

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ (ХОБЛ). ПЕРЕМЕНЫ КАК ПОВОД ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ**

**АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Татарстана, Казань, Россия, e-mail: lordara@inbox.ru

**ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ**, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, академик РАЕ, Казань, Россия, e-mail: namirov@mail.ru

**Реферат.** Цель исследования — анализ последних публикаций по проблеме хронической обструктивной болезни легких. *Материал и методы.* Проведен обзор публикаций последних лет, посвященных стандартизации методов диагностики, дифференциальной диагностики, разработке стандартов лечения хронической обструктивной болезни легких. Проанализирована распространенность хронической обструктивной болезни легких в различных странах мира с различными уровнями доходов населения. Осуществлен анализ существующих рекомендаций Европейского респираторного общества и точки соприкосновения или различия с российскими национальными рекомендациями. Проведен анализ предложенных новых вариантов классификации хронической обструктивной болезни легких. Приведены результаты собственных исследований. Уделено большое внимание подбору лекарственной терапии в зависимости от вариантов течения хронической обструктивной болезни легких в соответствии с GOLD-2014. Рассмотрены возможности фармакотерапии как препаратами отдельных групп, так и в комбинации. *Выводы.* В настоящее время представление о ХОБЛ претерпевает постоянные изменения, состоящие в улучшении понимания болезни, совершенствовании классификации и лечения, основанном на оптимизации имеющихся средств и внедрения новых молекул и устройств доставки.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, классификация, диагностика, лечение.

## **CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). CHANGES AS A CAUSE FOR DISCUSSION**

**ALEXANDER A. VIZEL**, M.D., Professor, Head of Department of phthisiopulmonology of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, chief freelance specialist pulmonologist Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia, e-mail: lordara@inbox.ru

**IRINA YU. VIZEL**, Ph.D., assistant of professor of Department of phthisiopulmonology of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**NAIL B. AMIROV**, M.D., Professor of Department of general practice of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russian, academician of the RAE, Kazan, Russia, e-mail: namirov@mail.ru

**Abstract.** Aim. To analyze the recent publications on the problem of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Material and methods.* A review of recent publications on the standardization of methods of diagnosis, differential diagnosis, and the development of standards of treatment of chronic obstructive pulmonary disease were performed. We analyzed the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in different countries with different levels of income; analyzed the current recommendations of the European Respiratory Society and the points of interests or differences with the Russian national guidelines. We reviewed the proposed new warrants classification of chronic obstructive pulmonary disease. The results of their own research are included in current article. Paid more attention to the selection of drug therapy, depending on the forms of COPD in accordance with GOLD-2014. We surveyed the possibilities of pharmacotherapy drugs as separate groups, and combinations. *Conclusions.* Currently, the doctrine of COPD undergoing continuous changes, including as better understanding of the disease, improving the classification and treatment, based on the optimization of existing facilities and the introduction of new molecules and delivery devices.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, classification, diagnosis and treatment.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — обычно предотвратимое и курябельное заболевание, характеризующееся постоянным ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с хронически повышенной воспалительной реакцией дыхательных путей и легких в ответ на контакт с вредными

частицами и газами. Обострения и сопутствующие заболевания способствуют более тяжелому течению болезни [1, 2].

В мировой клинической медицине постоянно происходят два процесса. С одной стороны, разрабатываются стандарты, протоколы, рекомендации, направленные на унификацию ведения заболевания,

что обусловлено необходимостью упрощения подходов, ориентированных на врача общей практики, занимающегося сотнями разных болезней. Унификация обусловлена и необходимостью разработки критериев качества оказания медицинской помощи, решения спорных вопросов на отраслевом и правовом уровне. С другой стороны, уже третье столетие цитируется высказывание Я. Мудрова (1809) о том, что лечить следует больного, а не болезнь. В англоязычной литературе мы встречаем мнение сэра Вильяма Ослера (1880), который полагал, что хороший врач лечит болезнь, а превосходный — больного. Современное общество обозначило это направление как «персонифицированная медицина». Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наглядным примером этих процессов в медицине. Изначально прошла «кристаллизация» понятия ХОБЛ, идущего от хронической пневмонии через хронический астматический бронхит, хронический обструктивный бронхит, термин «хронические обструктивные болезни легких» — это термин, обобщающий группу болезней.

Трудно переоценить значимость создания глобальной инициативы GOLD, которая в течение последних 16 лет обобщает и систематизирует итоги изучения этого заболевания. Однако как GOLD, так и Кокрейновские метаанализы не являются юридическими документами, но создают основу для создания документов в каждой из стран мира — национальных клинических рекомендаций, или гайдлайнов. После четкого определения ХОБЛ как нозологии были определены ее первые два фенотипа — эмфизематозный и бронхитический, что указывало на клиническую неоднородность заболевания. В настоящее время доказано существование таких фенотипов ХОБЛ, как «с частыми обострениями и эмфиземой», «с частыми обострениями и хроническим бронхитом», без обострений и фенотип сочетанного течения ХОБЛ и бронхиальной астмы (ACOS) [2].

Смертность от ХОБЛ неуклонно растет и, по данным ВОЗ на 2012 г., при анализе данных всех стран мира она делит 3-е и 4-е места с инфекциями нижних дыхательных путей после ишемической болезни сердца и инсульта. Среди стран с высоким достатком, к которым Всемирный банк и Международный банк реконструкции и развития относят Россию, ХОБЛ делит 5-е и 6-е места с инфекциями нижних дыхательных путей, а на 3-е и 4-е выходят рак трахеи, бронхов, легких и болезнь Альцгеймера. В странах с достатком выше среднего ХОБЛ как причина смерти занимает 3-е место, в странах с достатком ниже среднего — 4-е, а в странах с низким достатком ХОБЛ не входит в первую десятку причин смерти, поскольку там на первом месте стоят инфекции нижних дыхательных путей, за которыми следуют ВИЧ-инфекция, диарея, инсульт, ишемическая болезнь сердца, малярия и др. (данные сайта ВОЗ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.htm>).

Отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных ХОБЛ основаны, прежде всего, на глобальной инициативе GOLD.

Рассматривая как основу этот документ, отечественные эксперты отличаются более сбалансированной позицией по ряду вопросов [3]. В свое время, когда комитет GOLD предложил стадию ХОБЛ 0, описывающую больных, имеющих высокий риск развития ХОБЛ, но не имеющих доказанной обструкции, в России положение принято не было. Вскоре и в глобальной инициативе нулевая стадия перестала существовать.

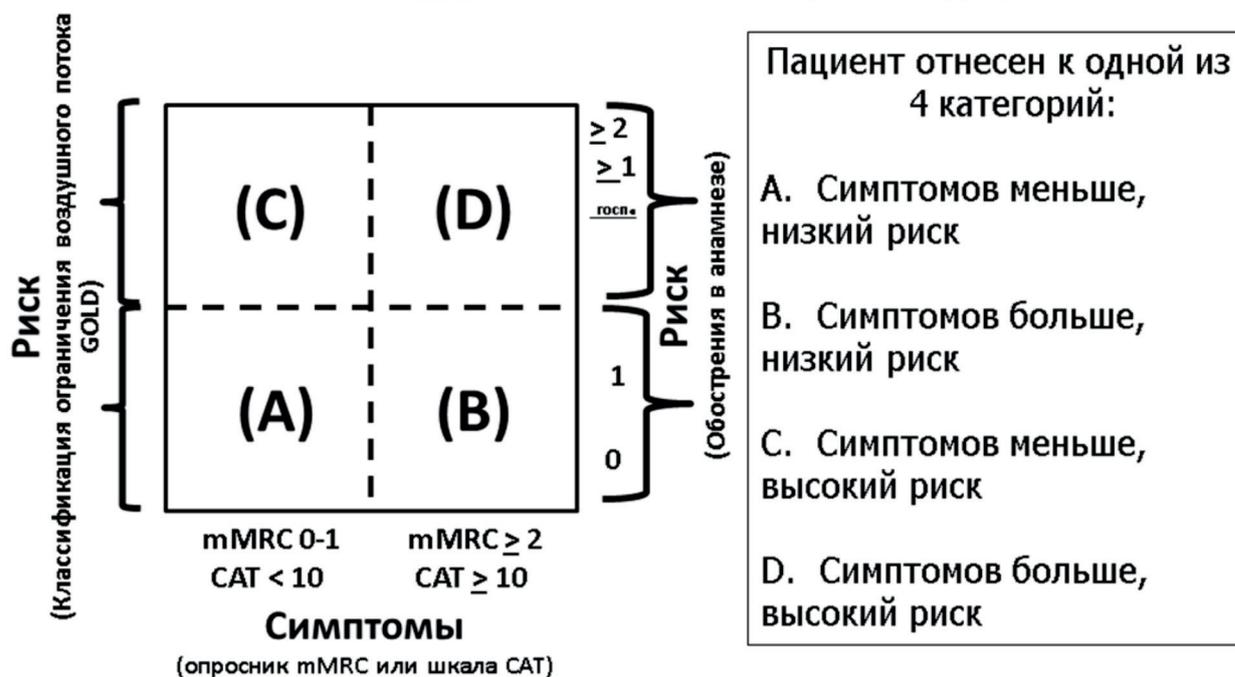
В 2011 г. научный комитет GOLD озвучил переход от I—IV стадий на буквенную аббревиатуру ABCD, представленную на *рисунке* в редакции 2014 г. [1, 2]. В новой системе левая ось  $Y_1$  представляет собой оставшуюся неизменной спирографическую градацию состояния больных (термин «стадия» заменен на «степень тяжести»). При этом объединены степени I—II и III—IV, образуя два диапазона функциональных нарушений. Ось X в этой системе оценок также имеет два диапазона, основанных на ответах валидизированных вопросников CAT и mMRC (рекомендовано одномоментное использование одного вопросника), образуя подгруппы больных с большим количеством жалоб и симптомов либо с малым их количеством.

С клинической точки зрения существование чисто функциональной классификации нозологической формы было далеко от совершенства. Так, пациенты с тяжелыми нарушениями внешнего дыхания иногда живут дольше, чем пациенты с меньшей степенью обструкции. Было доказано, что важным фактором риска смерти является частота обострений [4], а больные ХОБЛ с частыми обострениями образуют один из устойчивых фенотипов этого заболевания [5]. Понятие «много обострений» было определено как два и более обострений в течение года, либо наличие хотя бы одного обострения в году, потребовавшего госпитализации. Два диапазона обострений в системе ABCD образуют не ось третьего измерения (Z), что логично с точки зрения математики, а вторую ось  $Y_2$ . Когда в 2011 г. была представлена эта четырехпольная таблица, сразу возник вопрос: как можно определить точку на плоскости, если она имеет одну координату X и две координаты  $Y_1$  и  $Y_2$ ? Либо это две точки, либо такой точки не может быть. Но эксперты сразу дали ответ: из значений  $Y_1$  и  $Y_2$  выбираем худшую и этим определяем состояние пациента. Так родилась новая классификация, которая, однако, не была скопирована в Национальные клинические рекомендации по ХОБЛ. В отечественном документе прописаны все ключевые положения GOLD-2014 (степень обструкции, баллы вопросников, частота обострений, фенотип, коморбидность и т.д.), но включать в диагноз латинские буквы новой классификации пока не стали [3].

Для практического врача обновленный подход безусловно прогрессивен. В понимании пациента, наряду с факторами загрязнения вдыхаемого воздуха и следующими за ними обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания, сделаны акценты на выраженности клинических проявлений болезни и значимости частоты и тяжести обострений. Однако системная реализация, интеграция этих факторов требует дальнейшего совершенствования.

# Комплексная оценка ХОБЛ

Описана в Федеральных клинических рекомендациях



Деление пациентов ХОБЛ на типы ABCD согласно пересмотру GOLD-2014

Прошло 3 года, и неумолимая математика с двумя осями Y дала о себе знать. Группа европейских экспертов ретроспективно проанализировала больных ХОБЛ из клинических исследований ECLIPSE, COPDgene и SOCOMICS и установила, что в этой отобранной для анализа когорте более всего было пациентов типа D, за которыми следовали A, B и C. В подгруппах с наиболее выраженными симптомами (B и D) оказалось более всего сопутствующих заболеваний. При длительном наблюдении пациенты из подгрупп A и D оставались в своих квадрантах, тогда как B и C чаще всего меняли свой квадрант со временем. Смертность спустя 3 года была самой низкой среди больных типа A и самой высокой — больных типа D, однако между подгруппами B и C различий не было [6].

Спустя год была опубликована работа из Великобритании, в которой были изучены больные ХОБЛ из реальной популяции общей врачебной практики (6283 пациента), и в соответствии с типами ABCD среди них более всего было больных типа A, за которыми следовали D, C и B (при минимальной разнице между двумя последними [7]). То есть между популяциями из реальной практики Великобритании и из трех клинических исследований [6] распределение больных ХОБЛ согласно критериям ABCD было прямо противоположным. Авторы сопоставили распределение больных ХОБЛ в выборке из общей практики по тяжести согласно градациям I—IV и ABCD и установили отсутствие параллелизма в данных. Более всего было больных, соответствующих

GOLD-II, а менее всего — GOLD-IV. Среди больных с частыми обострениями ОФВ<sub>1</sub> был менее 50% от должных значений только у 40% больных, тогда как среди больных с ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должных частые обострения встречались у 30% [7]. Работала система с двумя осями Y, и в данной популяции худшие показатели давала частота обострений, а не данные спирометрии. Отсюда следует, что квартиль D неоднороден.

Анализируя сложившуюся ситуацию соавторы классификации GOLD ABCD C. Vogelmeier и J. Vestbo в редакционной статье Европейского респираторного журнала (ERJ) констатировали [8], что риск обострений и риск госпитализаций не имеют тесной корреляции; что частота госпитализаций в группе B в 2 раза больше, чем в A, а в группах B и D более высока частота цереброваскулярных болезней, депрессии, рака и диабета. Авторы задали вопрос: должны ли мы включать сопутствующие заболевания при оценке ХОБЛ? Коморбидность очень значима, но неизвестно, какие тесты необходимы для этого и какими должны быть изменения в терапии, связанные с коморбидностью в соответствии с новыми квартилями заболевания.

Однако и по оси X этой системы тоже существуют вопросы. За последние годы из всех вопросников только CAT и mMRC рекомендованы экспертами GOLD. Однако если для определения подгрупп с меньшей симптоматикой (A и C) пороговые значения mMRC ≥ 1 и CAT ≥ 10 примерно эквивалентны, то для

определения подгрупп с выраженной симптоматикой результаты оказались различными. В одной и той же выборке больных порог  $\geq 2$  по шкале вопросника mMRC преодолело меньшее число пациентов, чем порог  $\geq 10$  вопросника CAT. Этот факт установили английские исследователи, проанализировавшие 1817 случаев ХОБЛ [9].

Следующим объектом обсуждения становится определение обострения, данного экспертами GOLD, которое звучит как: «*Это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии*» (прим. — выделено авторами) [2]. На площадке Европейского респираторного конгресса (Барселона, 2013) в докладе John Hurst от имени группы по созданию ERS-ATS руководства по обострениям ХОБЛ было отмечено, что ухудшение респираторных симптомов и изменение применяемой терапии у больного ХОБЛ способны вызвать присоединившаяся пневмония, или пневмоторакс, или развитие опухоли легкого. Добавим, что и острые формы туберкулеза также усиливают одышку и требуют назначения лечения. В связи с этим комитет вынес на обсуждение новое определение: «*Обострение ХОБЛ — это клинический диагноз исключения, устанавливаемый, когда больной ХОБЛ испытывает острое усиление респираторных симптомов (обычно одышку, кашель, увеличение количества и гнойности мокроты), у которого нет альтернативных конкретных причин для этого ухудшения, которое было обнаружено при клиническом обследовании и/или подтверждено тестированием. Ухудшение респираторных симптомов может или не может потребовать изменения в базовой терапии, а симптомы обычно разрешаются в течение от нескольких дней до нескольких недель*».

Следующим позитивным моментом классификации ABCD стало расширение применения разных групп препаратов при разных типах ХОБЛ. Бронхолитики длительного действия теперь рекомендованы при всех стадиях ХОБЛ (таблица).

Таблица существенно облегчает работу практического врача, однако расстановка препаратов

основана на предшествующих метаанализах и консенсусах экспертов, которые отметили, что на данный момент нет опубликованных исследований, в которых проведена оценка лечения, предложенная в этой таблице, и выразили надежду на то, что такие работы скоро появятся [8].

Перечень препаратов, применяемых при ХОБЛ, расширяется, и необходим опыт в реальной клинической практике для того, чтобы оценить их эффективность и безопасность. За последние 40 лет лечение бронхообструктивной патологии прошло путь от системной терапии адреналином, атропином, эуфиллином, преднизолоном до высокодисперсных селективных ингаляционных препаратов. В настоящее время системным стероидам отведено место только для терапии обострений ХОБЛ; и последняя редакция GOLD рекомендует применять внутрь 40 мг преднизолона не более 5 дней [2], в работах из США — 40—60 мг преднизона *per os* до 14 дней [10], в отечественных клинических рекомендациях — 30—40 мг/сут преднизолона в течение 5—14 дней [3]. Теофиллин сохраняет свое значение как препарат третьей линии, т.е. когда иные виды лечения недостаточно эффективны.

Более 30 лет в отечественной практической медицине сохраняет прочную позицию фиксированная комбинация двух бронхолитиков короткого действия — фенотерола и ипратропия бромиды, существующих как в виде дозирующего баллончика, так и в виде капель для небулайзера. Значимость этой комбинации не смогли снизить даже появившиеся недавно сходные по составу генерические препараты, эффективность которых оказалась не ниже оригинала.

В течение последних 20 лет комбинации ИГКС и ДДБА, такие как будесонид/формотерол и флутиказон/сальметерол занимали прочное положение в лечении больных тяжелого и крайне тяжелого течения с частыми обострениями, спектр таких комбинаций расширялся как по способам доставки, так и по новым молекулам. С одной стороны, совершенствовалась доставка известных молекул — применение мелкодисперсного дозируемого аэрозоля беклометазона/формотерола, а с другой — появление комбинации того же формотерола с высоко-

Лечение ХОБЛ в соответствии с GOLD-2014

Группа	Препараты выбора		
	Рекомендуемый первый выбор	Альтернативный выбор	Другое возможное лечение
A	КДАХП или КДБА	ДДАХП или ДДБА, или КДБА+КДАХП	Теофиллин
B	ДДАХП или ДДБА	ДДАХП + ДДБА	КДБА и/или КДАХП; теофиллин
C	ИГКС + ДДБА или ДДАХП	ДДАХП + ДДБА или ДДАХП + ИФДЭ-4, или ДДБА + ИФДЭ-4	КДБА и/или КДАХП; теофиллин
D	ИГКС + ДДБА и/или ДДАХП	ИГКС + ДДБА + ДДАХП; ИГКС + ДДБА + ИФДЭ-4; ДДАХП + ДДБА; ДДАХП + ИФДЭ-4	Карбоцистеин; КДБА и/или КДАХП; теофиллин

Примечание: КДАХП — короткодействующие холинолитики; КДБА — короткодействующие бета-2-агонисты; ДДАХП — длительно действующие холинолитики; ДДБА — длительно действующие бета-2-агонисты; ИГКС — ингаляционные кортикостероиды; ИФДЭ-4 — ингибиторы фосфодиэстеразы 4.

аффинным ИГКС мометазоном, эффект которого связан в внегеномными механизмами. Лидерство формотерола было связано с быстротой наступления эффекта и 12-часовой длительностью. Однако оптимизм от применения ИГКС при ХОБЛ несколько омрачается увеличением частоты развития пневмонии, на что указано как в GOLD пересмотра 2014 г., так и в отдельных публикациях, указывающих, что риск пневмонии удваивается, если больные получают флутиказон [11]. В этом ключе также имеет место полемика. Так, риск развития пневмонии при лечении ХОБЛ ИГКС был зависимым от дозы, и в большинстве исследований будесонида в средней дозировке существенного роста случаев пневмонии отмечено не было [12].

Появление тиотропия бромидом — первого 24-часового избирательного холиноблокатора открыло новую эру в бронхолитической терапии, названную впоследствии «фармакологическим стентированием». Препарат быстро занял свою нишу, а с приходом ABCD-классификации ХОБЛ его применение стало приемлемым для всех типов заболевания. Логичным был и следующий шаг — тройная комбинация. Одновременное применение будесонида, формотерола и тиотропия оказалось значительно эффективнее монотерапии и двойной терапии, особенно в отношении частоты обострений — ключевого показателя выживания [13]. Создана также комбинация формотерол/гликопирроний/будесонид. Однако пока в России препаратов с тремя составляющими зарегистрировано не было.

Следующим шагом в развитии бронхолитиков стало появление ДДБА с 24-часовым эффектом, первым из которых в нашей стране стал индакатерол. Его отличие от тиотропия состоит не только в другом фармакологическом классе, но и в скорости наступления эффекта. Памятуя широкое применение формотерола в разных формах доставки и комбинациях логично было предположить, что новые 12- и 24-часовые бронхолитики будут обладать именно этим свойством. Так и случилось. Очередной  $M_3$ -холиноблокатор гликопирроний с 24-часовым эффектом имел скорость наступления эффекта, сходную с сальбутамолом. Наличие двух молекул — индакатерола и гликопиррония — с разными точками приложения, но с очень близкой фармакодинамикой, фармакокинетикой и уровнем безопасности, привело к созданию нового класса фиксированных комбинаций двух бронходилататоров с 24-часовой длительностью действия [14]. Таковыми стали индакатерол/гликопирроний и вилантерол/умеклидиний. В то же время появились 24-часовой тиотропий/олодатерол и 12-часовой аклидиний/формотерол [15].

Пересмотр позиций препаратов разных классов в лечении ХОБЛ стал вполне очевидным при появлении таких комбинаций (и памятуя о долгожительстве первых фиксированных комбинаций), что и произошло с приходом классификации ABCD. В таблице (имеющей место как в документах GOLD последних лет, так в национальных клинических рекомендациях) бронхолитики длительного действия занимают 7 ячеек, комбинация бронхолитиков

длительного действия — 3 ячейки, а привычная ранее комбинация ИГКС+ДДБА — только 2 ячейки (в остальных случаях они комбинированы с третьим препаратом) [1, 2, 3].

Текущий момент лечения ХОБЛ характеризуется конкурентными работами по лечению ХОБЛ как ИГКС+ДДБА, так и ДДАХП+ДДБА. Показательная работа Н. Magnussen и соавт. [16], в которой ответ на этот вопрос дан через призму известных и применяемых препаратов: у больных ХОБЛ тяжелого течения, получавших совместно тиотропий и сальметерол, риск среднетяжелых и тяжелых обострений не зависел от того, получали пациенты ИГКС или нет. Недавно опубликованный Кокрейновский метаанализ показал, что преимущества применения ИГКС при ХОБЛ очевидны только у больных с  $ОФВ_1$  менее 50% от должных, а их преимущества в виде монотерапии и комбинации с ДДБА по сравнению с ДДАХП и ДДБА были очевидными только первые 6 мес терапии, а через 12 мес становились незначимыми [17]. Работа, проведенная ранее в нашей клинике, показала, что отношение шансов (OR) улучшения  $ОФВ_1$  в течение первого года включения ИГКС в терапию ХОБЛ составило 3,75, а при последующем годичном наблюдении отношение шансов становилось меньше единицы — 0,81. При оценке  $ОФВ_1$  с интервалом в 4, 5 и 6—7 лет OR было 0,78, 0,88 и 1,10, т.е. увеличение  $ОФВ_1$  было маловероятно [18]. Это созвучно метаанализу 7 РКИ продолжительностью не менее 12 мес у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ: было установлено, что в течение первых 6 мес после рандомизации применение ИГКС сопровождалось достоверным приростом  $ОФВ_1$  по сравнению с плацебо; в период с 6-го по 36-й мес наблюдения различий в снижении  $ОФВ_1$  с плацебо не было [19]. В этом направлении можно ожидать много сравнительных работ, которые прольют свет на истину. Это связано еще и с тем, что появляются новые комбинации ИГКС+ДДБА, такие как индакатерол/мометазон и вилантерол/флутиказонафураат, которые смогут показать новые аспекты эффективности и безопасности.

Особое место для системных и ингаляционных кортикостероидов отведено терапии больных ХОБЛ с фенотипом ACOS (сочетания ХОБЛ и бронхиальной астмы). Эффективность гормональной терапии в этом случае значительно выше, чем при ХОБЛ в «чистом виде», и особенно при сравнении ХОБЛ с бронхоэктазами и инфекционными обострениями, где показания к стероидной терапии ограничены [2].

В области альтернативных противовоспалительных препаратов в отечественную клиническую практику вошла лишь одна молекула для орального применения — ингибитор фосфодиэстразы-4 рофлумиласт, место которой нашлось в двух ячейках таблицы и только в сочетании с бронхолитиками длительного действия [3]. Перспективность изучения негормональной противовоспалительной терапии ХОБЛ подтверждает появление новых молекул, активных в отношении конкретных цитокинов, например бенрализумаба [20].

Антибактериальная терапия обострений ХОБЛ существенных изменений не претерпела — это не

антисинегнойные бета-лактамы (чаще аминопенициллины), новые макролиды и фторхинолоны с антипневмококковой активностью. В случаях тяжелых обострений с риском синегнойной инфекции рекомендованы ципро- и левофлоксацин, либо антисинегнойные бета-лактамы [2, 3].

В последние годы можно встретить работы, которые свидетельствуют о возможности применения антибиотиков в альтернативных режимах. В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном в Нидерландах, применение азитромицина по 500 мг 3 раза в нед в течение 12 мес у больных ХОБЛ с частыми обострениями достоверно снижало частоту обострений в 2 раза [21]. Эффективность макролидов и респираторных фторхинолонов при обострениях ХОБЛ связывают также с их способностью разрушать бактериальные биопленки, образуемые *Haemophilus influenzae* и другими патогенами [22]. В то же время частое и длительное применение этих антибиотиков будет способствовать быстрому росту резистентности к ним.

Какие еще «подводные камни» мы встречаем при ближайшем рассмотрении современной классификации ХОБЛ? Как спирометрическая классификация ХОБЛ, так и ось  $Y_1$  в классификации ABCD имеют фактор, вносящий неточность в этот параметр (ОФВ<sub>1</sub>% от должных значений), и затрудняют сравнение состояния пациента в динамике. Это расчет должных величин ОФВ<sub>1</sub>. Знаменатель дроби ОФВ<sub>1</sub> фактический/ОФВ<sub>1</sub> должный может повлиять на определение типа ХОБЛ (степени тяжести). Ни международные, ни отечественные рекомендации не указывают, какую формулу расчета следует использовать, а результаты расчетов по разным формулам имеют весьма значимые различия [23]. Следовательно, если пациент обследован в двух разных центрах, где спирометры сконструированы на разные формулы расчета, то оценка параметров в динамике может быть необъективной.

В последние годы все чаще можно встретить сопоставление результатов контролируемых рандомизированных клинических исследований, имеющих строгие критерии включения и исключения больных ХОБЛ, и результатов ретроспективных или наблюдательных исследований в реальной клинической практике. Недавно было опубликовано валидизирующее международное исследование UNLOCK, в котором были сопоставлены больные ХОБЛ, вошедшие в шесть наиболее значимых рандомизированных клинических исследований, спонсированных фармацевтическими компаниями (ISOLDE, TRISTAN, TORCH, UPLIFT, ECLIPSE, POET-COPD), на которых основаны нынешние современные рекомендации, с популяцией больных ХОБЛ, соответствующих включению в эти исследования, варьировала от 17% для РКИ TRISTAN до 42% в РКИ ECLIPSE и UPLIFT [24].

В заключение хотелось бы сделать еще одну ремарку, которая позволяет объективно оценивать публикации, посвященные влиянию новых методов терапии на больных ХОБЛ. В 2008 г. М. Cazolla и

соавт. разработали и валидизировали критерии, позволяющие говорить о клинической значимости изменений, вызванных лечением ХОБЛ. Очень важно понимать, что статистическая значимость не тождественна клинической. Так, прирост объема на 5 мл в 99 случаев из 100 дает высокодостоверный результат, но это никак не влияет ни на ощущения пациента, ни на прогноз заболевания. Приводим наиболее значимые критерии, предложенные этими авторами: снижение не менее чем на 4 балла общей шкалы вопросника госпиталя Святого Георгия (улучшение качества жизни); прирост ОФВ<sub>1</sub> не менее чем на 100 мл, снижение частоты обострений ХОБЛ не менее чем на 1 обострение в течение года (и не менее чем на 22%) [25].

Таким образом, в настоящее время содержание нормативных документов и рекомендаций претерпевает постоянные изменения, состоящие как в улучшении понимания ХОБЛ, совершенствовании классификации и лечения, оптимизации имеющихся средств и внедрения новых молекул и устройств доставки. Эти изменения отражают как пересмотры GOLD, так и обновленные версии клинических рекомендаций на сайте [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.: ил.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). — Updated, 2014. — 80 p.
3. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. — 2014. — № 3. — С.15—54.
4. Soler-Cataluca, J.J. Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluca, M.A. Martinez-Garcia, P. Catalan Serra, P. Roman Sanchez // Rev. Clin. Esp. — 2011. — Vol. 211, suppl. 2. — P.3—12.
5. Qureshi, H. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications / H. Qureshi, A. Sharafkhaneh, N.A. Hanania // Ther. Adv. Chronic. Dis. — 2014. — Vol. 5(5). — P.212—227.
6. Agustí, A. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts / A. Agustí, S. Hurd, P. Jones [et al.] // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42(5). — P.1391—1401.
7. Haughney, J. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification / J. Haughney, K. Gruffydd-Jones, J. Roberts [et al.] // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43(4). — P.993—1002.
8. Vogelmeier, C. COPD assessment: I, II, III, IV and/or A, B, C, D / C. Vogelmeier, J. Vestbo // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43(4). — P.949—950.
9. Jones, P.W. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification / P.W. Jones, L. Adamek, G. Nadeau, N. Banik // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42(3). — P.647—654.
10. Sonstein, L. Improving adherence for management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / L. Sonstein, C. Clark, S. Seidensticker [et al.] // Am. J. Med. — 2014. — Vol. 127(11). — P.1097—1104.

11. Aaron, S.D. Management and prevention of exacerbations of COPD / S.D. Aaron // *BMJ*. — 2014. — Vol. 22, № 349. — P.5237.
12. Suissa, S. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia / S. Suissa, V. Patenaude, F. Lapi, P. Ernst // *Thorax*. — 2013. — Vol. 68(11). — P.1029—1036.
13. Welte, T. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Welte, M. Miravittles, P. Hernandez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180(8). — P.741—750.
14. Frampton, J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Frampton // *Drugs*. — 2014. — Vol. 74(4). — P.465—488.
15. Malerba, M. Differential pharmacology and clinical utility of emerging combination treatments in the management of COPD — role of umeclidinium/vilanterol / M. Malerba, J.B. Morjaria, A. Radaeli // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2014. — Vol. 9. — P.687—695.
16. Magnussen, H. WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD / H. Magnussen, B. Disse, R. Rodriguez-Roisin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 371(14). — P.1285—1294.
17. Kew, K.M. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis / K.M. Kew, S. Dias, C.J. Cates // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 26, № 3. — CD010844.
18. Stepanova, I.Yu. The results of long-term respiratory function monitoring of the patients with COPD / I.Yu. Stepanova, A.A. Vizel, E.A. Vizel // *Europ. Resp. J.* — 2003. — Vol. 22, suppl. 45. — Ref. № 2724. — P.425S.
19. Soriano, J.B. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo / J.B. Soriano, D.D. Sin, X. Zhang [et al.] // *Chest*. — 2007. — Vol. 131, № 3. — P.682—689.
20. Brightling, C.E. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study / C.E. Brightling, E.R. Bleeker, R.A. Panettieri [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2014. — Sep. 5 (Epub ahead of print).
21. Uzun, S. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / S. Uzun, R.S. Djamin, J.A. Kluytmans [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2014. — Vol. 2(5). — P.361—368.
22. Uemura, Y. Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable *Haemophilus influenzae* mature biofilms / Y. Uemura, L. Qin, K. Gotoh [et al.] // *J. Infect. Chemother.* — 2013. — Vol. 19(5). — P.902—908.
23. Pereira, C.A. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012 / C.A. Pereira, A.A. Duarte, A. Gimenez, M.R. Soares // *J. Bras. Pneumol.* — 2014. — Vol. 40(4). — P.397—402.
24. Kruis, A.L. Primary care COPD patients compared with large pharmaceutically-sponsored COPD studies: an UNLOCK validation study / A.L. Kruis, B. Stellberg, R.C. Jones [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9(3). — P.e90145.
25. Cazzola, M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers; American Thoracic

Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD / M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31(2). — P.416—469.

## REFERENCES

1. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih (peresmotr 2011 g.): per. s angl. / pod red. A.S. Belevskogo. — M.: Rossiiskoe respiratornoe obschestvo, 2012. — 80 s.: il.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). — Updated, 2014. — 80 p.
3. Chuchalin, A.G. Rossiiskoe respiratornoe obschestvo. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih / A.G. Chuchalin, S.N. Avdeev, Z.R. Aisanov [i dr.] // *Pul'monologiya*. — 2014. — № 3. — S.15—54.
4. Soler-Cataluca, J.J. Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluca, M.A. Martinez-Garcia, P. Catalan Serra, P. Roman Sanchez // *Rev. Clin. Esp.* — 2011. — Vol. 211, suppl. 2. — P.3—12.
5. Qureshi, H. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications / H. Qureshi, A. Sharafkhaneh, N.A. Hanania // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* — 2014. — Vol. 5(5). — P.212—227.
6. Agusti, A. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts / A. Agusti, S. Hurd, P. Jones [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2013. — Vol. 42(5). — P.1391—1401.
7. Haughney, J. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification / J. Haughney, K. Gruffydd-Jones, J. Roberts [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43(4). — P.993—1002.
8. Vogelmeier, C. COPD assessment: I, II, III, IV and/or A, B, C, D / C. Vogelmeier, J. Vestbo // *Eur. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43(4). — P.949—950.
9. Jones, P.W. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification / P.W. Jones, L. Adamek, G. Nadeau, N. Banik // *Eur. Respir. J.* — 2013. — Vol. 42(3). — P.647—654.
10. Sonstein, L. Improving adherence for management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / L. Sonstein, C. Clark, S. Seidensticker [et al.] // *Am. J. Med.* — 2014. — Vol. 127(11). — P.1097—1104.
11. Aaron, S.D. Management and prevention of exacerbations of COPD / S.D. Aaron // *BMJ*. — 2014. — Vol. 22, № 349. — P.5237.
12. Suissa, S. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia / S. Suissa, V. Patenaude, F. Lapi, P. Ernst // *Thorax*. — 2013. — Vol. 68(11). — P.1029—1036.
13. Welte, T. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Welte, M. Miravittles, P. Hernandez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180(8). — P.741—750.
14. Frampton, J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Frampton // *Drugs*. — 2014. — Vol. 74(4). — P.465—488.
15. Malerba, M. Differential pharmacology and clinical utility of emerging combination treatments in the management of COPD — role of umeclidinium/vilanterol / M. Malerba, J.B. Morjaria, A. Radaeli // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2014. — Vol. 9. — P.687—695.
16. Magnussen, H. WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD /

- H. Magnussen, B. Disse, R. Rodriguez-Roisin [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 371(14). — P.1285—1294.
17. Kew, K.M. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis / K.M. Kew, S. Dias, C.J. Cates // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — Vol. 26, № 3. — CD010844.
  18. Stepanova, I.Yu. The results of long-term respiratory function monitoring of the patients with COPD / I.Yu. Stepanova, A.A. Vizel, E.A. Vizel // Europ. Resp. J. — 2003. — Vol. 22, suppl. 45. — Ref. № 2724. — P.425S.
  19. Soriano, J.B. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo / J.B. Soriano, D.D. Sin, X. Zhang [et al.] // Chest. — 2007. — Vol. 131., № 3. — P.682—689.
  20. Brightling, C.E. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study / C.E. Brightling, E.R. Bleeker, R.A. Panettieri [et al.] // Lancet Respir. Med. — 2014. — Sep. 5 (Epub ahead of print).
  21. Uzun, S. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / S. Uzun, R.S. Djamin, J.A. Kluytmans [et al.] // Lancet Respir. Med. — 2014. — Vol. 2(5). — P.361—368.
  22. Uemura, Y. Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable *Haemophilus influenzae* mature biofilms / Y. Uemura, L. Qin, K. Gotoh [et al.] // J. Infect. Chemother. — 2013. — Vol. 19(5). — P.902—908.
  23. Pereira, C.A. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012 / C.A. Pereira, A.A. Duarte, A. Gimenez, M.R. Soares // J. Bras. Pneumol. — 2014. — Vol. 40(4). — P.397—402.
  24. Kruis, A.L. Primary care COPD patients compared with large pharmaceutically-sponsored COPD studies: an UNLOCK validation study / A.L. Kruis, B. Stellberg, R.C. Jones [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9(3). — P.e90145.
  25. Cazzola, M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers; American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD / M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31(2). — P.416—469.

Принята 29.11.2014

© Г.С. Галяутдинов, М.А. Лонкин, 2015

УДК 616.89-008.454:616.12-008.46(048.8)

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**ГЕНШАТ САЛЯХУТДИНОВИЧ ГАЛЯУТДИНОВ**, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и кардиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-960-048-37-63, e-mail: galgen077@mail.ru

**МАРАТ АЛЕКСАНДРОВИЧ ЛОНКИН**, аспирант кафедры факультетской терапии и кардиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-904-664-10-02, e-mail: pallaid@inbox.ru

**Реферат.** Цель исследования — изучение развития когнитивных нарушений при хронической сердечной недостаточности и возможных механизмов их развития. *Материал и методы.* Реферативный, аналитический и ретроспективный методы исследования зарубежной и российской литературы. *Результаты и их обсуждение.* В ходе анализа литературы выявлена достоверная взаимосвязь между течением хронической сердечной недостаточности и появлением когнитивных нарушений, что подтверждается многими патофизиологическими и биохимическими изменениями, индуцируемыми при развитии хронической сердечной недостаточности. *Заключение и выводы.* В настоящее время, учитывая выявленные факты, существенно должен измениться подход к тактике ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нужно решать проблему не только медицинскую, но и социальную, в результате чего целью лечения должно стать не только достижение необходимых и уже привычных показателей, но и улучшение качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения.

## COGNITIVE IMPAIRMENT IN CHRONIC HEART FAILURE

**GENSHAT S. GALJAUTDINOV**, M.D., Professor of Department of faculty therapy and cardiology of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Russian Ministry of Health, Kazan, Russia, tel. 8-960-048-37-63, e-mail: galgen077@mail.ru

**MARAT A. LONKIN**, graduate student of Department of faculty therapy and cardiology of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Russian Ministry of Health, Kazan, Russia, tel. 8-904-664-10-02, e-mail: pallaid@inbox.ru

**Abstract.** *Aim.* To study cognitive impairment development in patients with chronic heart failure and possible mechanisms of its development. *Material and methods.* Current article is an analytical and retrospective review of foreign and Russian literature. *Results and discussion.* During the analysis of the literature we revealed significant correlation between the course of chronic heart failure and the development of cognitive impairment. That was confirmed by many pathophysiological and biochemical changes induced in the development of chronic heart failure. *Summary and conclusions.* At present time, given the fact-finding should significantly change the approach to tactics of patients with chronic heart failure, implying a problem not only medical but also social, resulting that the goal of treatment should be not only achieve required essential and the already routine levels, but also improving the quality of life of patients with chronic heart failure.

**Key words:** chronic heart failure, cognitive impairment.