

Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля

Б.А. Черняк, Ф.И. Петровский

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и характеризуется значительным социальным и экономическим ущербом [1–3]. Смертность от ХОБЛ постоянно увеличивается, в 2002 г. она составила более 2,7 млн. случаев (4,8% от общей смертности во всем мире) [2]. Предполагается, что к 2020 г. ХОБЛ займет третье место среди всех причин смерти, причем смертность достигнет 4,5 млн. случаев в год [3].

В рекомендациях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) подчеркивается, что легочные проявления ХОБЛ “ассоциированы с патологическим воспалительным ответом ткани легких”, и указывается на важное клиническое значение внегочных проявлений, связанных с системным воспалением [1]. Вместе с тем основу терапии ХОБЛ до настоящего времени составляют бронхолитические препараты, положительный клинический эффект которых обусловлен, главным образом, некоторым уменьшением бронхиальной обструкции и/или гиперинфляции легких и почти никак не связан с противовоспалительным действием [1]. Таким образом, хотя и подчеркивается приоритет воспаления в генезе ХОБЛ, противовоспалительная терапия рекомендуется лишь на поздних стадиях заболевания [1]. Настоящая статья представляет собой краткий обзор современных данных о локальном и системном воспалении при ХОБЛ, его последствиях и возможностях фармакологической коррекции.

Локальное воспаление

Воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ характеризуется увеличением количества нейтрофилов, макрофагов, CD8⁺-Т-лимфоцитов и эозинофилов в слизистой оболочке бронхов, их активацией и повышением уровня провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ) 8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), лейкотриен B₄, супероксидный анион-радикал [4, 5].

Борис Анатольевич Черняк – профессор, зав. кафедрой пульмонологии и аллергологии Иркутского института усовершенствования врачей.

Федор Игоревич Петровский – профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийского государственного медицинского института.

В отличие от конечных клеток-эффекторов – нейтрофилов и эозинофилов, чьи медиаторы и ферменты ответственны за повреждение слизистой оболочки бронхов и ткани легких, **CD8⁺-лимфоциты и CD68⁺-макрофаги** играют ключевую роль в инициации и поддержании воспаления [6]. Было показано, что выраженность инфильтрации слизистой оболочки бронхов CD8⁺-лимфоцитами и CD68⁺-макрофагами ассоциирована со степенью деструкции паренхимы легких, скоростью снижения функции легких и тяжестью ХОБЛ. Помимо синтеза медиаторов, способствующих миграции в зону воспаления полиморфноядерных клеток (лейкотриена B₄, ИЛ-8, ФНО- α , хемокинов), аккумулирующиеся в альвеолах и бронхиолах макрофаги продуцируют активные формы кислорода и металлопротеиназы (например, эластазу), т.е. непосредственно участвуют в процессах деструкции внеклеточного матрикса, приводя к повреждению паренхимы легких и развитию эмфиземы. Особенностью макрофагов является то, что эти клетки могут напрямую активироваться под действием табачного дыма, поэтому они рассматриваются в настоящее время как ключевые клетки воспаления при ХОБЛ. Также CD68⁺-макрофаги могут быть связующим звеном между локальным воспалением в легких и системными проявлениями ХОБЛ. Основным провоспалительным медиатором, синтезируемым этими клетками, является ФНО- α – цитокин, вовлеченный в системное воспаление, связанный с развитием тканевой гипоксии и мышечной слабости. Активированные цитотоксические CD8⁺-лимфоциты синтезируют ФНО- α , интерферон- γ , а также перфорины и гранзимы, обладающие прямым повреждающим действием на клетки [6]. Мигрирующие в зону воспаления нейтрофилы выделяют эластазу и продуцируют значительное количество активных форм кислорода.

Таким образом, высокая **протеазная активность и свободнорадикальное окисление** вызывают повреждение ткани легких. Эти процессы тесно связаны, поскольку дефицит антипротеазной активности может быть обусловлен способностью оксидантов инактивировать антипротеазы [6]. Большое влияние на протеазно-антипротеазный баланс и перекисное окисление липидов оказывают также бактериальные продукты. Так, *Streptococcus pneumoniae* активирует металлопротеиназы, а *Pseudomonas aeruginosa* активирует эластазу макрофагов, инактивирует ингибиторы протеаз и усиливает оксидативный метаболизм нейтрофилов [7, 8].

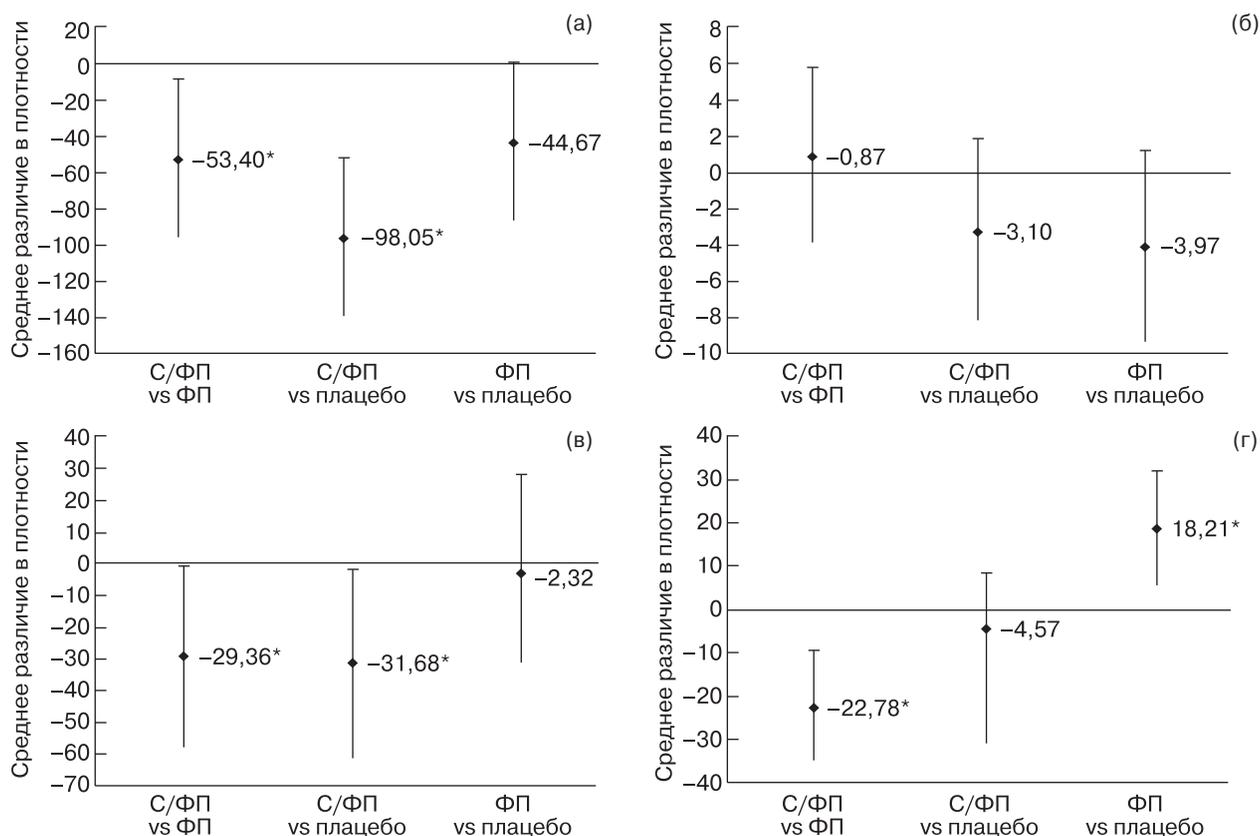


Рис. 1. Среднее различие в плотности клеток воспаления в слизистой оболочке бронхов (число клеток на 1 мм²) у больных ХОБЛ по окончании 3 мес терапии С/ФП, ФП или плацебо. а – CD8+Т-лимфоциты, б – эозинофилы, в – CD68+ макрофаги, г – нейтрофилы. Вертикальные линии – 95% доверительные интервалы; * – различия между группами достоверны.

Отдельные компоненты патофизиологии ХОБЛ замкнуты в “порочный круг”. Иницирующий фактор (в первую очередь, курение) вызывает повреждение ресничек эпителиальных клеток и нарушение клиренса дыхательных путей. Это приводит к задержке слизи, чему также способствует и ее избыточное образование у пациентов с ХОБЛ. Этот секрет представляет собой оптимальную среду для роста бактерий, которые выделяют цитотоксические вещества, повреждающие апикальную поверхность клеток эпителия и реснички. Табачный дым и бактериальные продукты активируют резидентные (клетки эпителия, макрофаги) и мигрирующие (нейтрофилы) клетки. Эти клетки выделяют повреждающие ткани факторы (протеазы, активные формы кислорода) и хемоаттрактанты, способствующие персистенции воспаления. Так формируется замкнутый круг, поддерживающий патологические процессы при ХОБЛ.

Местные противовоспалительные эффекты **ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)** при ХОБЛ были продемонстрированы в многочисленных исследованиях. Применение этих препаратов приводит к снижению содержания в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже CD8+Т-лимфоцитов, эозинофилов и провоспалительных медиаторов ИЛ-8 и ФНО- α , а также к повышению продукции секреторного ингибитора протеаз лейкоцитарного происхождения [5, 9]. Определенной противовоспалительной активностью могут обладать и **β_2 -агонисты длитель-**

ного действия (ДД). Так, салметерол активирует апоптоз нейтрофилов и снижает проницаемость сосудов [6].

Сочетанное применение ИГКС и β_2 -агонистов ДД сопровождается более выраженными противовоспалительными эффектами в сравнении с использованием этих препаратов по отдельности. Важным является влияние комбинированной терапии на ключевые клетки воспаления при ХОБЛ. В сравнении с монотерапией **флутиказона пропионатом (ФП)** в дозе 500 мкг дважды в день применение в течение 3 мес **салметерола/флутиказона пропионата (С/ФП)** в дозе 50/500 мкг дважды в день значительно эффективнее снижало плотность CD8+Т-лимфоцитов, CD68+ макрофагов и нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов (рис. 1) [6]. В этом исследовании, как и в нескольких проведенных ранее, было установлено, что монотерапия ИГКС не влияет на макрофаги и способна повышать количество нейтрофилов в слизистой оболочке (вероятно, за счет угнетения их апоптоза). Таким образом, только совместное применение β_2 -агонистов ДД и ИГКС может оказывать воздействие на основные морфологические элементы локального воспаления при ХОБЛ.

Системное воспаление

В настоящее время общепризнано, что ХОБЛ ассоциирована с системным воспалением, которое во многом определяет внелегочные проявления заболевания, включая

сердечно-сосудистую патологию, мышечную слабость, потерю веса, низкое качество жизни [4, 10, 11, 12]. Метаанализ результатов исследований в этой области свидетельствует, что при стабильном течении ХОБЛ повышается количество лейкоцитов (в том числе в активированном состоянии), а также сывороточные концентрации белков острой фазы, ИЛ-6, ФНО- α [10]. Предполагается, что системное воспаление представляет собой следствие локальных процессов в легких. Это подтверждается тем, что уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 при обострениях коррелируют с отдельными маркерами воспаления дыхательных путей [4, 9, 10]. Однако существуют и другие наблюдения, позволяющие сделать вывод о том, что системное воспаление имеет иное происхождение [11, 13].

В многочисленных исследованиях было показано, что обострения ХОБЛ сопровождаются активацией локального воспаления в легочной ткани [10]. Вместе с тем увеличение концентраций в периферической крови СРБ, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , лептина, эндотелина-1, эозинофильного катионного белка, миелопероксидазы, фибриногена свидетельствует о том, что обострения связаны с системной воспалительной реакцией [10, 14]. Некоторые из этих факторов не просто являются “маркерами”, но играют большую роль в патогенезе внелегочных проявлений ХОБЛ.

Сывороточный уровень **С-реактивного белка** – один из наиболее достоверных независимых предикторов сердечно-сосудистой смерти, а сам белок непосредственно вовлечен в атерогенез и развитие эндотелиальной дисфункции [10, 15]. Его негативные эффекты проявляются угнетением транскрипции эндотелиальной NO-синтазы и дестабилизацией мРНК этого фермента, что приводит к снижению базального и стимулированного синтеза окиси азота эндотелием [10]. Кроме того, СРБ стимулирует продукцию эндотелина-1, ИЛ-6, экспрессию молекул адгезии [9, 10]. Среди атерогенных эффектов СРБ – стимуляция апоптоза клеток эндотелия, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, а также выработки ими активных форм кислорода и экспрессии рецепторов к ангиотензину [10].

Лептин стимулирует хемотаксис нейтрофилов и макрофагов, повышает функциональную активность этих клеток (оксидативные механизмы, фагоцитоз) и секрецию ими цитокинов [10]. Кроме того, лептин активирует пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку в Th₁-клетки. Этот медиатор, синтезируемый клетками белой жировой ткани, участвует в оксидации липопротеинов плазмы, способствует агрегации тромбоцитов, гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.

Связь обострений ХОБЛ и активности системного воспаления носит двусторонний характер: при обострениях ХОБЛ, как уже говорилось, значительно повышаются сывороточные уровни СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α ; вместе с тем высокая сывороточная концентрация фибриногена или ИЛ-6 является предиктором развития обострения [4, 10, 14].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что среди больных ХОБЛ ишемическая болезнь сердца или

инсульт становится основной причиной смерти в 50% случаев, а рак легких или дыхательная недостаточность – только в 20% [16]. Поэтому снижение активности системного воспаления и уровня его маркеров (в первую очередь СРБ и ИЛ-6, непосредственно участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний) должно рассматриваться как важнейшая цель фармакотерапии ХОБЛ [10, 16].

Было показано, что при легком и среднетяжелом течении ХОБЛ **флутиказона пропионат** в дозе 500 мкг дважды в день так же эффективно снижает активность системного воспаления, как и преднизон в дозе 30 мг/сут [17]. Применение ФП в течение 2 нед двойного слепого периода уменьшало уровни СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови на 50 и 26%. По завершении этого этапа исследования все больные в течение 16 нед получали ФП в дозах 1000 и 2000 мкг/сут (по 8 нед), при этом динамика концентрации СРБ свидетельствовала о дальнейшем угнетении системного воспаления (рис. 2). Регрессионный анализ позволил установить, что влияние ФП на уровень СРБ, по всей вероятности, носит непрямой характер и опосредовано снижением синтеза ИЛ-6 (этот цитокин играет основную роль в регуляции продукции печенью белков острой фазы), тогда как снижение уровня СРБ при применении преднизона не зависело от ИЛ-6. При ХОБЛ источником ИЛ-6 могут быть многие клетки, включая Т-лимфоциты, макрофаги, В-лимфоциты, клетки эпителия дыхательных путей и т.д. [9, 17]. Данное исследование не является единственным, в котором было показано влияние ИГКС на синтез ИЛ-6 [18].

Необходимо отметить, что существующие данные о действии комбинированной терапии или монотерапии ИГКС на системное воспаление при ХОБЛ противоречивы. В недавно проведенном исследовании не было показано влияния 4-недельной терапии ФП (500 мкг дважды в день) и С/ФП (50/500 мкг дважды в день) на сывороточные концентрации СРБ и ИЛ-6 у пациентов со среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ [13]. Косвенным подтверждением незначительного эффекта этой терапии на системное воспаление является и отсутствие положительной динамики по домену “активность” респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) [13]. Однако эти результаты выглядят не очень убедительно из-за методологических недостатков, основные из которых – отсутствие сравнения с системными глюкокортикостероидами и незначительная продолжительность терапии. Вполне вероятно, что при среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ применение системных глюкокортикостероидов в течение 4 нед также не привело бы к существенным изменениям активности системного воспаления. Кроме того, положительное и равнозначное влияние терапии ИГКС в течение 6 мес на домены “активность” и “симптомы” вопросника SGRQ убедительно показано в нескольких работах [19, 20]. Дополнительно в этом исследовании было показано, что комбинированная терапия и монотерапия ФП сопровождаются значительным снижением уровня сурфактантного белка D, который является маркером повреждения ткани легких [13].

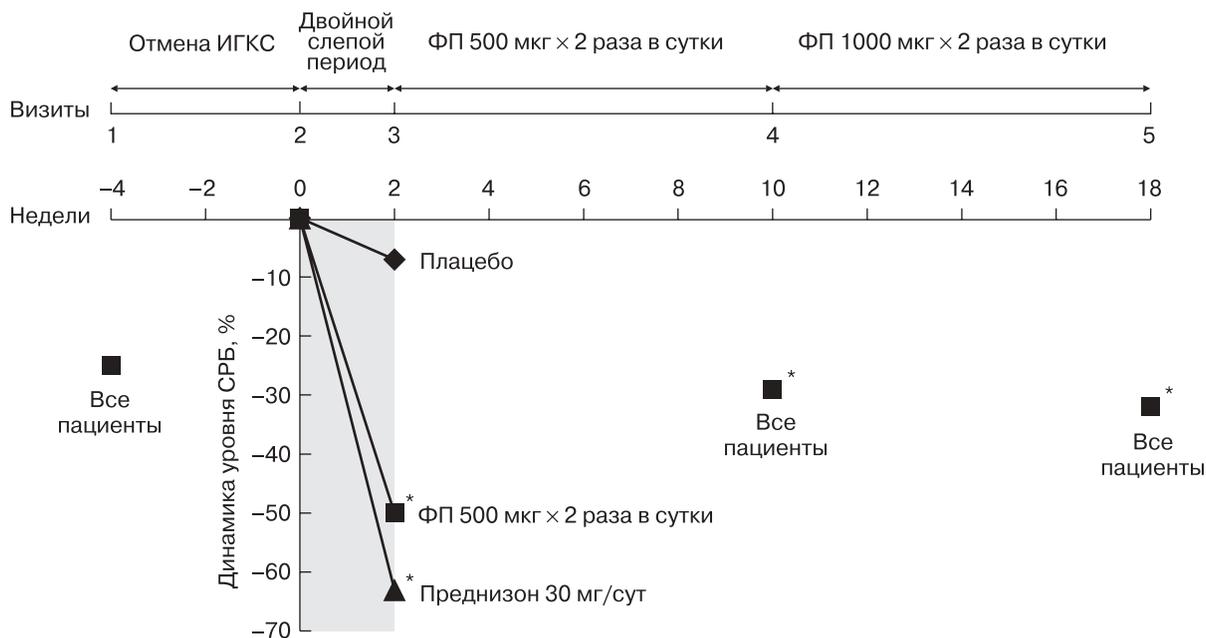


Рис. 2. Динамика уровня С-реактивного белка при применении преднизона и флутиказона пропионата. На визите 1 ИГКС были отменены на 4 нед. После визита 2 в течение 2 нед больные получали плацебо, ФП или преднизон, а затем все больные использовали ФП в увеличивающейся дозе. * – динамика достоверна в сравнении с данными на визите 2; $p < 0,05$.

Таким образом, можно сделать предположение, что синтез ИЛ-6, стимулирующего образование в печени СРБ, при ХОБЛ может быть независимым от воспаления в легочной ткани (иметь другие источники) или быть малочувствительным к действию ИГКС. С одной стороны это свидетельствует о необходимости поиска новых препаратов, обладающих системной противовоспалительной активностью, а с другой – о том, что терапия ХОБЛ существующими ингаляционными препаратами должна быть максимально интенсивной.

Высокий сывороточный уровень СРБ является фактором риска развития атеросклероза и **сердечно-сосудистых заболеваний**. Предполагается, что способность глюкокортикостероидов снижать риск рестеноза коронарных сосудов на 70% связана с влиянием этих препаратов на СРБ [21]. В когортных исследованиях была доказана связь между активностью системного воспаления и смертностью от разных причин при ХОБЛ. При легкой и среднетяжелой ХОБЛ уровень СРБ связан со смертностью от любых причин, сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от опухолей [22]. Схожие данные были получены Dahl et al.: высокая сывороточная концентрация СРБ определяет больший риск госпитализации и смерти [15].

В исследовании TORCH было показано, что комбинированная терапия С/ФП в течение 3 лет сопровождается значительным снижением смертности от любых причин в группе больных с исходным значением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $< 60\%$ от должного [23]. Смертность в зависимости от причины была разделена на пять основных классов: “легочная” (35%), “сердечно-сосудистая” (27%), “онкологическая” (21%), “другая” (10%) и “по неизвестным причинам” (7%). Преимущества С/ФП перед плацебо определялись меньшим количеством

смертей, отнесенных к категориям “сердечно-сосудистая”, “легочная” и “другая”. Такое преимущество может быть объяснено только влиянием терапии С/ФП как на локальное, так и на системное воспаление. Результаты когортных исследований подтверждают эти данные: в нескольких работах было продемонстрировано, что применение ИГКС сопровождается меньшим риском смерти [16].

Помимо того что системное воспаление при ХОБЛ связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, оно во многом определяет развитие мышечной слабости, потерю веса, остеопороз и т.д. [4, 10, 12]. Во многих исследованиях было обнаружено, что комбинированная терапия ХОБЛ (равно как и монотерапия ИГКС) сопровождается значительным повышением переносимости физической нагрузки и улучшением домена “активность” вопросника SGRQ [19]. Улучшение физической активности может быть лишь отчасти связано с облегчением респираторной симптоматики, так как домены “симптомы” и “активность” отражают разные составляющие самочувствия. У больных ХОБЛ значения доменов “симптомы” и “активность” коррелируют с относительным содержанием макрофагов в индуцированной мокроте и не зависят от $ОФВ_1$ и статуса курения. Уровень этих клеток в значительной мере определяет вариации домена “активность”, чем домена “симптомы” [24]. Макрофаги могут быть морфологическим связующим звеном между локальным и системным воспалением и служат основным источником ФНО- α , вызывающего развитие мышечной слабости при ХОБЛ.

Убедительным доказательством влияния комбинации ИГКС и β_2 -агонистов ДД на системное воспаление является ее высокая эффективность в отношении **предотвращения**

обострений ХОБЛ [23]. Как известно, обострения сопровождаются активацией системного воспаления, при этом уровень сывороточного СРБ служит надежным лабораторным маркером, отражающим его выраженность. Следовательно, чем лучше терапия предотвращает обострения ХОБЛ, тем больше ее системная противовоспалительная активность. В исследовании TORCH количество среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ при применении С/ФП было меньше на 25% по сравнению с плацебо, на 12% – с салметеролом и на 9% – с ФП [23]. Положительное действие монотерапии ИГКС и комбинации С/ФП на частоту обострений при ХОБЛ было показано и в других работах [25].

Исследования, раскрывающие значение системного воспаления при ХОБЛ, стимулируют поиск новых средств, способных повлиять на исходы этого заболевания. Независимо от гиполипидемического эффекта **статины** приводят к снижению сывороточного уровня СРБ, что сопровождается снижением риска повторного инфаркта миокарда и коронарной смерти [26]. Это дало исследователям повод изучить воздействие правастатина на системное воспаление и физическую работоспособность при ХОБЛ. Применение этого препарата приводило к уменьшению уровня СРБ у 79% пациентов и сопровождалось значительным улучшением переносимости физической нагрузки [27]. Дополнительно выявлена значимая корреляция не только между снижением СРБ и увеличением толерантности к нагрузке, но и между абсолютными значениями этих показателей, включая исходные [27]. Это исследование расширяет представления о возможности воздействовать на системное воспаление при ХОБЛ и еще раз демонстрирует взаимосвязь системного воспаления и физической работоспособности при ХОБЛ.

Заключение

Основу терапии ХОБЛ составляют несколько классов лекарственных средств: β_2 -агонисты быстрого действия, антихолинергические препараты (включая средства длительного действия), β_2 -агонисты ДД, глюкокортикостероиды (ингаляционные и системные). Для эффективного лечения ХОБЛ необходимо, чтобы применяемые препараты действовали на максимально возможное число клинических проявлений и патофизиологических компонентов заболевания. Больше всего этому требованию соответствуют комбинации ИГКС и β_2 -агонистов ДД, а наиболее изученным при ХОБЛ препаратом является С/ФП. Благодаря широкому спектру противовоспалительных эффектов ФП, а также бронходилатационным и другим (улучшение мукоцилиарного клиренса, протективное действие в отношении микробных факторов агрессии, снижение активности нейтрофилов и т.д.) эффектам салметерола это лекарственное средство оказывает влияние почти на все звенья патогенеза ХОБЛ. В исследовании TORCH было показано, что применение С/ФП у пациентов с ОФВ₁ <60% от должного сопровождается улучшением функции легких, качества жизни, а также снижением частоты обострений и смер-

ности, т.е. оказывает влияние как на локальное, так и на системное воспаление [23].

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что хроническое воспаление (как локальное, так и системное) определяет проявления ХОБЛ любой степени тяжести, включая прогрессирующее снижение функции легких и переносимости физической нагрузки, низкое качество жизни и значительную смертность. Несмотря на это существующие руководства по-прежнему рекомендуют применение ИГКС в сочетании с бронхолитиками длительного действия только при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ и повторных обострениях в анамнезе [1]. Результаты исследования TORCH и ряда других дают основания предполагать, что уже в самое ближайшее время показания для использования комбинированных препаратов будут дополнены среднетяжелым течением ХОБЛ. Тяжесть проявлений этого заболевания со временем прогрессирует. Именно поэтому очень важно как можно раньше выбрать тот терапевтический подход, который позволит обеспечить максимально возможный клинический эффект – как немедленный, так и отдаленный. Очевидно, что это будет возможным только в случае комплексного воздействия как на локальное, так и на системное воспаление при ХОБЛ.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Report 2007 // www.goldcopd.com
2. The World Health Report 2004. World Health Organization // <http://www.who.int/whr/2004/en/>
3. Murray C.J., Lopez A.D. // Lancet. 1997. V. 349. P. 1498.
4. Oudijk E.D. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 5s.
5. Perng D. et al. // Lung. 2006. V. 184. P. 217.
6. Bourbeau J. et al. // Thorax. 2007. V. 62. P. 938.
7. Abusriwil H., Stockley R.A. // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2007. V. 4. P. 611.
8. Sethi S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 991.
9. Hurst J.R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 71.
10. Wouters E.F.M. et al. // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2007. V. 4. P. 626.
11. Agustí A. // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2007. V. 4. P. 522.
12. Wouters E.F.M. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 127.
13. Sin D.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Article in Press. doi:10.1164/rccm.200709-1356OC.
14. Groenewegen K.H. et al. // Chest. 2008. V. 133. P. 350.
15. Dahl M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 175. P. 250.
16. Man S.F.P., Sin D.D. // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2005. V. 2. P. 78.
17. Sin D.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 760.
18. Patel I.S. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 94.
19. van der Valk P. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 1358.
20. Чучалин А.Г. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006. № 2. С. 48.
21. Versaci F. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. 2002. V. 40. P. 1935.
22. Man S.F.P. et al. // Thorax. 2006. V. 61. P. 849.
23. Calverley P.M.A. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 775.
24. Snoeck-Stroband J.B. et al. // Respir. Res. 2006. V. 7. P. 140.
25. Wouters E.F.M. et al. // Thorax. 2005. V. 60. P. 480.
26. Ridker P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 20.
27. Lee T. et al. // Amer. J. Cardiology. 2008. V. 101. P. 530. ●

Данная статья опубликована при поддержке компании GlaxoSmithKline