



# Хроническая обструктивная болезнь легких: портрет в деталях

Обсудив наиболее спорные вопросы ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и проанализировав фенотипические особенности течения заболевания, эксперты сошлись во мнении, что применение комбинаций ингаляционного глюкокортикостероида и бета-2-агониста длительного действия в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля способствует снижению обострений и риска летального исхода.



Профессор, д.м.н.  
О.Н. Титова

По словам директора Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПГМУ) им. акад. И.П. Павлова, главного пульмонолога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, д.м.н., профессора Ольги Николаевны ТИТОВОЙ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из наиболее значимых и распространенных па-

## Актуальные вопросы лечения тяжелой хронической обструктивной болезни легких (к пятилетию региональной программы Санкт-Петербурга)

тологий респираторной системы. Согласно результатам эпидемиологического исследования GARD (Global Alliance against Respiratory Diseases, Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями), у пациентов, имевших респираторные симптомы или факторы риска, спирометрические критерии ХОБЛ выявлены в 21,8% случаев. В пересчете на общую популяцию предполагаемая доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составляет 15,3% населения России<sup>1</sup>.

Кроме того, ХОБЛ наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями является одной из основных причин смерти в РФ. Заболеваемость ХОБЛ в России неуклонно растет. За последнее десятилетие (2007–2017 гг.) прирост составил 16,5%. Опубликованные статис-

тические данные также свидетельствуют о низком уровне диагностики ХОБЛ. В частности, в России он составляет 20,5%<sup>1</sup>. По оценочным критериям, в США и Европе недиагностированными остаются 17–78% пациентов, в Великобритании – 40%, Латинской Америке – 88,7%<sup>2,3</sup>.

В российской популяции больных ХОБЛ преобладают пациенты с тяжелым (42,37%) и крайне тяжелым (17,54%) течением заболевания. Среднетяжелая форма регистрируется в 31% случаев, легкая – в 4,78%<sup>4</sup>.

Одной из задач Городского пульмонологического центра, открытого в Санкт-Петербурге в 2013 г. при Введенской больнице, является лечение, диагностика и диспансерное наблюдение пациентов с тяжелой, крайне тяжелой бронхолегочной патологией, осложненной хронической дыхательной недостаточностью вто-

<sup>1</sup> Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.

<sup>2</sup> Similowski T., Boucot I., Piperno D., Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease in France: the patients' perspective. Results of an international survey (Confronting COPD) // Presse Med. 2003. Vol. 32. № 30. P. 1403–1409.

<sup>3</sup> Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1875–1881.

<sup>4</sup> Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. 2016. № 4. С. 76–84.



## XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

рой-третьей степени. В структуре больных с хронической дыхательной недостаточностью третьей степени на долю пациентов с тяжелой формой ХОБЛ приходится 62%, интерстициальным заболеванием легких – 11%, бронхиальной астмой (БА) – 17%.

Согласно классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по диагностике и лечению), в группу D входят больные ХОБЛ с выраженными симптомами, частыми обострениями, выраженной бронхиальной обструкцией<sup>5</sup>. В Городском пульмонологическом центре наблюдаются пациенты группы D с различными фенотипами ХОБЛ. По данным, представленным профессором О.Н. Титовой, эмфизематозный фенотип отмечается у 5% больных, бронхитический – у 29%, смешанный – у 48%. Фенотип ХОБЛ с обратимой бронхиальной обструкцией, сочетанием БА и ХОБЛ, встречается в 18% случаев. Большинство пациентов с тяжелой формой ХОБЛ имеют сопутствующие заболевания, среди которых преобладает артериальная гипертензия разных видов, стадий и риска (62%). Второе место занимают ишемическая болезнь сердца (41%) и хроническая сердечная недостаточность (29%). Сахарный диабет встречается у 18% больных ХОБЛ.

У пациентов с тяжелой формой ХОБЛ используют комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами

(ИГКС) и длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), а также тройную терапию с включением еще одного бронходилататора – М-холинолитика длительного действия. Вместе с тем длительное применение ИГКС у пожилых пациентов приводит к развитию осложнений, таких как осиплость голоса, оральные кандидоз, гематома на коже, пневмония, остеопороз, катаракта. Пневмония, особенно во время эпидемии гриппа, значительно повышает риск смерти больных ХОБЛ.

В международных рекомендациях по лечению ХОБЛ приведен алгоритм ведения больных с тяжелой ХОБЛ (группа D). В качестве стартовой терапии рекомендованы двойная бронходилатация комбинацией ДДБА и длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП)<sup>5</sup>.

Одним из основных звеньев патогенеза ХОБЛ является хронический воспалительный процесс. Наиболее доступными в настоящее время противовоспалительными средствами для лечения ХОБЛ в реальной клинической практике остаются ИГКС. По разным данным, ИГКС эффективны у 1/3 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, особенно у больных с высоким уровнем эозинофилов в крови<sup>6</sup>.

Сегодня больные ХОБЛ применяют бронходилатирующий препарат, в состав которого входят беклометазон дипропионат и формотерол (Фостер). Экстремелкодисперсная

форма ингаляционного препарата Фостер обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от наличия и выраженности бронхиальной обструкции<sup>7</sup>.

Данные клинических исследований подтверждают выраженную противовоспалительную эффективность препарата Фостер при ХОБЛ. На фоне применения препарата у больных ХОБЛ снижается риск развития осложнений, в частности пневмонии. Доказано преимущество Фостера перед комбинацией будесонида и формотерола и монотерапией формотеролом в увеличении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Кроме того, Фостер способствует повышению толерантности к физической нагрузке при выполнении теста с шестиминутной ходьбой. Экстремелкодисперсная комбинация (Фостер) в отличие от неэкстремелкодисперсных комбинаций в большей степени оказывает влияние на малые дыхательные пути<sup>8,9</sup>.

Согласно результатам исследования FUTURE, изменения показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на фоне приема препарата Фостер более значительные, чем при использовании высоких доз комбинированного препарата – салметерола и флутиказона пропионата<sup>10</sup>.

В заключение профессор О.Н. Титова подчеркнула, что уровень смертности пациентов с ХОБЛ в Санкт-Петербурге в 2,5 раза

<sup>5</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.

<sup>6</sup> Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* 2015. Vol. 3. № 6. P. 435–442.

<sup>7</sup> De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 137–148.

<sup>8</sup> Scichilone N., Battaglia S., Sorino C. et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 7. P. 897–902.

<sup>9</sup> Tzani P., Crisafulli E., Nicolini G. et al. Effects of beclomethasone/formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. Vol. 6. P. 503–509.

<sup>10</sup> Singh D., Nicolini G., Bindi E. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD // *BMC Pulm. Med.* 2014. Vol. 14. ID43.

Пульмонология



ниже, чем в среднем по России, и сохраняется на относительно стабильном уровне. Тем не менее ХОБЛ остается актуальной и пока нерешенной проблемой здравоохранения. Центральное звено в терапии ХОБЛ – бронхолитики длительного действия. Пациентам с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями неинфек-

ционного характера целесообразно назначать экстремалкодисперсный препарат Фостер. Он оказывает выраженное противовоспалительное действие, сопряженное с активацией репаративных процессов в легких, восстановлением иммунобарьерной целостности и функциональной полноценности бронхоальвеолярного эпителия.

Внедрение программы респираторной поддержки больным ХОБЛ, осложненной хронической дыхательной недостаточностью второй-третьей степени, с применением длительной кислородотерапии и реабилитационного лечения, позволит повысить качество жизни, увеличить физическую активность и выживаемость.



Д.м.н. Н.А. Кузубова

Как отметила д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова, руководитель Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Введенская больница» Наталья Анатольевна КУЗУБОВА, определение понятия ХОБЛ сформулировано относительно недавно. В 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения, Национальным институтом здоровья и Национальным институтом сердца, легких и крови США была разработана классификация GOLD с целью улучшения диагностики и лечения ХОБЛ. С момента первого издания в начале 2000-х гг. рекомендации неоднократно пересматривались. Уже в 2003 г. в доку-

### Патофизиологические механизмы формирования ХОБЛ

менте подчеркивалось, что в основе формирования вентиляционных нарушений и ограничения воздушного потока при ХОБЛ лежит воспаление. Сегодня известно, что в развитии воспалительного ответа участвуют не только иммунные механизмы, но и нервная система. Нейрогенные механизмы формируют нейрогенный характер воспаления, который вносит весомый вклад в развитие воспалительного процесса в любом органе, в том числе респираторной системе. Основные структуры нейрогенных механизмов – нейромедиаторы, рецепторы, автономная нервная регуляция.

В зависимости от тяжести воспалительного процесса концентрация нейтрофилов в дыхательных путях увеличивается. Содержание нейтрофилов в мокроте пациентов с ХОБЛ ассоциировано с быстрым снижением ОФВ<sub>1</sub>.

В настоящее время продолжается поиск лекарственных препаратов, влияющих на воспаление при ХОБЛ. Известно, что ИГКС оказывают противовоспалительное действие и характеризуются как внегеномными, так и геномными эффектами. Среди внегеномных эффектов выделяют снижение миграции лейкоцитов<sup>11</sup>.

ИГКС, используемые у больных ХОБЛ, способствуют уменьшению активности и концентрации нейтрофилов в дыхательных путях. Например, снижение концентрации нейтрофилов в дыхательных путях при ХОБЛ отмечается на фоне применения будесонида<sup>12,13</sup>.

В развитии воспаления при ХОБЛ определенную роль играет эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие. Лейкоциты из кровотока попадают в легочную ткань через эндотелий сосудов. Нарушается регуляция циркуляции лейкоцитов, возникает эндотелиальная дисфункция. Именно она запускает все патологические процессы. На фоне применения ИГКС уменьшается дисфункция эндотелия, происходит торможение трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, снижается воспаление в легочной ткани. Негеномные эффекты ГКС реализуются через ряд нейрогенных механизмов. Один из основных нейрогенных механизмов ГКС опосредуется С-волоками. При тяжелой стадии ХОБЛ С-волокна повреждаются, субстрат нейрогенной активности ИГКС исчезает.

Исследователи изучали влияние преднизолона на сокращение бронхов у экспериментальных животных<sup>14</sup>. Для инактивации нервных

<sup>11</sup> Horvath G., Vasas S., Wanner A. Inhaled corticosteroids reduce asthma-associated airway hyperperfusion through genomic and nongenomic mechanisms // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 157–162.

<sup>12</sup> Stållberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. P. 11.

<sup>13</sup> Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients // *Respir. Med.* 2005. Vol. 99. № 12. P. 1494–1500.

<sup>14</sup> Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Платонова И.С. Влияние различных вариантов терапии на сокращение бронхов крыс с моделированной обструктивной болезнью легких // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2014. № 100 (9). С. 1049–1058.



## XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

окончаний С-волокон крысам подкожно вводили капсаицин, после чего в течение 15 дней подвергали воздействию NO<sub>2</sub>. Преднизолон добавляли в перфузат, в котором находились препараты бронхов. Инактивация нервных окончаний афферентных С-волокон капсаицином полностью предотвращала расслабляющий эффект ГКС на гладкие мышцы бронхов. Ученые сделали вывод, что капсаицин и преднизолон взаимодействовали с капсаицин-чувствительными афферентными С-волоконками. В другом экспериментальном исследовании изучали противовоспалительный эффект препарата Фостер на модели ХОБЛ. Самцов крысы линии Вистар на протяжении 60 дней ежедневно в течение 1,5–2 часов подвергали ингаляционному воздействию NO<sub>2</sub>. Животных разделили на группы. Первая (контрольная) группа представляла собой модель ХОБЛ. Во второй группе с 30-го по 60-й день использовали ингаляции препарата Фостер. В третью группу вошли интактные животные. Анализ данных показал, что в группе Фостера улучшились показатели клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты). Отмечалось также положительное влияние Фостера на цитокиново-ферментный профиль ЖБАЛ крыс на модели ХОБЛ. Кроме того, на фоне применения препарата Фостер улучшились показатели функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия крыс. Результаты морфологического исследования показали, что после лечения препаратом Фостер легочная ткань практически восстановилась, сохранялись незначительная клеточная инфильтрация и перерастяжение альвеол и альвеолярных

ходов. Структура бронхиального эпителия нормализовалась. По мнению Н.А. Кузубовой, данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают целесообразность назначения ИГКС в комбинации с ДДБА на ранних стадиях ХОБЛ – до необратимых изменений в эпителии бронхов. Показано, что персистирующее системное воспаление увеличивает риск летальных исходов и обострений у больных ХОБЛ. ИГКС у таких пациентов снижают частоту обострений, риск смерти<sup>15</sup>, риск средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ<sup>16</sup>. Препарат Фостер положительно влияет на транзитный индекс одышки. Эффективность препарата в отношении одышки соответствует таковой высоких доз флутиказона/салметерола<sup>10</sup>. По сравнению с будесонидом/формотеролом Фостер демонстрирует более значимое влияние на уровень толерантности к физической нагрузке<sup>17</sup>. Докладчик привел пример из реальной клинической практики. Пациент И., 68 лет. Диагноз: ХОБЛ, группа D, GOLD 3, эмфизематозно-бронхитический фенотип с частыми обострениями, стадия нестабильной ремиссии. Дыхательная недостаточность первой стадии (PaO<sub>2</sub> – 76 мм рт. ст.), легочная гипертензия – 1 (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 48 мм рт. ст.). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз с нарушением сердечного ритма по типу частой одиночной суправентрикулярной экстрасистолии. Больному рекомендована терапия препаратом Фостер 12/200 мкг два раза в день в сочетании с тиотро-

пия бромидом (5 мкг днем), а также назначен беродуал (при необходимости), ситуационная длительная кислородотерапия, терапия сопутствующих состояний (лозартан и биспролол). Через год терапии отмечались улучшение микроциркуляции, снижение уровня СДЛА, уменьшение размеров правых отделов сердца. Самочувствие пациента значительно улучшилось (уменьшение одышки, легкое отхождение в утренние часы светлой мокроты, отсутствие на протяжении суток кашля). За год больной перенес одно обострение средней степени тяжести, лечение получал амбулаторно. Показатели шестиминутного шагового теста изменились с 210 до 312 метров. На фоне терапии свободной тройной комбинацией у больного уменьшилось число обострений, изменился уровень газообмена, улучшились показатели сатурации. Спустя два года от начала терапии пациент сохраняет активность в быту, усиления одышки не отмечает. Однократное обострение в год не требует госпитализации. Показатели вентиляционной функции легких, гемодинамики малого круга кровообращения, микроциркуляции легких – без динамики. Уровень артериального давления на уровне целевых показателей, нарушений ритма нет. Таким образом, тройная комбинация, включающая в себя ИГКС + ДДБА (Фостер) и ДДАХП (тиотропия бромид), обеспечивает клинически значимое улучшение качества жизни пациентов с ХОБЛ и частыми обострениями. Завершая выступление, Н.А. Кузубова отметила, что ИГКС целесообразно применять в случае частых обострений ХОБЛ. При этом ИГКС не следует назначать в высоких дозах. Противовоспалительный

пульмонология

<sup>15</sup> Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 8. P. 775–789.

<sup>16</sup> Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations // Respir. Med. 2014. Vol. 108. № 8. P. 1153–1162.

<sup>17</sup> Calverley P.M., Kuna P., Monsó E. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 12. P. 1858–1868.





эффект ИГКС незначителен в силу иммунных механизмов, но выражен за счет влияния на нейрогенные воспалительные каскады, которые в свою очередь опосредованно подавляют иммунные фак-

торы воспаления. ИГКС назначают в комбинации с бронхолитиками в силу их синергетического эффекта. Среди комбинаций ДДБА/ИГКС в лечении пациентов с ХОБЛ преимущество имеет экстрамелкодис-

перная комбинация, поскольку влияет не только на мелкие бронхи, но и на сосуды, улучшает состояние функции эндотелия. Это особенно важно при сочетанной сердечно-сосудистой патологии.



Профессор, д.м.н.  
З.Р. Айсанов

В начале выступления д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ФДПО, заведующий кафедрой доказательной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заместитель директора и заведующий клинико-физиологическим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ обратил внимание аудитории на неоднозначную трактовку понятия «фенотип» при различных заболеваниях, в частности БА и ХОБЛ. Клинический фенотип ХОБЛ – характерная черта или комбинация черт, позволяющая установить различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть)<sup>18</sup>. Принято выделять эмфизематоз-

### Функциональные фенотипы ХОБЛ

ный и бронхитический фенотипы ХОБЛ. Однако на самом деле все значительно сложнее. Появляются новые данные о формировании фенотипов в зависимости от индивидуальных характеристик течения заболевания, в частности особенностей функции легких. В исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) показано, что скорость снижения легочной функции у больных ХОБЛ вариabельна. В течение трех лет наблюдения у 38% пациентов с ХОБЛ скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> превысила 40 мл/год, у 31% – 20–40 мл/год. У 23% легочная функция оставалась стабильной. Кроме того, у 4% больных в течение трехлетнего наблюдения показатели ОФВ<sub>1</sub> увеличивались на 20–40 мл/год, у 4% – более чем на 40 мл/год<sup>19</sup>.

Таким образом, ведение больных ХОБЛ подразумевает учет индивидуального функционального фенотипа, отличающегося динамикой показателей легочной функции в зависимости от различных факторов (возраста, курения, наличия бронхолегочных заболеваний и др.). В снижении ОФВ<sub>1</sub> большую роль играет болезнь мелких бронхов<sup>20</sup>.

Не менее актуальна проблема «респондеров» и «нереспондеров». Речь идет о пациентах, по-разному отвечающих на терапию бронходи-

латорами. Результаты исследований подтверждают высокую степень вероятности вариabельности бронходилатационного ответа у больных ХОБЛ. Так, у одних и тех же пациентов при разных визитах результаты бронходилатационного теста неодинаковы<sup>21</sup>.

Не следует забывать, что обратимость бронхиальной обструкции – величина вариabельная и у одного и того же больного в разные периоды может быть различной. На бронходилатационный ответ влияет множество факторов. Кроме того, индивидуальная вариabельность ответов связана с сопутствующей эмфиземой.

В ряде случаев результаты инструментальных исследований противоречат субъективным (симптоматическим) данным о состоянии пациента. У одних пациентов имеет место сочетание инструментального и симптоматического ответа на бронходилататор, у других – положительный ответ по инструментальным критериям (увеличение ОФВ<sub>1</sub>), который не сопровождается симптоматическим улучшением. Еще один тип бронходилатационного ответа характеризуется улучшением симптомов в отсутствие инструментального ответа.

В чем причина расхождения инструментального и субъективного ответов? Различают ответ потока, объемный и комбинированный

<sup>18</sup> Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 182. № 5. P. 598–604.

<sup>19</sup> Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 13. P. 1184–1192.

<sup>20</sup> Ross J.C., Castaldi P.J., Cho M.H. et al. Longitudinal modeling of lung function trajectories in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 198. № 8. P. 1033–1042.

<sup>21</sup> Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2003. Vol. 58. № 8. P. 659–664.



## XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

типы бронходилатационных ответов. Объемный ответ в большей степени характерен для эмфиземы. Чем больше распространенность ответа, тем больше объемный ответ. В свою очередь вероятность ответа на бронходилатацию повышается при выраженности ОФВ<sub>1</sub>. Этот феномен дефляции (уменьшения объема) очень важен в субъективных ощущениях в ответ на бронходилатационную терапию. В 24% случаев пациенты с ХОБЛ не отвечают на бронходилатацию. Комбинированный ответ встречается в 22% случаев, ответ потока, при котором ОФВ<sub>1</sub> увеличивается, а остаточный объем нет, – в 11% случаев. При объемном ответе снижаются остаточный объем и функциональная остаточная емкость. Он регистрируется у 43% пациентов<sup>22</sup>.

Поражение мелких бронхов – распространенный фенотип ХОБЛ. Мелкие дыхательные пути отличаются высоким функциональным резервом, что обуславливает длительное отсутствие симптомов. В малых дыхательных путях отсутствуют хрящ и железы, воздух движется ламинарным потоком. Малые (диаметром менее 2 мм) дыхательные пути составляют около 98,9% общего объема легких и отличаются низкой скоростью линейного потока<sup>23</sup>. Поэтому традиционные функциональные методы измерения воздушного потока неэффективны для распознавания патологии мелких дыхательных путей на ранних стадиях заболевания.

Поражение малых дыхательных путей может привести к формированию «воздушных ловушек». Существующие методы оценки функции мелких дыхательных

путей в практике, к сожалению, широкого распространения не получили. Среди них можно выделить функциональные тесты (FEF<sub>25-75</sub>, RV), метод «заклинивания», импульсную осциллометрию. Для ранней диагностики патологии малых дыхательных путей эффективным методом считается измерение вымывания азота из легких при входе кислорода<sup>24</sup>.

Измерение сопротивления дыхательных путей служит важным диагностическим параметром для выявления патологии. В исследовании с участием пациентов с БА измеряли показатели сопротивления мелких дыхательных путей в норме и при БА с помощью инвазивного метода «заклинивания». Оказалось, что у пациентов с патологией мелких бронхов сопротивление периферических дыхательных путей в семь раз больше<sup>25, 26</sup>.

Наиболее перспективный, но по непонятным причинам мало применяемый неинвазивный метод оценки функции малых дыхательных путей – импульсная осциллометрия. Этот метод позволяет оценить респираторное сопротивление, выявить нарушения легочной вентиляции, определить уровень бронхиальной обструкции. Импульсная осциллометрия отличается простотой исполнения и не требует усилий пациента.

Профессор З.Р. Айсанов подчеркнул, что у больных ХОБЛ необходимо обращать внимание на такое значимое патофизиологическое нарушение, как легочная гиперинфляция.

Крупный бронх имеет хрящи, мелкие бронхи крепятся к легочной ткани за счет межальвеолярных перегородок. В условиях потери

эластической тяги легких (эмфизема) на выдохе дыхательные пути под влиянием повышенного внутриплеврального давления схлопываются. В результате на входе они обладают большей проводимостью, чем на выдохе. Это является причиной гипервоздушности. Меняется структура легочных объемов. Сначала, когда изменяется структура, возникает относительная гиперинфляция, общая емкость легких остается на прежнем уровне. При абсолютной гиперинфляции объем легких изменяется настолько, что приводит к увеличению общей емкости легких. Развивается статическая гиперинфляция. Результатом дисбаланса между объемами вдыхаемого и выдыхаемого воздуха становится динамическая гиперинфляция, которая также зависит от состояния мелких дыхательных путей. Чем выше стадия ХОБЛ, тем больше гипервоздушность и тем меньше параметр емкости вдоха, измеряемый в конце нагрузки.

Подводя итог, профессор З.Р. Айсанов подчеркнул, что современные терапевтические подходы, основанные на результатах научных исследований, позволяют оценить разнообразие фенотипических особенностей у пациентов с ХОБЛ. В каждом конкретном случае имеет место сочетание различных показателей бронхиальной проводимости, воздухонаполненности, воздушных потоков, диффузионной способности легких. Это определяет индивидуальный фенотип. Знание особенностей конкретного функционального фенотипа ХОБЛ позволяет индивидуализировать лечение и выбрать наиболее оптимальный способ терапии.

<sup>22</sup> Newton M.F., O'Donnell D.E., Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation // Chest. 2002. Vol. 121. № 4. P. 1042–1050.

<sup>23</sup> Virchow J.C. Asthma – a small airway disease: concepts and evidence // Pneumologie. 2009. Vol. 63. Suppl. 2. P. S96–S101.

<sup>24</sup> Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // Allergy. 2010. Vol. 65. № 2. P. 141–151.

<sup>25</sup> Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G. et al. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. Vol. 141. № 3. P. 584–588.

<sup>26</sup> Hyde D.M., Hamid Q., Irvin C.G. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 6. Suppl. P. S72–S77.

Пульмонология



К.м.н.  
Н.П. Княжеская

**К**андидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Надежда Павловна КНЯЖЕСКАЯ рассказала о современных методах лечения пациентов с определенными фенотипами ХОБЛ в реальной практике. Она отметила, что вопросы, касающиеся применения ИГКС при ХОБЛ, обсуждаются не один год. Однако практическим врачам уже сейчас необходимо устанавливать диагноз и лечить больных ХОБЛ.

Современный подход к лечению ХОБЛ основан на фенотипических особенностях заболевания в каждом конкретном случае. Выделяют следующие фенотипы ХОБЛ: бронхитический с частыми обострениями, бронхитический с редкими обострениями, эмфизематозный с частыми обострениями, эмфизематозный с редкими обострениями, а также сочетание БА и ХОБЛ. Так называемый перекрест БА/ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и симптомами, обычно связанными с БА, а также рядом симптомов, характерных для ХОБЛ. Перекрест БА/ХОБЛ определяется по симптомам, свойственным как БА, так и ХОБЛ.

### ХОБЛ: трудности лечения и способы преодоления

Обновленное и дополненное в 2017 г. руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы GINA (Global Initiative for Asthma) предлагает удалить слово «синдром» из предыдущей терминологии «синдром перекреста БА/ХОБЛ»<sup>27</sup>.

Рекомендации GINA по лечению БА/ХОБЛ основаны прежде всего на безопасности. Стартовая терапия включает ИГКС в низкой или средней дозе с добавлением ДДБА и/или ДДАХП.

В руководстве GINA сказано, что отличить БА от ХОБЛ проблематично, особенно когда речь идет о курильщиках и пожилых пациентах. У некоторых больных имеются клинические признаки и астмы, и ХОБЛ. Описательный термин «сочетание астмы/ХОБЛ» (Asthma and COPD Overlap, ACO) полезен для клиницистов, исследователей и регуляторов. Он напоминает о потребности таких пациентов в адекватной терапии. Большинство руководств и клинических испытаний касаются либо одной, либо другой патологии. Вместе с тем термин «сочетание БА/ХОБЛ» не описывает одну болезнь, а скорее подразумевает несколько различных форм заболеваний дыхательных путей (фенотипы), вызванных рядом основных механизмов. Консенсусное описание сочетания БА и ХОБЛ предназначено для предоставления клиницистам промежуточных рекомендаций.

По сравнению с больными БА или ХОБЛ у пациентов с симптомами и ХОБЛ, и БА исходы значительно хуже. У них имеют место более частые обострения, более низкое качество жизни, более быстрое снижение функции легких, более высокий уровень смертности, тяжелые симптомы в утренние и ночные часы, наиболее

неблагоприятный прогноз<sup>28</sup>. Данные проспективного популяционного исследования с участием 8382 пациентов продемонстрировали, что сочетание указанных заболеваний способствует ухудшению состояния больных и повышает риск госпитализаций в связи с тяжелыми обострениями и ранних летальных исходов<sup>29</sup>.

В большинстве случаев пациент с сочетанием БА/ХОБЛ – пациент в возрасте 50 лет и старше, с сопутствующими заболеваниями, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология.

Как показал опрос, в реальной клинической практике большинству пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ назначали терапию по поводу ХОБЛ. Учитывая высокую частоту обострений и симптомов у таких больных, необходимо оптимизировать лечение. По мнению специалистов, сочетание БА и ХОБЛ требует более ясных терапевтических подходов<sup>30</sup>.

При подозрении на сочетание БА/ХОБЛ целесообразно назначать лечение как при БА и продолжать его до тех пор, пока не будут получены результаты исследований, подтверждающие или опровергающие исходное предположение. В схему лечения обязательно включаются ИГКС (в низкой или умеренной дозе в зависимости от выраженности симптомов). Если пациент ранее получал ДДБА, они также должны входить в схему терапии.

Таким образом, при наличии симптомов персистирующей БА и ХОБЛ лечение начинается с назначения комбинации ИГКС и ДДБА, а также ДДАХП. Н.П. Княжеская представила историю болезни пациентки 1961 года рождения. Жалобы на приступы затрудненного дыхания в ночные часы до двух

<sup>27</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/wms-GINA-2017-main-report-tracked-changes-for-archive.pdf>.

<sup>28</sup> GINA/GOLD ACOS 2015 Report. <http://www.ginasthma.org>; <http://www.goldcopd.org>.

<sup>29</sup> Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen T.S. et al. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. № 6. P. 454–462.

<sup>30</sup> Ding B., Small M. Treatment trends in patients with asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort: findings from a real-world survey // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 1753–1763.





## XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

раз в сутки, в дневные – до 6–8 раз в неделю, постоянные симптомы БА (одышка, периодический сухой кашель, хриплое дыхание). Диагноз БА установлен в возрасте 37 лет. Аллергообследование выявило гиперчувствительность к бытовым и эпидермальным аллергенам. У специалистов после установления диагноза не наблюдалась, базисную терапию не получала. Периодически принимала короткодействующие бета-2-агонисты. Отмечалась одышка при физической нагрузке. Индекс курения – 35 пачколет. За три недели до госпитализации пациентка перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, после чего усилились одышка при физической нагрузке, затрудненность дыхания. Сопутствующее заболевание – хронический аллергический ринит. После обращения к пульмонологу проведена спирометрия: снижение ОФВ<sub>1</sub> до 44% должного значения. Тест с сальбутамолом отрицательный. Диагностированы ХОБЛ и БА, назначен комбинированный препарат фенотерол/ипратропия бромид. Несмотря на проведенную терапию, пациентка с астматическим статусом была доставлена в реанимационное отделение, позднее переведена в терапевтическое отделение. Следует отметить, что такой низкий уровень ОФВ<sub>1</sub> при ХОБЛ сопровождается, как правило, коморбидными состояниями и резким ограничением толерантности к физической нагрузке. Однако данная пациентка не имела коморбидных состояний, характерных для ХОБЛ, активно работала (бухгалтер). Ей назначили стандартное лечение астматического статуса, небулайзерную терапию бронхолитиками и ИГКС. После проведенного лечения ФЖЕЛ – 98% должного значения, ОФВ<sub>1</sub> – 69%, диффузионная способность легких – 82%. Компьютерная томография выявила признаки умеренной гетерогенности, на вдохе – без особенностей. Признаков эмфиземы, ХОБЛ нет. Клинический анализ крови: эозинофилия – 7%. Уровень иммуноглобулина Е – 280 МЕ/мл. Диагноз: БА, аллергическая, тяжелого течения, неконтролируемая (4-я ступень терапии). Гиперчувствительность к бытовым и эпидермальным аллергенам.

Хронический аллергический ринит. Состояние после перенесенного астматического статуса. Пациентка выписана из стационара. При выборе терапии специалисты недооценили роль БА, соответствующее лечение не проводилось. У больной ошибочно диагностирован синдром перекреста БА/ХОБЛ. Выбор терапии должен базироваться на анамнезе, прежде всего анамнезе курения. Курящим пациентам сразу назначают комбинированную терапию ИГКС и ДДБА. На фоне курения у пациентов повреждаются мелкие дыхательные пути. В этом случае наиболее эффективны экстрамелкодисперсные субстанции ИГКС/ДДБА. Экстрамелкодисперсные аэрозоли ИГКС/ДДБА в невысоких дозах по-

падают в дистальные отделы бронхиального дерева больных БА и ХОБЛ независимо от качества вдоха и оказывают направленное терапевтическое действие.

В рассматриваемом случае пациентке назначили комбинированный экстрамелкодисперсный препарат беклометазона дипропионат/формотерол в форме дозированного аэрозольного ингалятора (Фостер) в связи с курением в анамнезе, наличием эозинофильного ответа и признаками поражения малых дыхательных путей.

Завершая выступление, докладчик подчеркнула, что ряд вопросов, касающихся лечения различных фенотипов ХОБЛ, остается нерешенным и требует пристального внимания специалистов.

### Заключение

**В**ыбор оптимальной терапии для лечения пациентов с ХОБЛ остается актуальной проблемой современной респираторной медицины. Частота изменения схем выбора терапии в международных и российских клинических рекомендациях показывает, что до финального решения вопроса еще далеко. В настоящее время в качестве терапии первой линии предлагается рассматривать бронходилататоры длительного действия – в монорегиме или комбинации. Однако очевидным представляется тот факт, что у определенных категорий пациентов течение ХОБЛ требует также применения противовоспалительной терапии. Использование ИГКС у пациентов с ХОБЛ имеет как преимущества, так и недостатки, поэтому краеугольным камнем терапии является установление критериев, определяющих отношение пациента к категории, требующей применения ИГКС. Возможным способом улучшения отношения «риск – польза» является использование экстрамелкодисперсной комбинации ИГКС и ДДБА, частицы которой проникают непосредственно в малые дыхательные пути – основное место развития воспалительного

процесса при ХОБЛ и для которой эквивалентные дозы ИГКС достоверно ниже, чем для комбинаций с более крупными частицами.

Препарат Фостер («Къези Фармасьютикалс») – комбинированное бронходилатирующее средство, в состав которого входят ИГКС беклометазона дипропионат и ДДБА формотерол. Беклометазона дипропионат и формотерол обладают синергетическим эффектом.

Препарат Фостер выпускается в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля. Экстрамелкие частицы препарата характеризуются высокой степенью депонирования и равномерным распределением в легких, в том числе в малых дыхательных путях. Кроме того, высокая легочная депозиция препарата не зависит от наличия и выраженности бронхиальной обструкции. Экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация беклометазона и формотерола Фостер признана эффективным средством у больных БА и ХОБЛ с частыми обострениями. На фоне лечения препаратом Фостер снижаются выраженность симптомов, риск развития обострений и прогрессирования заболевания, повышается качество жизни. ☺

Пульмонология