют оптимизм: у профильных специалистов есть не только поводы для беспокоества, но и причины для гордости. «Все в наших руках, поэтому их нельзя опускать», — такой ценный совет дал коллегам профессор Ю.И. Фещенко.

Подготовили **Ольга Радучич** и **Алексей Терещенко**