

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук
ХОЗЛ. СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

В первые годы нового XXI тысячелетия вопросы системных изменений, возникающих при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), активно обсуждаются многими пульмонологами мира. В результате дискуссии к концу первого десятилетия нынешнего века проблема выкристаллизовалась, и в новом определении, предложенном GOLD в 2009 году, безапелляционно выписано «...ХОЗЛ сопровождается развитием ряда тяжелых внелегочных (системных) проявлений». Следовательно, основными органами-мишенями при ХОЗЛ являются бронхи и легкие, но при этом на определенном этапе развития болезни поражаются другие органы и системы. Большинство врачей, курирующих пациентов с ХОЗЛ, сфокусированы, в основном, на изменениях, происходящих в респираторной системе, так как изменения в них, в основном, манифестируют этот патологический процесс. Нам бы хотелось несколько сместить акценты и обратить внимание врачей на изменения, которые происходят в других органах и системах, так как часто в финальной стадии болезни именно изменения в них приводят к драматическим последствиям, а нередко к трагическому концу.

В первую очередь следует отметить, что у подавляющего числа больных со стабильным течением ХОЗЛ ряд показателей ключевых маркеров системного воспаления был выше, чем в группе сравнения — С-реактивный белок на 1,86 мг, фибриноген на 0,37 г/л, фактор некроза опухоли (ФНО- α) на 2,64 мг/л. Выраженность воспалительного ответа у больных ХОЗЛ прогрессивно увеличивается по мере прогрессирования заболевания (Gan W. Q. et al., 2004). С-реактивный белок, как известно, является универсальным маркером, отражающим активность воспаления и при ряде других патологических состояний. Что же касается ХОЗЛ, то высокий уровень С-реактивного белка в течение 14 дней после обострения является доказанным предиктором повторных обострений и значительно ухудшает течение и прогноз заболевания (Perera W. R. et al., 2007).

Весомая роль интерлейкинов в развитии системного воспаления известна давно (Yende S. et al., 2006). В последние годы накапливаются сведения о влиянии повышенного уровня различных интерлейкинов на развитие патологических изменений, как в респираторной, так и в других системах организма человека. Установлено, что гиперпродукция IL-18 провоцирует развитие эмфиземы при ХОЗЛ, важнейшего звена в патогенезе заболевания. Увеличение содержания IL-6 ассоциируется с развитием мышечной слабости, сердечной недостаточности. Уменьшение мышечной массы, возникающие при ХОЗЛ, связывают с гиперпродукцией IL-8 (Janssen S. P. et al., 2005).

Существенное значение в развитии системных изменений при ХОЗЛ имеет активация ФНО- α . В экспериментальных условиях установлено, что длительное введение ФНО- α вызывает развитие кахексии, анемии, лейкоцитоза у животных. У них наблюдается нейтрофильная инфильтрация печени, сердца, селезенки. Также констатировано, что высокое содержание этого медиатора ассоциируется с развитием атрофических процессов в костях, мышцах больных ХОЗЛ (Broekhuizen R. et al., 2005).

Таким образом, у больных ХОЗЛ происходит каскад дестабилизирующих процессов, в результате которых возникают клинически значимые изменения в жизненно важных органах. Как результат этого 25–55 % смертей у больных ХОЗЛ обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У женщин, больных ХОЗЛ, риск развития диабета второго типа в 2 раза больше, чем у аналогичного контингента без ХОЗЛ (Curkendall S. K. et al., 2004).

Хроническая гипоксемия и системное воспаление приводит к формированию пептических язв желудка и 12-перстной кишки, развитию метаболического синдрома, нарушению минерализации кости, потере костной ткани, приводящей к патологическим переломам. У пациентов прогрессивно теряется мышечная масса, развивается мышечная слабость.

Новой проблемой внутренней медицины стала депрессия у лиц, страдающих хроническими заболеваниями, в т.ч. и болеющих ХОЗЛ. Клинически значимые симптомы депрессии определяются у 10–80 % пациентов ХОЗЛ, у 19–42 % больных ХОЗЛ имеют место изменения, требующие медикаментозной коррекции (Hill K. et al., 2008).

Пациенты, имеющие депрессивные расстройства, являют собой трудно курируемый контингент, так как неспособны адекватно оценивать свое состояние, они не комплаентны, расходы на их лечение значительно превышают стоимость базисной терапии.

Следовательно, хроническое системное воспаление является неотъемлемой компонентой ХОЗЛ, причем его активность прямо пропорциональна тяжести основного заболевания. Учитывая это, следует прилагать максимум усилий, чтобы сдерживать прогрессирование ХОЗЛ, обеспечивать контроль над течением болезни.

До настоящего времени основными лекарственными препаратами, способными обеспечить контроль над течением болезни, являются бронхолитические средства разных фармакологических групп и их комбинации с глюкокортикостероидами (Barnes P. J., Celli B. R., 2009).

Благодаря топическому действию в дыхательных путях они способны снять обструкцию, уменьшить статическую и динамическую гиперинфляцию, одышку, улучшить переносимость физической нагрузки и снизить частоту обострений.

Однако только лишь глюкокортикостероиды способны влиять на системные эффекты, развивающиеся при ХОЗЛ. Доказано, что ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с β_2 -агонистами пролонгированного действия, в первую очередь Серетид (сальметерол/флютиказон), снижают уровень СРБ, ТНФ- α в крови. Также установлено, что Серетид (сальметерол/флютиказон) подавляет секрецию IL-8 железистыми клетками бронхиального эпителия, а как было показано выше, это чрезвычайно важно для сдерживания развития системных эффектов.

Очень важные для клиницистов данные были получены в исследовании INSPIRE. Оказалось, что длительное применение сальметерола/флютиказона (Серетид) привело к снижению летальности от любых причин в течение 2 лет на 52 %, кардиальных побочных явлений на 31 % в сравнении с монотерапией тиотропием. Следовательно, комбинированная терапия

обеспечивала не только позитивные результаты в плане действия на респираторную систему, но и позитивные эффекты на сердечно-сосудистую систему (Wedzicha J. A. et al., 2008).

Эти данные подтверждают сведения, полученные Lee T.A. et al. (2008), показавшие, что применение ингаляционных кортикостероидов ассоциировалось с 20 % снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Оптимистичные данные о торможении развития атеросклеротического процесса у больных бронхиальной астмой (БА) приводит также и Otsuki M. et al. (2010). Ими установлено, что регулярное применение ингаляционных кортикостероидов уменьшает среднюю и максимальную толщину интимедиа сонных артерий. Атеросклероз сонных артерий выявлялся у 34 % БА, принимавших ИКС, а у больных группы сравнения не страдающих БА он диагностировался у 46 %.

В свою очередь лечение сопутствующей кардиальной патологии при ХОЗЛ оказывает позитивное влияние на течение заболевания. Так назначение статинов при сердечной недостаточности ассоциируется с улучшением выживания после обострения ХОЗЛ, особенно при совместном назначении с ингаляционными кортикостероидами.

Согласно данным одного из обширных мета-анализов, назначение аспирина больным ХОЗЛ с сопутствующей патологией значительно уменьшает смертность. Что же касается других препаратов-статинов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, позитивное влияние на выживаемость больных выявлено, но доказательная база недостаточна для подтверждения статистической значимости. Необходимо проведение дополнительных обширных целенаправленных исследований.

Таким образом, ХОЗЛ на современном этапе развития медицины не может считаться только заболеванием респираторной системы, оно должно рассматриваться как системное заболевание человека. Поэтому подходы к диагностике этого заболевания должны включать мероприятия направленные на выявление и оценку тяжести системных проявлений. Что же касается лечения, то наиболее эффективным представляется назначение комбинированных препаратов, содержащих бета-2-агонист пролонгированного действия и ингаляционный кортикостероид, так как только последние имеют доказанное влияние на хроническое системное воспаление.