

А. А. ВИЗЕЛЬ, И. Ю. ВИЗЕЛЬ

УДК 616.24

Казанский государственный медицинский университет

Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема

Визель Александр Андреевич

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ

420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: (843) 272-16-61

В статье представлены этапы изучения и терминологии хронической обструктивной болезни легких, механизмы развития патологии, диагностика и современные принципы лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, патогенез, диагностика, лечение.

A. A. VIZEL, I. Y. VIZEL

Chronic obstructive disease of lungs: inflammation as the key problem

The article outlines stages of studying and terminology of chronic obstructive illness of lungs, mechanisms of development pathology, diagnostics and modern principles of treatment are presented.

Keywords: chronic obstructive illness of lungs, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с поражением воздухоносных путей и легочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессированием и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Начиная с 2003 года появились все основания считать ХОБЛ болезнью предотвратимой и курабельной. Основной причиной развития болезни у большинства пациентов является вдыхание раздражающих веществ и прежде всего курение. К провоцирующим факторам у женщин относят приготовление пищи и обогрев жилища органическим топливом без должной вентиляции помещения. Следовательно устранение этих факторов способно предупредить развитие ХОБЛ и замедлить его прогрессирование. Уверенность в курабельности, реальной возможности облегчить страдания пациентов пришли в начале XXI века, когда подход к лечению этой обструктивной патологии стал комплексным, а в основу диагностики наряду с клиническими признаками прочно вошли спирометрические критерии.

Мы все прекрасно понимаем, что любое заболевание существует вне зависимости от того, как мы его называем и классифицируем, и совершенство в понимании нозологии приходит не сразу. Термин «ХОБЛ» тоже прошел свой «онтогенез». В последней четверти XX века медицинское сообщество СССР использовало «минско-тбилисскую классификацию», согласно которой существовала нозология «хроническая пневмония», тяжесть которой определялась согласно клинико-функциональным критериям. В то же время врачи начали использовать термин «астматический бронхит», указывая на значимость «астматического» компонента, то есть обструктивного синдрома. На значимость функционального подтверждения диагноза указывали такие наши соотечественники, как Б. Е. Вотчал, И. П. Замотаев,

Л. Л. Шик, Н. Н. Канаев, а в Татарстане — Р. Ш. Абдрахманова. Однако термин нельзя было признать удачным, поскольку он стирал границы между бронхитом и бронхиальной астмой, вносил определенные противоречия. Европейская и в значительной степени Британская пульмонологическая школа ввели термин «хронический обструктивный бронхит», отличный от термина «бронхиальная астма». В России тогда появился термин «ХОБЛ (хронические обструктивные болезни легких)» во множественном числе, куда были отнесены и хронический обструктивный бронхит, и бронхиальная астма, и эмфизема. Как обструктивные, так и необструктивные неспецифические заболевания легких объединял термин «ХНЗЛ» — хронические неспецифические заболевания легких, а также менее благозвучная аббревиатура — ХНБОД (хронические неспецифические болезни органов дыхания). Термин «ХОБЛ» обобщил как развитие хронического обструктивного бронхита, так и последующей эмфиземы. В основу понимания патогенеза заболевания легло так называемое «аномальное» воспаление.

Почему эксперты старого и нового света (включая и российских) согласились с этим термином (abnormal inflammation)? Да потому что при атопической бронхиальной астме вполне понятен патогенез воспаления. Есть аллергическая реакция, есть облигатные аллергены, есть каскад известных цитокинов и клеточных эффекторов (от тучной клетки, эозинофила и до фибробластов). Раз есть понятная цель, то выработаны и пути ее достижения: выявить и устранить облигатный аллерген, воздействовать посредством специфической иммунотерапии, взять под контроль этот тип воспаления с помощью системных, а лучше и безопаснее — ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС). При пневмонии имеет место патогенный микроорганизм, в ответ на внедрение которого развивается защитная воспалительная реакция. В этой ситуации воздействие на патоген устраняет причину воспаления. Применение ГКС рекомендовано при крайне тяжелом течении

и очевидной надпочечниковой недостаточности, а у нестероидных противовоспалительных ниша ограничена плевритической болью (и тут нельзя переусердствовать, дабы не уменьшить адекватную реакцию белой крови). При ХОБЛ воспаление обусловлено воздействием поллютанта, прежде всего табачного дыма, на генетически восприимчивого человека. Воспаление развивается по всей дыхательной трубке, постепенно приводя к смене пропорции бокаловидных и реснитчатых клеток в пользу первых, затруднению отделения слизи, суперинфицированию и перестройке дыхательных путей. Оно носит системный характер (не ограничивается бронхами), развивается в легочной паренхиме, которая утрачивает свойство эластической тяги. Все это в совокупности приводит к синдрому, определяющему название этой нозологии, — обструкции.

Диагностика обструкции дыхательных путей (как и собственно диагноз ХОБЛ) основана на проведении спирометрии во время форсированного выдоха (тест Тиффно-Вотчала) с определением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и расчета отношения этого объема к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — ОФВ1/ФЖЕЛ (индекса Тиффно), выраженного в процентах. Диагноз ХОБЛ требует проведения пробы с бронхолитиком. Только если индекс Тиффно остается ниже 70% после ингаляции бронхорасширяющего вещества, диагноз ХОБЛ становится правомочным. В наше время спирометрия является доступным неинвазивным функциональным методом, и неиспользование его в диагностике легочных болезней, сопровождающихся одышкой, равноценно отказу от тонометрии в диагностике гипертонической болезни.

Вполне логично, что основным методом симптоматической терапии ХОБЛ является применение бронхолитиков, представленных тремя классами веществ, — М-холиноблокаторы, бета₂-адреномиметики и производные ксантинов. Преимущество в настоящее время остается за ингаляционными препаратами длительного действия. Их немного — с 12-часовым эффектом формотерол и сальметерол, и с 24-часовым — тиотропия бромид. Симптоматическая терапия, безусловно, благоприятно влияет на параметры форсированного выдоха, увеличивает переносимость физических нагрузок, улучшает качество жизни больных ХОБЛ. Отмечено влияние некоторых бронхолитиков на анамальное воспаление. Потребность в бронхолитиках возрастает при обострении ХОБЛ.

Патогенетическая терапия ХОБЛ должна быть ориентирована именно на воспалительный процесс. Эксперты GOLD последние годы констатируют, что исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, — одно из важнейших направлений исследований по проблеме ХОБЛ. Остановимся подробнее на возможных путях решения этой проблемы.

Прежде всего необходимо устранение раздражающих факторов, запускающих механизмы анамального воспаления. Это отказ от курения (активного и пассивного), устранение воздействия загрязненного воздуха — профессионального и бытового. При каждом контакте с курильщиком врач должен рекомендовать отказ от курения, поддерживать бросающего курить больного, рекомендовать фармакологическую поддержку отказа от этой зависимости. Если поллютанты сохраняют свое значение в жизни больного, то терапия носит характер поддерживающей или даже паллиативной.

Большие надежды возлагали и возлагают на ГКС. Однако даже эксперты глобальной инициативы по борьбе с ХОБЛ (GOLD) отметили, что лечебный эффект глюкокортикостероидов при ХОБЛ значительно менее выражен, чем при бронхиальной астме, поэтому их применение при ХОБЛ ограничено очень специфическими показаниями. Длительное применение пероральных

глюкокортикостероидов не рекомендуется из-за большого количества осложнений, в сумме своей перекрывающих возможное положительное влияние препарата. Они показаны в виде коротких оральных курсов при тяжелых обострениях. Остается логичной дискуссия о месте системных ГКС при выраженном бактериальном компоненте обострения ХОБЛ, когда показано применение антибактериальных препаратов.

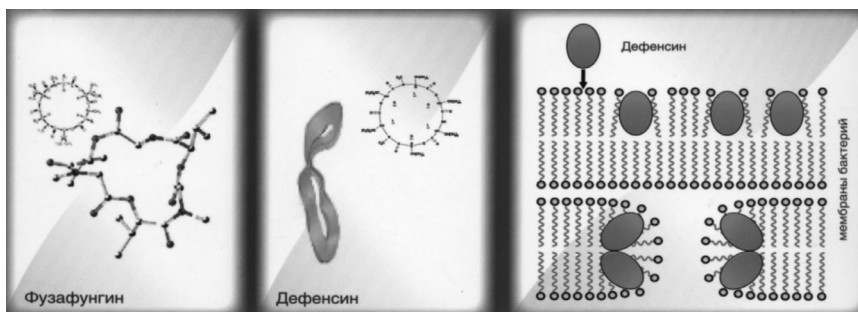
Ингаляционные ГКС (ИГКС) рекомендованы при тяжелом течении ХОБЛ, когда ОФВ1 оказывается ниже 50% от должных значений, хотя в последнее время обсуждается поднятие этой планки до 60%. Препараты данной группы далеко не всегда оправдывали себя в виде монотерапии, большинство хорошо контролируемых рандомизированных клинических исследований проведено и проводится с применением комбинаций ингаляционных ГКС и бета₂-адреномиметиков длительного действия. Результаты пока не получили однозначной трактовки. Вопросов пока не меньше, чем ответов. Отмечено учащение случаев пневмонии у больных тяжелой ХОБЛ, получавших ИГКС. Трудно объяснить отсутствие разницы в частоте обострений при сравнении комбинаций ИГКС и бета₂-адреномиметиков длительного действия с М-холиноблокатором тиотропием (у которого продолжают изучать противовоспалительные свойства). В работах, проведенных нами в течение последних 12 лет, отмечен отчетливый положительный эффект ИГКС на параметры форсированного выдоха больных ХОБЛ в течение первого года их применения, их позитивная роль в первые три года и дальнейшее нивелирование эффекта по мере увеличения сроков лечения. Прекращение курения оказалось более значимым фактором, чем применение ИГКС при ХОБЛ. Однако точка в этом вопросе не поставлена. В ближайшее время мы можем ожидать появления в клинической практике новых молекул и комбинаций как ИГКС, так и бронхолитиков. В 2004 году эксперты GOLD отметили, что ограниченные возможности ГКС в уменьшении воспаления при ХОБЛ указывают на необходимость новых типов нестероидных противовоспалительных методов лечения. Надежды возлагались на ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы фактора транскрипции NF-κB и блокаторы молекул адгезии. Однако последняя версия руководства GOLD (ноябрь 2008) сведений о препаратах этих групп пока не содержит.

На нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) при ХОБЛ также возлагали определенные надежды. Роль их при заболеваниях системы соединительной ткани с суставным синдромом трудно переоценить. Однако НПВС не вошли в рекомендации по лечению ХОБЛ. Более того, еще в 1987 году американские физиологи в эксперименте на кроликах показали, что воздействие табачного дыма на фоне приема ибупрофена приводит к большим изменениям в легких, чем у интактных кроликов. Угнетение циклооксигеназного пути приводит к усилению повреждающего действия табачного дыма на легкие. Этот неселективный СОХ-ингибитор приводил к снижению содержания простагландина ПГЕ₂ в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ, тогда как известно, что ПГЕ₂ играет важную противовоспалительную и бронхопротективную роль, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов. Три года тому назад в большом проспективном исследовании, проведенном в Дании, было показано, что применение НПВС у больных ХОБЛ приводит к увеличению вероятности развития рака легких.

Поиск новых оригинальных препаратов для контроля над воспалением ведется достаточно давно. В 1969 году в эксперименте было доказано противовоспалительное действие гидрохлорида 8-(2-фенилэтил)-1-окса-3,8-дiazаспири[4,5]-декана-2 на модели отека лапки крысы. Непатентованным наименованием этой молекулы стал фенспирид (в Европе — торговое наименование «Пневморель», в России — «Эреспал»). Спустя два года были установлены противоаллергический и кортикосекреторный эффекты пре-

парата. В конце 70-х препарат применяли при «хронических бронхопневмониях» орально и внутримышечно и отмечали достоверное улучшение ЖЕЛ, ОФВ1 и остаточного объема. Тогда же констатировали, что фенспирид снижает частоту обострений хронического бронхита. В середине 90-х как в эксперименте, так и в клинике было доказано положительное влияние фенспирида на бронхиальную проходимость. Плацебо-контролируемые исследования, проведенные во Франции и Польше, укрепили доказательную базу этого положения. В России «Эреспал» был всесторонне изучен специалистами ММА имени И. М. Сеченова, клинического госпиталя имени Н. Н. Бурденко, отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН. В отечественном мультицентровом исследовании (А. Г. Чучалин, Е. И. Шмелев, С. И. Овчаренко, А. Н. Цой и др.), проведенном в 2004 году, было доказано преимущество сочетанного применения фенспирида с инпратропом бромидом при длительной терапии ХОБЛ. Особого внимания заслуживают работы Е. И. Шмелева и соавторов, в которых была показана более высокая противовоспалительная активность фенспирида в сравнении с ИГКС. Результаты этих исследований были недавно опубликованы в центральных отечественных и европейских журналах. Специалисты Казанского медицинского университета изучили этот препарат при ХОБЛ при 3-12-месячном применении и показали его влияние как на параметры внешнего дыхания, так и на основные домены качества жизни, связанного со здоровьем. Комбинированная терапия стабильной ХОБЛ средней степени тяжести в амбулаторных условиях с включением в схему лечения фенспирида в сочетании с теофиллином и N-ацетилцистеином в стандартных дозах достоверно улучшала клинико-функциональное состояние пациентов, была сопоставима по эффективности с применением средних доз ИГКС (800 мкг в сутки в пересчете на беклометазона дипропионат) и, кроме того, превосходила эффект ИГКС по воздействию на продукцию мокроты. Фенспирид считается препаратом с оригинальным механизмом действия, он не является ни гормональным средством, ни классическим НПВС. Он проявляет антагонизм с медиаторами воспаления и аллергии: серотонином, гистамином (на уровне H1-гистаминовых рецепторов), брадикинином; обладает папавериноподобным спазмолитическим эффектом. При назначении в больших дозах он снижает продукцию различных факторов воспаления (цитокинов, производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов). Фенспирид приводит к уменьшению отека, гиперсекреции и обструкции дыхательных путей. Все это позволило еще в 2004 рекомендовать «Эреспал» к включению в локальные протоколы ведения ХОБЛ в Республике Татарстан.

Одним из объектов исследований терапии обострения ХОБЛ был фузафунгин (известный в России как «Биопарокс»). Экстракт, полученный из *Fusarium lateritium* WR (штамм 437), состоящий из циклогексадепептидов, группы енниатинов, в которых альфа-оксикислота представлена альфа-оксиизовалериановой кислотой, а альфа-аминокислоты находятся в N-метилированной форме, оказался практически значимым антибиотиком местного действия с противовоспалительными свойствами, в показания к его применению вошел и бронхит. Фузафунгин имеет природное происхождение. Он структурно и по механизму действия близок к естественным факторам человеческого иммунитета. Этим объясняется высокая эффективность, хорошая переносимость и отсутствие бактериальной резистентности. Спектр антимикробной активности «Биопарокса» позволяет говорить о возможности его применения при обострении ХОБЛ: *Streptococcus* spp. группы A, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., некоторых штаммов *Neisseria* spp., некоторых анаэробов, *Haemophilus*



influenzae, а также *Mycoplasma* spp., грибов рода *Candida*. Препарат практически не всасывается с поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, что повышает его безопасность в отношении системных дисбиотических проявлений. Фузафунгин ограничивает продукцию свободных радикалов макрофагами (при этом противовоспалительное действие сравнимо с действием пироксикама и превышает действие индометацина), подавляет экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на макрофагах, подавляет провоспалительный кислородный «взрыв» в макрофагах, и при этом не угнетает процессы фагоцитоза. Однако этот препарат детально изучен и рекомендован для лечения инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-патологии. В 2008 году было опубликовано контролируемое исследование Е.И. Шмелева и М.Н. Нефедовой, в котором было установлено, что эффективность ингаляционной антибактериальной терапии обострений ХОБЛ II стадии фузафунгином не уступает таковой при системном назначении антибиотиков. При этом побочные эффекты при ингаляционном лечении были существенно менее выражены. Исследования в этом направлении продолжаются.

Применение системных антибактериальных препаратов при ХОБЛ обосновано только при обострении первого типа по Антонизену. Это означает наличие всех трех так называемых «виннипегских критериев» обострения, а именно: появление или усиление одышки, увеличение объема экспекторированной мокроты, появление гнойной мокроты или усиление ее гнойности. В этом случае этиотропная терапия способствует уменьшению воспаления. Эксперты GOLD с 2007 года выбор антимикробных средств стали связывать с тяжестью и прогнозом обострения ХОБЛ. При легком обострении при отсутствии факторов риска неблагоприятного исхода рекомендованы бета-лактамы/ингибиторы бета-лактамаз, макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин), цефалоспорины II-III генерации и даже кетолиды (телитромицин). При среднетяжелом обострении с факторами риска плохого исхода рекомендованы ингибиторзащищенные бета-лактамы и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин). Выделяют отдельно тяжелое обострение с факторами риска *P. aeruginosa*. В этом случае эксперты рекомендуют орально ципрофлоксацин или левофлоксацин (в дозе 750 мг) либо парентерально те же фторхинолоны или бета-лактамы с антисегментарной активностью. Следует заметить, что объектом исследований в качестве иммуномодулирующих препаратов остаются макролиды (азитромицин и кларитромицин), а в последнее время и фторхинолоны. Влияние на иммунную систему этих антибактериальных препаратов может вносить свой вклад в лечение больных ХОБЛ.

Таким образом, полного контроля над ХОБЛ в настоящее время не достигнуто. Существующие методы лечения позволяют облегчить симптомы болезни, улучшить переносимость физической нагрузки, уменьшить бронхообструктивный синдром, замедлить прогрессирование воспаления, снизить частоту и тяжесть обострений, улучшить качество жизни больных, снизить смертность. Однако и эти успехи достижимы только при мониторингировании состояния больного и строгом следовании существующим рекомендациям по лечению и реабилитации.