

Лечение воспаления при ХОЗЛ — осознанная необходимость

Основу патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) составляет хроническое диффузное неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей. Постоянное воздействие факторов риска (курения, промышленных отходов, загрязненности атмосферы) приводит к развитию хронического персистирующего (то есть непрерывно текущего) воспалительного процесса.

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.

Цель воспаления — локализация патологического процесса, а затем элиминация возбудителя и восстановление гомеостаза. Однако при высокой вирулентности возбудителя, наличии факторов риска воспаление нередко становится причиной патологических изменений. **Так, воспалительный процесс в органах дыхания является причиной появления отека, бронхиальной обструкции, нарушения мукоцилиарного клиренса. При этом развивающееся повреждение эпителия бронхов сопровождается стимуляцией парасимпатических нервных окончаний и гистаминовых H₁-рецепторов, что ведет к увеличению объема секрета за счет повышения концентрации ионов натрия и хлора, а также притока жидкости. Практически все респираторные вирусы способны вызывать повышение β-адренергической активности (это приводит к увеличению продукции слизи) и снижение β-адренергической активности симпатических нервных окончаний. Отсюда — симптомокомплекс острых респираторных заболеваний: кашель, наличие трудно отделяемой мокроты, повышение температуры тела. Стимуляция парасимпатических нервных окончаний приводит к повышенному выделению ацетилхолина, что влечет за собой появление бронхоспазма, свистящего дыхания и одышки.**

В зоне острого воспаления происходят резкие изменения тканевого обмена, что обусловлено, во-первых, повреждением ткани, а во-вторых, нарушением регионарного кровотока. В зоне воздействия болезнетворного фактора различные клеточные элементы находятся на разных стадиях острого повреждения. В области прямого воздействия этого фактора быстро развивается тотальное повреждение большого количества клеток, заканчивающееся их гибелью и разрушением. В дальнейшем вследствие нарушения регионарного кровотока, венозного застоя с экссудацией, миграцией и отеком развивается местная гипоксия, которая вызывает нарушение аэробного обмена в более обширном участке ткани, чем зона повреждения.

Основными медиаторами, инициирующими острую фазу воспаления, являются интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа

(TNFα), гамма-интерферон (ИФНγ). Медиаторы воспаления синтезируются при воздействии повреждающих факторов и активируют каскад иммунологических реакций, способствующих выходу в периферический кровоток гистамина, серотонина и других медиаторов.

Поврежденный эпителий бронхов отличается повышенной чувствительностью рецепторов к внешним воздействиям, что значительно повышает вероятность развития бронхоспазма и суперинфекции.

Кроме того, эти процессы сопровождаются стимуляцией α-адренорецепторов, которые непосредственно связаны с образованием слизи, и гистаминовых H₁-рецепторов. Установлено, что практически все респираторные вирусы способны стимулировать α₁-адренорецепторы и H₁-рецепторы, что приводит к увеличению объема бронхиального секрета и ухудшает дренажную функцию бронхов.

Воспаление включает сложные гемодинамические и клеточные защитные механизмы и характеризуется перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки бронхов, сопровождающейся гиперсекрецией, нарушением очистительной функции, подавлением других защитных механизмов и развитием периодически обостряющегося инфекционного, чаще вирусно-бактериального, воспаления в бронхах. При ХОЗЛ в процесс вовлекаются терминальные бронхи и респираторные отделы легких с развитием перибронхиального фиброза, эмфиземы, обструктивного синдрома и прогрессирующего нарушения легочной вентиляции.

Как и любой воспалительный процесс, воспаление дыхательных путей и альвеолярных пространств сопровождается феноменом тканевой перестройки. Эти изменения, называемые также тканевым ремоделированием, заключаются в реорганизации структуры бронхиальной и альвеолярной стенки, в частности экстрацеллюлярного матрикса, приводящей к изменению структуры легкого. Ремоделирование бронхиальной стенки может сопровождаться ремоделированием легочной паренхимы, которое характеризует ХОЗЛ и составляет один из основных фундаментальных механизмов,

ведущих к формированию эмфиземы. По мнению большинства авторов, этот процесс является результатом воспалительных изменений на уровне терминальных бронхиол.

Воспаление протекает с преобладанием нейтрофилов и сопровождается повышенной активностью миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы. Возникает дисбаланс в системах протеиназы-ингибиторы протеиназ и оксиданты-антиоксиданты. Воспалительная реакция связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаг воспаления при повышенной активности ИЛ-8 и TNFα. В результате местного истощения антипротеазного потенциала происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование центриацинарной эмфиземы. **В связи с развитием окислительного стресса, то есть непомерно большим выделением свободных радикалов, обладающих разрушительным действием на все легочные структуры, происходят не только функциональные, но и морфологические изменения:**

- уменьшение микроциркуляторного русла;
- повреждение и уменьшение клеток реснитчатого эпителия, что оголяет нервные окончания и ведет к гиперреактивности бронхов;
- частичное замещение мерцательного эпителия бокаловидными клетками;
- гиперплазия желез и изменение состава слизи;
- нарушение мукоцилиарного клиренса;
- уменьшение количества сурфактанта.

Таким образом, важнейший патогенетический механизм ХОЗЛ — хроническая воспалительная реакция, которая требует длительного лечения.

Особенностью ХОЗЛ является вовлечение в воспалительный процесс терминальных бронхов и респираторных отделов легких с развитием перибронхиального фиброза, эмфиземы, нагрузки на правые отделы сердца, что в конечном итоге приводит к фатальному исходу. Ухудшение функции дыхания при ХОЗЛ вызвано в первую очередь воспалением мелких бронхов (менее 2 мм в диаметре), что уменьшает объем дыхания. Предложенные схемы базисной терапии ХОЗЛ предусматривают регулярный прием



Л.В. Юдина

бронхолитических препаратов (холинолитиков и β₂-агонистов короткого и длительного действия, метилксантинов или их комбинаций). Они могут уменьшить симптомы обструкции (то есть оказать симптоматическое действие), но не решают главной задачи — устранение прогрессирования патологического процесса, в основе которого, помимо спазма бронхов, лежит и вялотекущее воспаление. При ХОЗЛ независимо от степени тяжести хроническое воспаление носит персистирующий (то есть упорный, длительный и, как правило, непрерывно текущий) характер. Поскольку у большинства больных обострение ХОЗЛ связано с вирусно-бактериальной инфекцией, при наличии соответствующих симптомов (усиления одышки, увеличения количества мокроты и ее гноистости) рекомендуется проведение курса антибактериальной терапии. При стабилизации процесса использование антибиотиков не рекомендуется. Симптоматическая терапия способна лишь уменьшить симптомы обструкции, но не устраняет прогрессирования патологического процесса с неизбежным для этого заболевания развитием эмфиземы легких, дыхательной недостаточности, хронического легочного сердца, приводящих пациента к фатальному исходу. Поэтому в настоящее время ведется поиск различных путей воздействия на воспалительный процесс. Эффективность лечебных мер по прекращению прогрессирования ХОЗЛ в полной мере зависит от возможностей лечения хронического воспаления как главного звена в патогенезе ХОЗЛ. Патогенетическая терапия ХОЗЛ должна быть ориентирована именно на воспалительный процесс. Эксперты Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) в последние годы констатируют, что изучение клеточных и молекулярных механизмов воспаления с целью поиска лекарственных средств, способных тормозить хроническое воспаление, которое лежит в основе ХОЗЛ, — одно из важнейших направлений исследований по данной проблеме.

Ряд препаратов (мембраностабилизирующие, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные, антилейкотриеновые и др.) обладает противовоспалительными

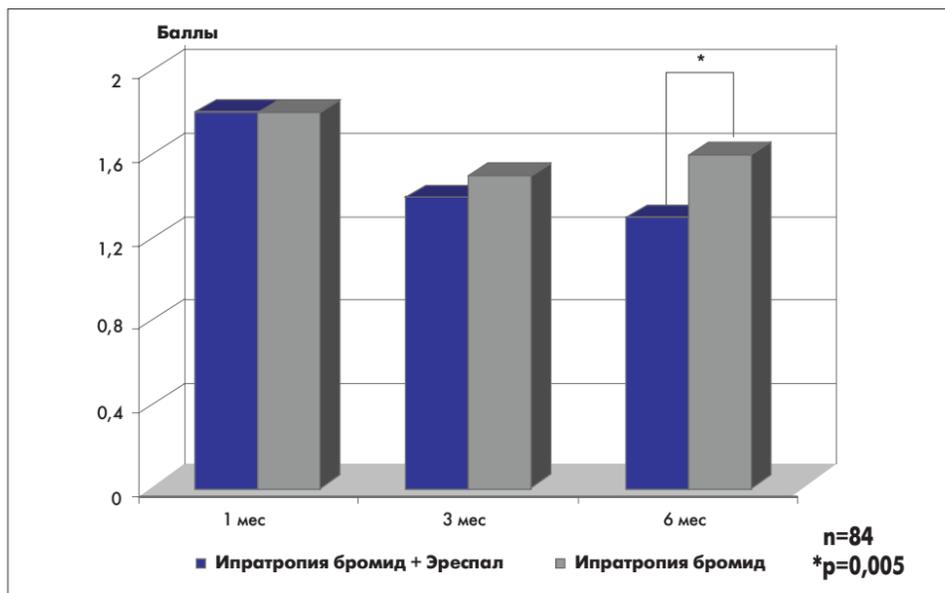


Рис. 1. Динамика выраженности кашля у больных ХОЗЛ [1]

Примечание: динамика выраженности кашля, баллы: 0 – нет, 1 – по утрам, 2 – редкое покашливание среди дня, 3 – постоянный кашель.

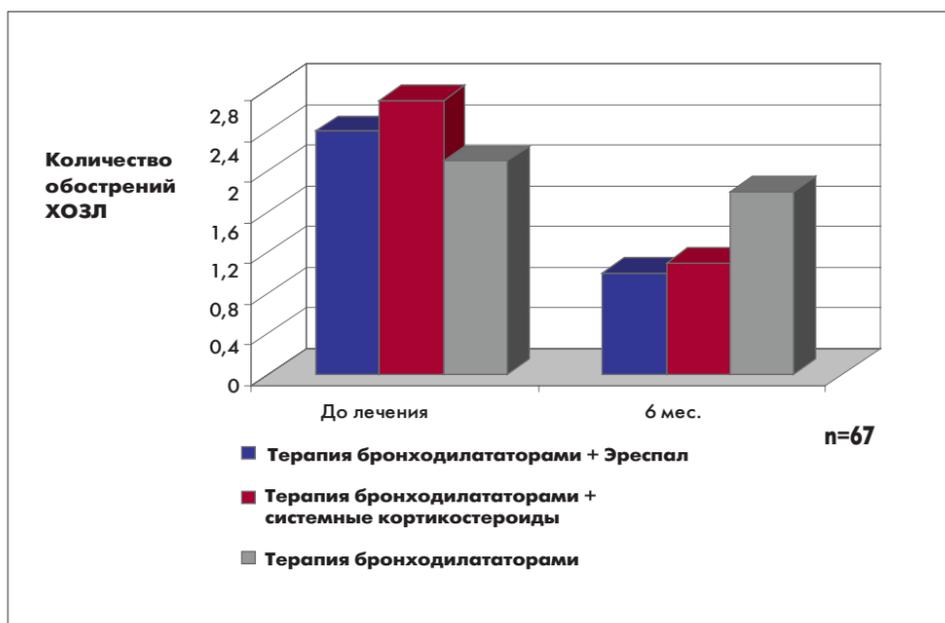


Рис. 2. Количество обострений у больных ХОЗЛ II стадии [2]

свойствами, но их действие, как правило, селективное, то есть направлено только на одно звено воспаления, что не позволяет использовать их в качестве монотерапии. Большие надежды возлагали и возлагают на глюкокортикостероиды (ГКС). Однако даже эксперты GOLD отметили, что лечебный эффект ГКС при ХОЗЛ значительно менее выражен, чем при бронхиальной астме, поэтому их применение при ХОЗЛ ограничено специфическими показаниями. У курильщиков наблюдается относительная резистентность к ГКС, и она объясняется следующим:

- преобладает нейтрофильный тип воспаления, интактный к лечению ГКС;
- курение приводит к развитию окислительного стресса, который снижает активность гистондиацетилазы-2, в результате чего уменьшается противовоспалительная активность ГКС;
- курение, запуская каскад арахидоновой кислоты, способствует выработке лейкотриенов, и их уровень не всегда снижается под воздействием терапии ГКС.

Длительное применение пероральных глюкокортикоидов не рекомендуется из-за большого количества осложнений, в сумме перекрывающих возможное положительное влияние препарата. Они показаны в виде коротких курсов при тяжелых обострениях. Поэтому вполне

логична дискуссия о месте системных ГКС при выраженном бактериальном компоненте обострения ХОЗЛ, когда показано применение антибактериальных препаратов.

Ингаляционные ГКС (ИГКС) рекомендованы при тяжелом течении ХОЗЛ, когда объем форсированного выдоха за первую секунду (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 ИГКС и β₂-адреномиметиков длительного действия. В 2004 году эксперты GOLD отметили, что ограниченные возможности ГКС в уменьшении воспаления при ХОЗЛ указывают на необходимость внедрения новых нестероидных противовоспалительных методов лечения.

Поиск новых оригинальных препаратов для контроля над воспалительным процессом ведется достаточно давно. В 1969 году в эксперименте было доказано противовоспалительное действие гидрохлорида 8-(2-фенилэтил)-1-окса-3,8-дiazаспиродекана-2 на модели отека лапки крысы. Непатентованное наименование этой молекулы – фенспирид (в Европе представлен под торговым наименованием Пневморель, в Украине – Эреспал®).

Под влиянием Эреспала отмечают:

- снижение количества выделяемой вязкой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета бронхиальными железами;

- увеличение мукоцилиарного транспорта;

- уменьшение степени обструкции дыхательных путей;

- увеличение эффективности кашля.

Спустя два года были установлены противоаллергический и кортикостероидный эффекты препарата. В середине 1990-х годов как в эксперименте, так и в клинике было доказано положительное влияние Эреспала на бронхиальную проходимость. Одним из показаний к длительному применению препарата Эреспал® является ХОЗЛ независимо от стадии процесса.

Имеется ряд работ, посвященных изучению влияния Эреспала на показатели внешнего дыхания у больных ХОЗЛ. В двойном слепом многоцентровом 6-месячном исследовании (G. Akouf и соавт., 1991) изучалось влияние Эреспала на функцию дыхания и показатели газообмена у 212 больных ХОЗЛ средней тяжести. Все пациенты до включения в исследование принимали симпатомиметики, теофиллины или антибиотики. После включения в исследование прием этих препаратов продолжался. Больные были разделены на две группы: в первой к основной терапии добавили Эреспал®, во второй – плацебо. В группе получавших Эреспал® через 6 мес было отмечено существенное повышение

уровня РаО₂, а также увеличение ОФВ₁ на 4,4% (с 56,7±1,9 до 61,1±2,5; p<0,01) по сравнению с группой плацебо. Кроме положительного влияния на показатели функции внешнего дыхания и газообмена, авторы установили и значительное улучшение в клинической картине, выразившееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля у больных, получавших Эреспал®, по сравнению с группой пациентов, которым к основной терапии добавили плацебо.

По данным ряда исследований, проведенных Е.И. Шмелевым и соавт., было доказано, что добавление Эреспала в схему лечения больных стабильным ХОЗЛ II стадии имеет преимущества перед монотерапией бронходилататорами. При использовании Эреспала наблюдается уменьшение выраженности кашля (рис. 1) – основного симптома ХОЗЛ II стадии, снижается потребность в применении ингаляций сальбутамола, улучшается качество жизни пациентов, снижается количество обострений (рис. 2), но самое главное – замедляется прогрессивное снижение ОФВ₁ – главного показателя обструкции (рис. 3).

Интересные данные были получены в полугодовом открытом рандомизированном исследовании у больных ХОЗЛ II стадии, в котором

Продолжение на стр. 30.

Эреспал®

Фенспирид

Противовоспалительный препарат первой линии с комплексным механизмом действия

Важно назначить длительно!¹

- ✓ Эффективно уменьшает симптомы ХОЗЛ¹
- ✓ Достоверно увеличивает ОФВ₁¹
- ✓ Достоверно снижает количество обострений у пациентов с ХОЗЛ¹



Ереспал® 80 мг
Фенспирид
30 таблеток, вкритых оболочкой

Зберігати в недоступному для дітей місці

ВЗРОСЛЫЕ:

ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

3 таблетки в день

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

2 таблетки в день

¹ Ю.И. Фещенко, Л.А. Яким, «Роль Эреспала в базисной противовоспалительной терапии на разных стадиях хронического обструктивного заболевания легких», Украинский пульмонологический журнал 2010, № 2, с. 21-27.

Эреспал, показание: лечение острых и хронических воспалительных процессов ЛОР-органов и дыхательных путей, аллергический ринит, респираторные проявления кори и гриппа, симптоматическая терапия коклюша, в составе комплексной терапии бронхиальной астмы, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) (таблетки). Противопоказание: повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Побочные эффекты: возможны расстройства пищеварения, тошнота, боль в желудке, сонливость. Редко: умеренная тахикардия, проходящая после снижения дозы, развитие кожных и аллергических реакций. Условия отпуска препарата – по рецепту. Подробную информацию можно найти в инструкции для медицинского применения. Регистрационное свидетельство № UA/3703/01/01, № UA/3703/02/01 от 01.09.2010 № 751



ООО «Сервир-Україна» Киев, ул. Воровского, 24.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40

Для дополнительной информации посетите сайт:
www.servier.ua

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фізіатрії і пульмонології Національної медичної академії посліпдипломного освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Лечение воспаления при ХОЗЛ — осознанная необходимость

Продолжение. Начало на стр. 28.

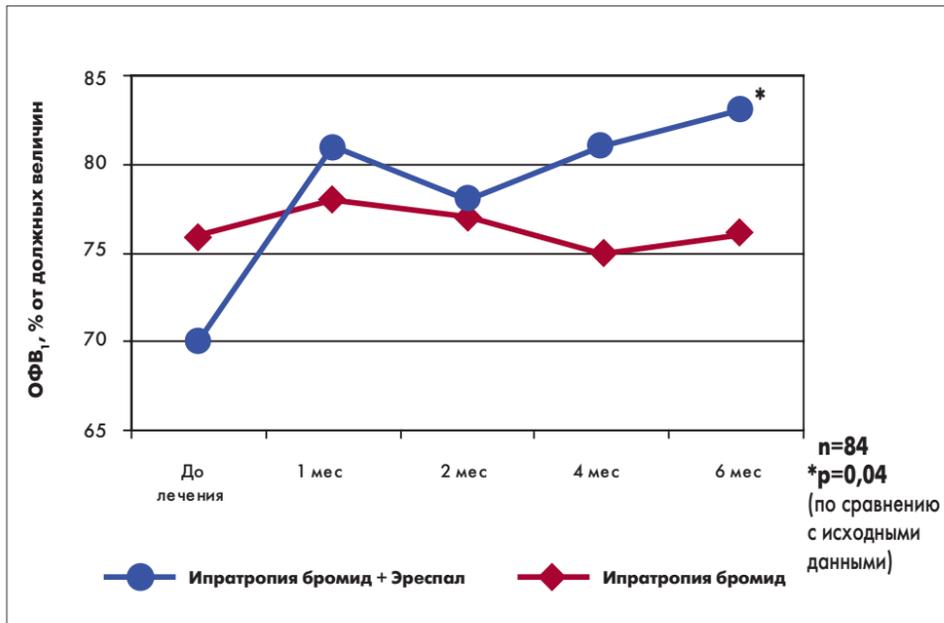


Рис. 3. Динамика ОФВ₁ у больных ХОЗЛ I стадии в результате 6-месячной терапии Эреспалом [1]

изучали эффективность применения Эреспала в сочетании с тиотропием. Оказалось, что Эреспал® повышает эффективность базисной терапии больных ХОЗЛ II стадии в стабильном состоянии. Добавление Эреспала больным, получающим тиотропия бромид, способствовало более значимому, чем при монотерапии, облегчению одышки (рис. 4), уменьшению частоты и количества дней обострений, повышению качества жизни (рис. 5).

Основной характеристикой ХОЗЛ является ограничение воздушного потока, обусловленное частично обратимой обструкцией дыхательных путей, нарастающей с течением времени. Эффективность воздействия исследуемых препаратов на данное патофизиологическое нарушение оценивали по динамике показателей ОФВ₁. Оказалось, что величина снижения этого показателя за 6 мес на фоне проводимого лечения составила в группе больных, принимавших тиотропий + Эреспал®, 19,7 мл, в группе пациентов, принимавших тиотропий, — 28,1 мл, а в группе активного контроля — 42,0 мл (рис. 6).

Плацебо-контролируемые исследования, проведенные во Франции и Польше, укрепили доказательную базу этого положения. В России Эреспал® был всесторонне изучен специалистами ММА им. И.М. Сеченова, Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН. В многоцентровом исследовании (А.Г. Чучалин, Е.И. Шмелев, С.И. Овчаренко, А.Н. Цой и др.), проведенном в 2004 году, было доказано преимущество сочетанного применения Эреспала с ипратропия бромидом при длительной терапии ХОЗЛ.

По данным отечественных ученых, после 6-месячного применения Эреспала больными ХОЗЛ I-II стадии на фоне базисной терапии уменьшаются кашель, одышка и количество применяемых бронхолитиков короткого действия по требованию.

Таким образом, хроническое воспаление при ХОЗЛ — основной патогенетический механизм заболевания, реализующийся как универсальная реакция на воздействие известных и предполагаемых факторов риска ХОЗЛ, главная причина на всех его функциональных и морфологических проявлений. Воспалительные процессы в слизистой оболочке дыхательных путей способствуют ограничению воздушного потока, мукоцилиарной дисфункции и структурным изменениям легочной ткани, что в конечном итоге приводит к деструкции легочной ткани и развитию эмфиземы. Признаки воспаления присутствуют даже при стабильном состоянии больных ХОЗЛ, что требует длительного проведения противовоспалительной терапии. С этой целью рекомендовано применение препарата Эреспал®, тропного к эпителию дыхательных путей, в дополнение к базисной терапии у больных ХОЗЛ независимо от стадии заболевания. Он позволяет купировать острый воспалительный процесс при заболеваниях дыхательных путей и оказывает положительное воздействие на проявление функциональных симптомов при ХОЗЛ. Об этом идет речь в «Протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічне обструктивне захворювання легень», утвержденном приказом МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128, где указывается, что «...протизапальні

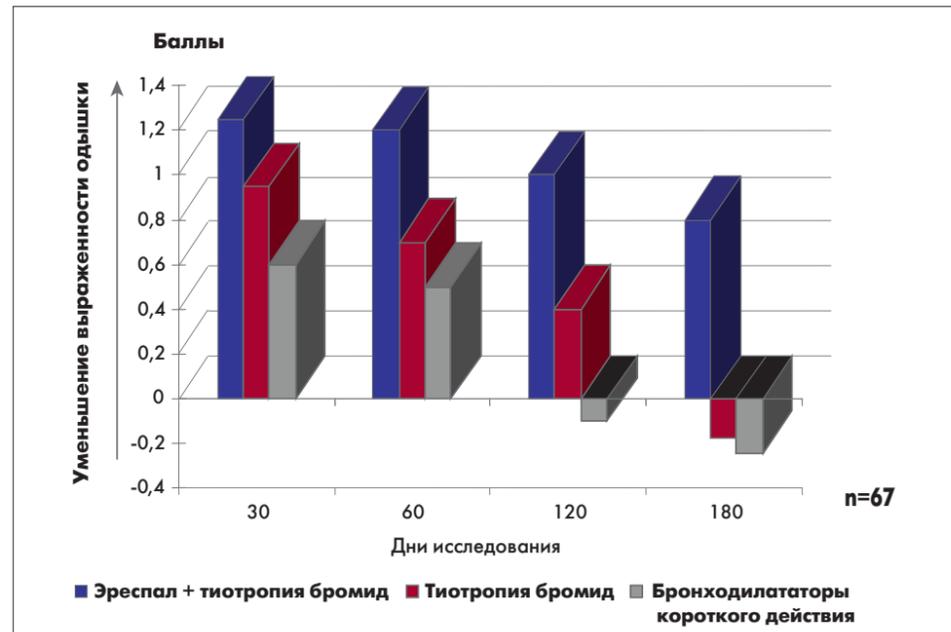


Рис. 4. Средние значения суммарной оценки индекса транзиторной одышки (6 мес наблюдения) [3]

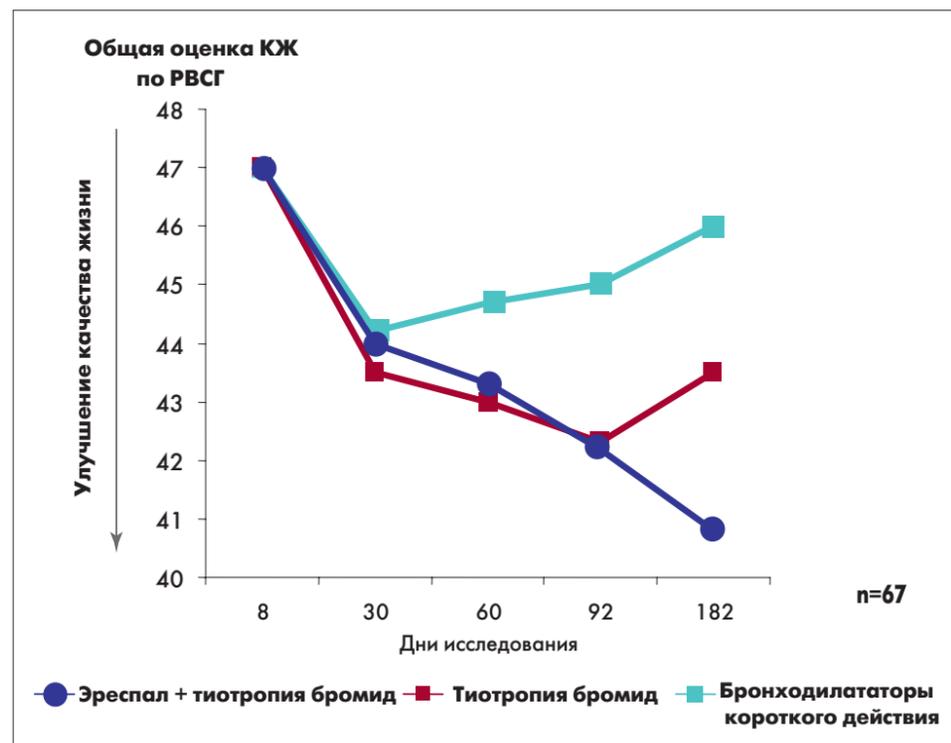


Рис. 5. Оценка качества жизни по Респираторному вопросу госпиталя Святого Георгия (РВСГ) (6 мес наблюдения) [3]

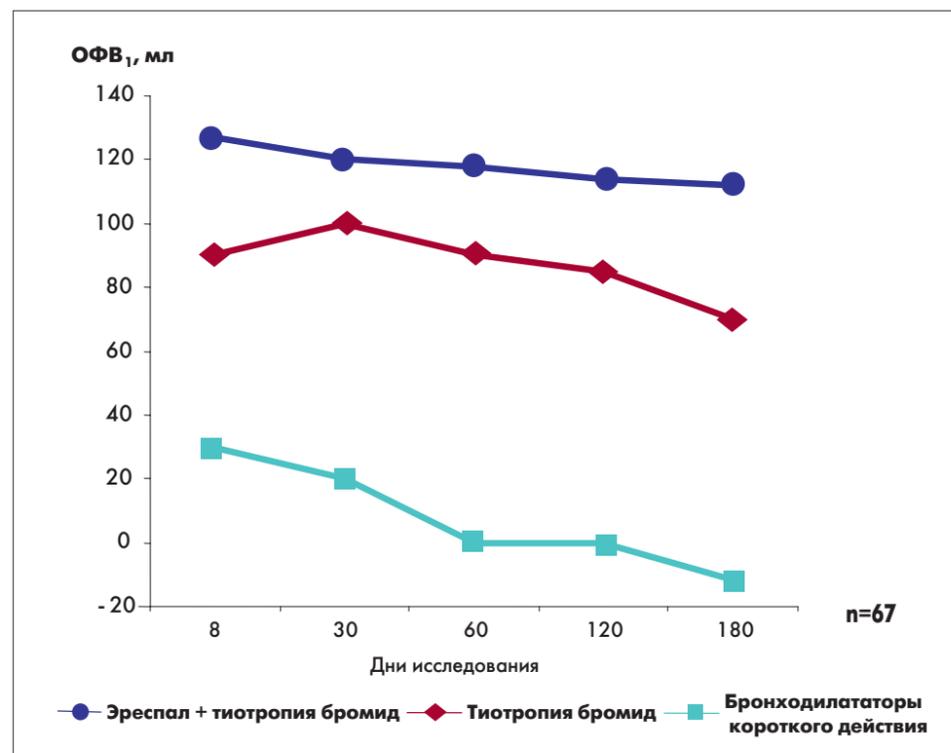


Рис. 6. Динамика изменения ОФВ₁ (по сравнению с исходными значениями в течение 6-месячного периода в исследуемых группах) [3]

засоби нестероїдної дії (фенспіриду гідрохлорид) призначають при нетяжких загостреннях та у складі базисної терапії протягом 2-5 місяців після загострення ХОЗЛ».

Литература

- Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н. Эффективность фенспирида у больных

- хронической обструктивной болезнью легких. — Consillium Medicum, 2005, № 10, т. 7.
- Шмелев Е.И., Кунцына Ю.Л. Противовоспалительная терапия больных при хроническом обструктивном заболевании легких. — Пульмонология, 2003, № 2.
- Цветкова Л.Н., Суховская О.А., Игнатьев В.А. Влияние Эреспала на эффективность терапии ХОЗЛ холинолитиком пролонгированного действия. — Пульмонология, 2006, № 6, с. 65-70.