

Обоснование подходов к терапии ХОБЛ, базирующихся на интегральной оценке тяжести заболевания (данные исследования ECLIPSE)

А.Р. Татарский

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – нозологическая форма, характеризующаяся прогрессирующим нарастанием бронхиальной обструкции, частично обратимой под воздействием β_2 -агонистов и глюкокортикоидных гормонов. Обструкция возникает вследствие хронического нейтрофильного воспаления, индуцированного загрязнителями, в результате которого происходят грубые необратимые морфологические изменения всех структур и тканей дыхательных путей (бронхов, альвеолярной ткани, сосудов, плевры). В патологический процесс вовлекаются сердце и дыхательная мускулатура. Всё это обуславливает развитие дыхательной недостаточности, приводящей к ограничению физической активности, инвалидности, пульмогенной кахексии и – у определенной категории больных – к смерти.

Самым распространенным загрязнителем (не исключая значения домашних и промышленных) является табачный дым, который интенсивно нагнетается в легкие (при глубоком дыхании) в процессе курения.

Для характеристики ХОБЛ в клинической практике в настоящее время используется классификация по степени тяжести обструкции дыхательных путей (GOLD, 2010). При этом учитывается **объем форсированного выдоха за 1-ю секунду** ($ОФВ_1$), **форсированная жизненная емкость легких** (ФЖЕЛ) и отношение этих показателей. Наиболее ранним признаком обструкции дыхательных путей служит нарушение структуры выдоха, выявляемое по снижению $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$.

Классификация по степени тяжести обструкции:

- I – легкая: $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$; $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного;
- II – средняя: $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$; $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного;
- III – тяжелая: $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$; $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного;

IV – крайне тяжелая: $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$; $ОФВ_1 \leq 30\%$ от должного или $ОФВ_1 < 50\%$ от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью.

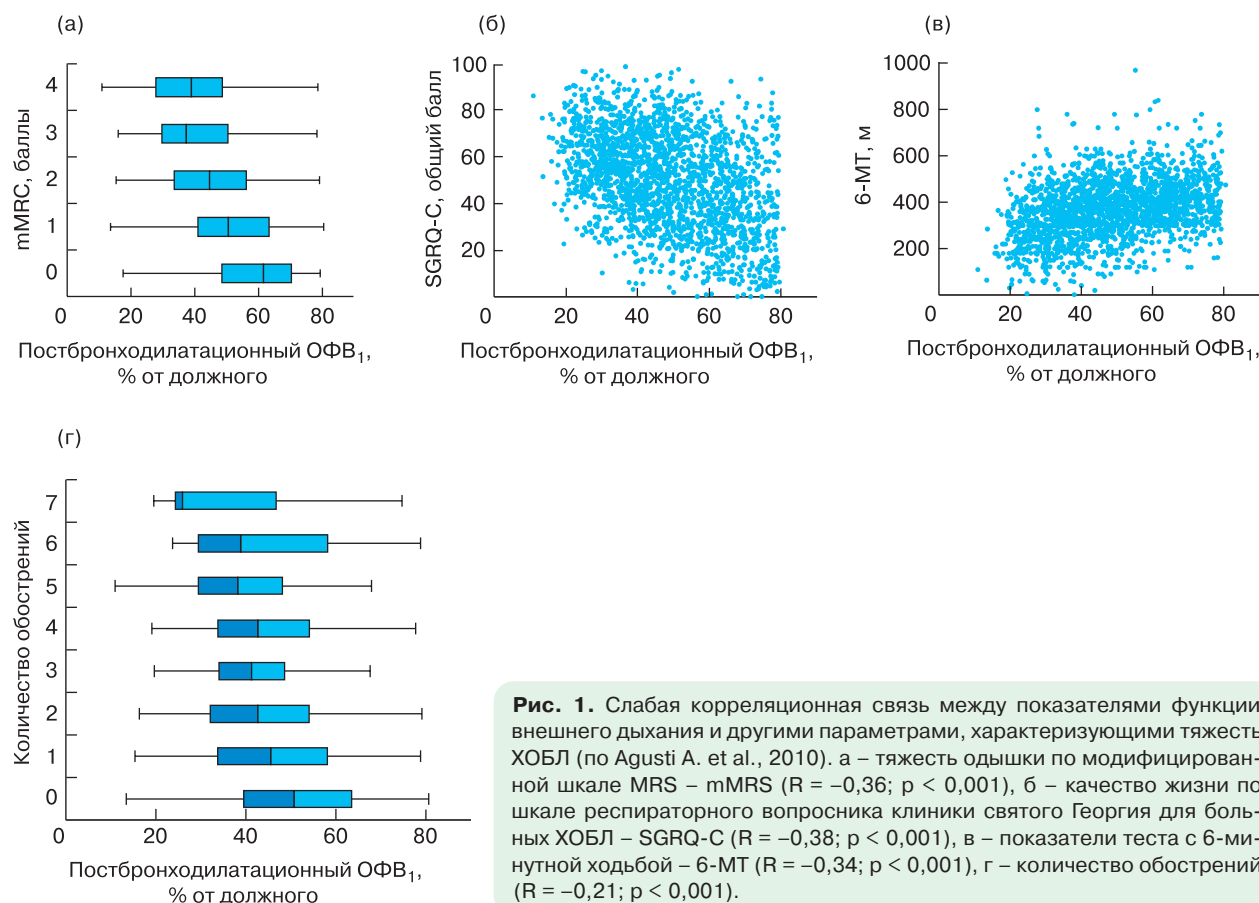
Вместе с тем клинические проявления ХОБЛ (кашель с мокротой, одышка, ограничение физической активности) не всегда коррелируют со степенью тяжести вентиляционных нарушений, определяемой по $ОФВ_1$. Это приводит к тому, что появление кашля с мокротой при сохранении нормальных функциональных показателей не расценивается как серьезный признак болезни. Недооцениваются и морфофункциональные изменения в легких, выявляемые клинически при грамотной аускультации легких: ослабленное везикулярное дыхание, появление жесткого дыхания, незвучных разнокалиберных влажных хрипов, низко- и высокотоновых сухих хрипов. При использовании современных методов исследования с высокими разрешающими возможностями (мультиспиральная компьютерная томография, компьютерная томография высокого разрешения) указанные морфологические изменения регистрируются раньше, чем функциональные нарушения, и могут выявляться при нормальных значениях $ОФВ_1$. Несоответствие между клиническими и функциональными параметрами заболевания является довольно индивидуальным фактором, характеризующим особенности течения ХОБЛ у конкретного пациента. Такие особенности течения ХОБЛ были отмечены уже давно в процессе накопления клинического опыта по диагностике и лечению данного заболевания и нашли свое отражение в концепции о фенотипах болезни.

Фенотип – это один или комбинация нескольких индивидуальных признаков, характерных для определенной группы пациентов и позволяющих описывать особенности течения и прогнозы болезни.

Первыми были выделены два наиболее ярких варианта течения (фенотипа) ХОБЛ.

Эмфизематозный фенотип ХОБЛ (“розовые пыхтельщики”). Для таких больных характерны розовые кожные покровы, потеря массы тела (пульмогенная кахексия) и своеобразный фенотипический признак – пыхтение, усиливающееся при физической нагрузке. Пыхтение способ-

Алексей Романович Татарский – профессор кафедры госпитальной терапии Педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.



ствует созданию положительного давления в конце выдоха, препятствующего раннему экспираторному коллапсу мелких бронхов у больных с панацинарной эмфиземой легких (потеря эластического каркаса легких). У этой категории больных роль инфекции в обострении заболевания менее значима, чем у пациентов с бронхитическим фенотипом.

Бронхитический фенотип ХОБЛ (“синие с одышкой”, или “синие отечники”). Больные являются гиперстениками, у них отмечается постоянный кашель с трудноотделяемой мокротой, дистанционные разнокалиберные сухие хрипы, телеангиэктазии на коже, полицитемия (бордово-синюшные кожные покровы, “кроличьи глаза”), высокий уровень эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, высокий гематокрит в периферической крови, отечный синдром, ассоциированный с гипоксемией, субкомпенсированный или декомпенсированный респираторный ацидоз. Отечный синдром у этой категории больных часто принимается за признак правожелудочковой недостаточности, однако он связан не со снижением сердечного и ударного индексов правого желудочка, а с развитием ренальной дисфункции в условиях респираторного ацидоза.

Определение фенотипа ХОБЛ позволяет прогнозировать особенности клинического течения ХОБЛ и характер проводимой терапии. У “синих отечников” наряду с мощной бронходилатирующей и сбалансированной кислород-

ной терапией необходимо раннее проведение вентиляции легких (неинвазивной вентиляции легких в режимах CPAP, автоCPAP или BiPAP, а в крайне тяжелых случаях – принудительной вентиляции легких). Именно у этой категории больных основной причиной обострения является нарушение дренажной функции бронхов и инфекция.

Необходимость повышения эффективности лечения ХОБЛ послужила толчком к дальнейшему изучению гетерогенности ХОБЛ и ее фенотипов. Был проведен ряд исследований, целью которых являлось выделение других фенотипов ХОБЛ, кроме описанных выше. В частности, в **исследовании ECLIPSE** изучали корреляцию между степенью нарушения легочной функции и частотой обострений ХОБЛ, выраженностью одышки, общей работоспособностью по результатам теста с 6-минутной ходьбой, качеством жизни. Так, на рис. 1 видно, что у части больных с достаточно сохраненной легочной функцией ($ОФВ_1 \geq 50\%$ от должного) могут быть серьезные изменения других параметров, характеризующих тяжесть болезни: частые обострения (2 в год и более), низкая работоспособность, выраженность одышки, низкое качество жизни.

Приведенные данные подтверждают, что степень тяжести вентиляционных нарушений не может быть единственным критерием для начала активной терапии ХОБЛ, который положен в основу существующего лечения ХОБЛ стабильного течения в соответствии со стадией заболевания.

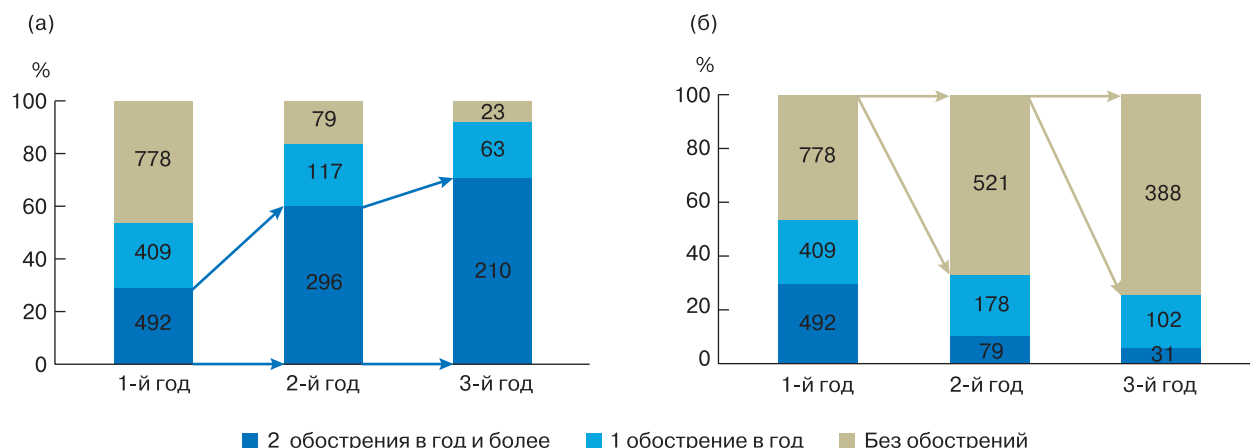


Рис. 2. Стабильность фенотипов ХОБЛ с частыми (а) и нечастыми (б) обострениями независимо от тяжести заболевания (по Hurst J.R. et al., 2010).

В свою очередь, это заставляет использовать при оценке ХОБЛ интегральный подход, включающий не только исследование параметров внешнего дыхания, но и другие показатели, характеризующие течение болезни (число обострений, степень выраженности одышки, оценку общей работоспособности и качества жизни, связанного со здоровьем).

Обострения являются ключевым фактором течения ХОБЛ; они связаны с тяжестью болезни и степенью нарушения вентиляционных показателей (определяемой по ОФВ₁).

В исследовании ECLIPSE была поставлена задача определить, насколько стабилен **фенотип, проявляющийся частыми обострениями**. Для выявления стабильности фенотипического критерия частоты обострений у больных анализировали число обострений за год до включения в исследование и в последующие 3 года. При анализе результатов стало ясно, что частые обострения (вне зависимости от вентиляционных нарушений) представляют стабильный фенотип ХОБЛ независимо от тяжести заболевания, оцениваемой по общепринятым критериям. На рис. 2а видно, что у большинства больных, у которых до включения в исследование было зарегистрировано 2 обострения в год и более, эта частота обострений стабильно сохранялась и в последующие годы наблюдения. Так, из 492 больных, у которых в 1-й год регистрировалось 2 обострения и более, у 296 человек в последующий год также регистрировалось 2 обострения болезни и более. У большинства из этих 296 человек и на 3-й год исследования наблюдалось не менее 2 обострений. Это позволило сделать вывод о том, что существует стабильный фенотип ХОБЛ, характеризующийся частыми обострениями.

Наряду с этим исследование ECLIPSE показало, что существует также **фенотип ХОБЛ, не проявляющийся частыми обострениями**, вне зависимости от тяжести заболевания: у большинства больных, не имевших обострений ХОБЛ в 1-й год исследования, обострения не регистрировались и в последующие 2 года наблюдения (рис. 2б).

Таким образом, благодаря проведенному исследованию стало понятно, что существует категория больных с

фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями вне зависимости от степени нарушения легочной вентиляции, у которых с высокой вероятностью в довольно короткие сроки произойдет ограничение физической активности и наступит инвалидность; у таких больных имеется высокий риск летального исхода от ХОБЛ. У пациентов с фенотипом ХОБЛ, проявляющимся частыми обострениями, можно прогнозировать увеличение частоты обострений, нарастание их тяжести и повышение скорости прогрессирования ХОБЛ. Это указывает на необходимость сконцентрировать внимание врачей общей практики и специалистов-пульмонологов на данной категории больных и начинать интенсивное лечение в более ранние сроки вне зависимости от исходных вентиляционных нарушений.

Ведущее влияние обострений на течение ХОБЛ было отражено в отчете симпозиума по пересмотру GOLD, который состоялся в ноябре 2011 г. в Шанхае. В предложенной на симпозиуме классификации тяжести ХОБЛ учитывается не только степень обструкции дыхательных путей, но и выраженность клинических симптомов (сумма баллов по САТ-тесту, тяжесть одышки по модифицированной шкале MRC), а также частота обострений. Частые обострения (2 за год и более) свидетельствуют о высоком риске прогрессирования заболевания и указывают на необходимость назначения препаратов, замедляющих это прогрессирование (таких как ингаляционные глюкокортикостероиды), независимо от тяжести бронхиальной обструкции.

Хотя ОФВ₁ является фундаментальным критерием в постановке диагноза и важным критерием оценки тяжести ХОБЛ, часто он слабо коррелирует с другими характеристиками болезни: качеством жизни пациентов, выраженностью одышки и т.п. Его использование в качестве единственного критерия тяжести болезни приводит к ошибкам в построении программы лечения больных и прогнозе течения заболевания. Внедрение в клиническую практику интегральной оценки этого заболевания и подбора индивидуальной терапии для каждого пациента будет способствовать повышению эффективности лечения ХОБЛ.

Обоснование терапии фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями

В комплексную терапию фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями следует включать лекарственные препараты, способные эффективно влиять на эту характеристику, вне зависимости от степени нарушения функции внешнего дыхания. С целью определения таких препаратов был проведен целый ряд клинических исследований.

Анализ и оценка эффективности комбинированного препарата салметерол/флутиказона пропионат (Серетид) в дозе 50/500 мкг 2 раза в сутки с использованием ингалятора Мультидиск®, проведенные в исследованиях TORCH и INSPIRE и др., показали, что этот препарат существенно модифицирует течение болезни, в том числе снижает частоту обострений.

В 3-летнем исследовании TORCH Серетид статистически значимо (на 25%) снижал ежегодную частоту среднетяжелых/тяжелых обострений у больных ХОБЛ (ОФВ₁ <60% от должного) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и статистически значимо (на 17%) уменьшал годовую частоту обострений, требующих госпитализации ($p = 0,03$). Кроме того, длительное назначение Серетиды больным ХОБЛ (ОФВ₁ <60% от должного) позволяло снизить риск смерти на 17,5% по сравнению с плацебо ($p = 0,052$).

Заключение

Таким образом, в комплексную терапию ХОБЛ с фенотипом частых обострений (2 раза в год и более) вне зависимости от тяжести вентиляционных нарушений следует включать препараты, способные уменьшать число обострений. Одним из таких лекарственных препаратов является Серетид с доказанным влиянием на частоту обострений ХОБЛ.

Рекомендуемая литература

- Agusti A. et al. // Respir. Res. 2010. V. 11. P. 122.
 Calverley P.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 912.
 Calverley P.M. et al.; TORCH investigators // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 775.
 Celli B.R. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 1298.
 Hurst J.R. et al. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. P. 1128.
 Mahler D.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 1084.
 Summary Handout. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011 // <http://www.goldcopd.org/>
 Vestbo J. et al. // Thorax. 2005. V. 60. P. 301.
 Vestbo J. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 869.
 Wedzicha J.A. et al.; INSPIRE Investigators // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 177. P. 19. ●

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



Архитектоника коры мозга человека: МРТ-атлас.

Авторы И.Н. Боголепова, М.В. Кротенкова,
Л.И. Малофеева, Р.Н. Коновалов, П.А. Агапов

Атлас посвящен макроскопии мозга человека на МРТ-изображениях в сагиттальных, коронарных и аксиальных направлениях, содержит оригинальные рисунки и фотоснимки. 216 с., ил.

Для нейрорентгенологов, неврологов, нейрохирургов, нейроанатомов, нейрофизиологов и других специалистов, интересующихся проблемой прижизненной нейроанатомии мозга.



Руководство по экспериментальной хирургии.

Авторы Б.К. Шуркалин, В.А. Горский, А.П. Фаллер

Руководство включает в себя наиболее важные и необходимые разделы экспериментальной хирургии. Оно состоит из 8 глав. В первой главе излагаются основные сведения по сравнительной анатомии экспериментальных животных; во второй – общие принципы проведения экспериментов на животных; в третьей – общая хирургическая техника; в четвертой – основные операции на различных системах и органах, способы воспроизведения экспериментальных моделей важнейших заболеваний человека; пятая глава посвящена минимально инвазивной хирургии; шестая – основам трансплантации органов; седьмая – применению клеевых субстанций, а восьмая – физическим методам в экспериментальной хирургии. 176 с., ил.

Для студентов лечебного и медико-биологического факультетов, хирургов-экспериментаторов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru