

УДК: 616.2:616-07-08

## По итогам XXII Российского конгресса по болезням органов дыхания

Е.А. Костюкова

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** национальный конгресс, рекомендации, клинические исследования

**Е**жегодные национальные конгрессы по болезням органов дыхания являются важнейшим событием в пульмонологической жизни. С 23 по 26 октября в Москве в здании Российской Академии Наук проходил XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Делегаты со всех регионов России, некоторых стран ближнего и дальнего зарубежья имели возможность ознакомиться с достижениями Российской пульмонологии и опытом зарубежных коллег за прошедший год.

Конгресс посетили 2300 участников. С лекциями на конгрессе выступили ученые из США, Бельгии, Германии, Норвегии, Венгрии, Канады. В первый день состоялось 14 школ для врачей. В последующие дни было прочитано 19 лекций, проведен 71 симпозиум, 5 круглых столов, совещание профильной комиссии Министерства здравоохранения. Новыми формами работы Конгресса стало проведение интерактивных больших обходов по основным направлениям респираторной медицины, встреч с экспертами. В рамках работы конгресса были подробно рассмотрены основные проблемы взрослой и педиатрической пульмонологии (пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), легочная гипертензия, интерстициальные заболевания легких), проведена фтизиатрическая школа, в течение всех дней конгресса работала секция торакальных хирургов, огромное внимание уделялось опыту ведения пациентов с лимфоангиолеиомиоматозом, работала секция организации помощи и методологического лечения курящего человека, обсуждались клинические аспекты синдрома ночного апноэ сна. Президентом конгресса был избран профессор кафедры

пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, доктор медицинских наук, Белевский А.С.

### ХОБЛ

Большое внимание уделялось проблеме ХОБЛ, в изучении которой произошел безусловный прорыв. Резко возросла роль сопутствующих заболеваний в оценке тяжести ХОБЛ. Предложенная на XXI Конгрессе Европейского респираторного общества классификация тяжести ХОБЛ, базирующаяся не только на постбронходилатационном значении объема форсированного выдоха за 1-ую секунду, но и на тяжести клинических проявлений, оцененных по шкалам MRC и CAT, а также на частоте обострений, нашла свое воплощение в клинической практике. Тяжесть болезни теперь обозначается от минимальной – А до максимальной – D (табл. 1). Рассматривалось многообразие проявлений этой болезни, выделение новых ее фенотипов и необходимость индивидуализированного подхода к лечению каждого больного, создания так называемой персонализированной медицины.

Так, все меньшую роль играют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при лечении ХОБЛ. В последние годы появился новый противовоспалительный препарат из группы нового терапевтического класса ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) – рофлумиласт (Даксас, Takeda/Nycomed). Его особенностью является то, что он обладает выраженным синергизмом с бронходилататорами (основой базисной терапии больных ХОБЛ – дли-

ХОБЛ: GOLD, 2011

	C	D		
Категории больных	Высокий риск обострения-минимальная симптоматика	Высокий риск обострения-выраженная симптоматика		
GOLD обострения mMRC шкала CAT	3 или 4 ≥ 2/год 0-1 < 10	3 или 4 ≥ 2/год ≥ 2 ≥ 10		
	A	B		
Категории больных	Минимальный риск обострения-минимальная симптоматика	Минимальный риск обострения-выраженная симптоматика		
GOLD обострения mMRC шкала CAT	1 или 2 ≤ 1/год 0-1 < 10	1 или 2 ≤ 1/год ≥ 2 ≥ 10	↑ Степень обструкции	↑ Риск обострения

тельно действующими  $\beta_2$ -агонистами и пролонгированными М-холиномиметиками). Ингибирование ФДЭ-4 ведет к повышению показателя внутриклеточного цАМФ и уменьшению дисфункции лейкоцитов, гладкомышечных клеток дыхательных путей и легочных сосудов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а также фибробластов в эксперименте. Стимуляция человеческих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или лимфоцитов (*in vitro*) показала, что рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта тормозит высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В<sub>4</sub>, активные формы кислорода, ФНО $\alpha$ , интерферон гамма и гранзим В. Эффективность препарата была исследована в 2007 г. Grootendorts.

Активно используется и показывает хорошие результаты в лечении ХОБЛ бронхолитический препарат – блокатор М-холинорецепторов продолжительного действия Спирива Респимат (тиотропия бромид). Обладает одинаковым сродством к различным подтипам мускариновых рецепторов от М<sub>1</sub> до М<sub>5</sub>. В результате ингибирования М<sub>3</sub>-рецепторов в дыхательных путях происходит расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 ч. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленным высвобождением из связи с М<sub>3</sub>-рецепторами, по сравнению с ипратропия бромидом. При ингаляционном введении тиотропия бромид, как антихолинергическое средство N-четвертичной структуры, оказывает местное избирательное действие, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных антихолинергических побочных эффектов. Высвобождение тиотропия бромида из связи с М<sub>2</sub>-рецепторами происходит быстрее, чем из связи с М<sub>3</sub>-рецепторами. Высокое сродство к рецепторам и медленное высвобождение из связи с ними обуславливают интенсивный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ. Актуальность использования

препарата Спирива была представлена результатами клинических исследований UPLIFT и еще несколькими (Tashkin 2008, Voshaar T, 2008, Bateman E, 2010). Лечение Спиривой позволяет снизить риск возникновения сердечно-сосудистых и пульмонологических событий у пациентов с ХОБЛ.

Одним из новых препаратов, используемых в лечении ХОБЛ, и которому было посвящено несколько докладов – Индакатерол — агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов, пролонгированного действия (применяется 1 раз в сутки). Фармакологические эффекты агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов, включая индакатерол отчасти обусловлены стимуляцией внутриклеточной аденилциклазы — фермента, катализирующего превращение АТФ в циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат (циклический монофосфат). Повышенный уровень цАМФ приводит к расслаблению гладких мышц бронхов. Исследования *in vitro* показали, что индакатерол обладает активностью агониста  $\beta_2$ -рецепторов, которая в 24 раза выше активности к  $\beta_1$ -рецепторам и в 20 раз выше активности к  $\beta_3$ -рецепторам. Этот профиль селективности аналогичен формотеролу.

После ингаляции индакатерол действует местно в легких как бронходилататор. Индакатерол является практически полным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов человека с наномолярной активностью. В изолированном бронхе человека индакатерол продемонстрировал быстрое начало и продолжительность действия.

## БА

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных заболеваний человечества. В настоящее время полностью излечить больного от БА невозможно, поэтому цель терапии БА – достижение и поддержание контроля заболевания, что означает уменьшение или полное устранение различных проявлений БА под влиянием лечения. Критерии

Аффинность молекул ИГКС к глюкокортикоидным рецепторам

ИГКС	Индекс аффинности к ГКР
Кортизол	10
Циклесонид (неактивная молекула)	12
Беклометазона дипропионат	53
Беклометазон	76
Дексаметазон (эталон)	100
Флунизолид	180
Триамцинолона ацетонид	233
Будесонид	935
Дезциклесонид (активный метаболит циклезонида)	1200
17-беклометазона монопропионат	1345
Флутиказона пропионат	1800
Мометазона фуруат	2200

контролируемой БА определены в международном документе GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой) и могут быть достигнуты у большинства пациентов с БА при назначении адекватной фармакотерапии. К препаратам, способным обеспечивать длительный контроль БА, относятся ингаляционные (ИГКС) и системные кортикостероиды, кромогликат и декромил натрия, длительно действующие бета-2-агонисты в комбинации и ИГКС, пролонгированные теофиллины, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и антитела к иммуноглобулину Е (IgE). Вместе с тем, несмотря на успехи фармакотерапии БА, достигнутые за последние двадцать лет, уровень контроля заболевания остается по-прежнему менее 50%.

Несколько докладов в секции БА были посвящены препарату ИГКС мометазону фуруат, выпускаемого под торговым названием Асманекс Твистхейлер, который применяется один раз в день, что безусловно, способствует оптимизации терапии БА. Фармакологические эффекты ИГКС обусловлены их связью с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР), которые экспрессируют большинство клеток человеческого организма. Молекулы ИГКС имеют различное сродство (аффинность) к ГКР. Молекула мометазона фуруата обладает самой высокой аффинностью к ГКР (табл. 2)

Механизм противоаллергического и противовоспалительного эффектов мометазона фуруата в значительной степени обусловлен его способностью снижать высвобождение медиаторов воспаления. Механизм противоаллергического и противовоспалительного действия мометазона фуруата обусловлен его способностью ингибировать высвобождение

медиаторов воспаления. In vitro мометазона фуруат существенно ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов. В культурах клеток мометазона фуруат продемонстрировал высокую способность ингибировать синтез и высвобождение интерлейкинов 1,5 и 6 (ИЛ -1,ИЛ-5, ИЛ-6), а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ); он также является ингибитором продукции LT (лейкотриенов), а также чрезвычайно мощным ингибитором Th<sub>2</sub>-цитокинов, интерлейкинов 4 и 5, CD4+ Т-клетками человека.

Еще одним ИГКС, который не смогли обойти вниманием ведущие специалисты конгресса стал циклезонид (препарат Альвеско). Циклезонид гидролизует до биологически активного метаболита посредством фермента эстеразы в легких. Активный метаболит циклезонида, главным образом, метаболизируется до гидроксильированных неактивных метаболитов посредством CYP3A4 катализа. Клиренс циклезонида составляет около 152 л/час и дез-циклезонида – около 228 л/час, что свидетельствует о высокой степени экстракции вещества печенью. Циклезонид применяют только для пероральной ингаляции. Циклезонид должен приниматься в течение длительного периода времени ежедневно. Не рекомендуется прекращать лечение резко. Циклезонид дозируют индивидуально. Начальная доза должна быть подобрана в зависимости от тяжести состояния. При достижении желаемого клинического эффекта, дозу следует снизить до минимальной, необходимой для контролируемого проявления заболевания (табл. 3).

Учитывая ступенчатый подход к базисной терапии различных форм БА, большое внимание уделялось использованию монтелукаста натрия (пре-

Табл. 3

Взрослые, пожилые пациенты и подростки старше 12 лет

Астма легкой степени	160 мкг один раз в день
Астма средней степени	160-320 мкг один раз в день
Астма тяжелой степени	320-640 мкг один раз в день или 320 мкг два раза в день
Астма, зависящая от пероральных кортикостероидов	320-640 мкг два раза в день

парат Сингуляр) в лечении легкой степени тяжести и среднетяжелом течении БА. Монтелукаст натрия – селективный антагонист цистениловых рецепторов. Селективно блокирует лейкотриеновые рецепторы. Специфически ингибирует CysLT<sub>1</sub>-рецепторы цистениловых лейкотриенов (ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub> и ЛТЕ<sub>4</sub>) — наиболее мощных медиаторов хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме. Уменьшает выраженность спазма гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, отека, миграцию эозинофилов и макрофагов; уменьшает секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный транспорт. Бронхолитическое действие развивается в течение одного дня и продолжительно сохраняется. К преимуществам применения монтелукаста натрия относятся удобство и простота (лекарственная форма – жевательные таблетки), а также кратность применения – 1 раз в сутки.

Как препарат дополнительной терапии для лечения больных неадекватно контролируемой тяжелой персистирующей атопической БА (среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикоидов) был представлен омализумаб (Ксолар). Омализумаб – селективный иммунодепрессант, представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1 к антитела, которые селективно связываются с IgE человека. Омализумаб ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы FcεRI, лимитирует степень высвобождения медиаторов аллергического ответа. При лечении омализумабом пациентов с атопической бронхиальной астмой отмечается уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов. *In vitro* в базофилах, выделенных у пациентов, получавших лечение омализумабом, наблюдалось выраженное снижение (приблизительно на 90%) выброса гистамина после стимуляции аллергеном по сравнению с данными, полученными до лечения. Назначение омализумаба показано только больным с доказанной IgE-опосредованной БА.

В рамках научной программы Конгресса в докладе на тему: «Использование небулайзеров в профилактике и достижении контроля бронхиальной астмы и другой респираторной патологии в педиатрической практике» небулайзеры Microlife, V.Well, Philips Respironics были рекомендованы для использования в медицинских кабинетах и для домашнего использования в зависимости от конкретных особенностей прибора.

## Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора

муковисцидоза (МВТР) и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Это самое распространенное среди известных наследственных заболеваний. Каждый 20-й житель планеты является носителем дефектного гена. Рождение больного ребенка возможно на 25%, если оба родителя являются носителями генетического дефекта. Слово «муковисцидоз» происходит от латинских слов *mucus* — «слизь» и *viscidus* — «вязкий». Это название означает, что секреты (слизь), выделяемые различными органами, имеют слишком высокую вязкость и густоту. В результате страдают все эти органы: бронхолегочная система, поджелудочная железа, печень, железы кишечника, потовые и слюнные железы, половые железы. Осложнения со стороны органов дыхания – основная причина смерти и осложнений при МВ, свыше 90% пациентов с МВ умирают от болезней легких. Главным прогностическим фактором выживаемости являются показатели функции легких. При форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 40% от должного значения (с учетом возраста, пола и роста) двухлетний коэффициент смертности составляет около 50%. В связи, с чем вниманию слушателей были представлены доклады о разработке и применении новых лекарственных препаратов, включая ингаляционную форму тобрамицина и аэрозольную форму рекомбинантной человеческой ДНазы (рчДНазы).

Основная причина осложнений при МВ – это хронические инфекции дыхательных путей. При обострении инфекционного процесса внутривенная антибиотикотерапия проводится не менее 10 дней. Обычно используют тикарциллин, азлоциллин, цефтазидим, азтреонам, или имипенем, в сочетании с такими аминогликозидами, как тобрамицин. Интермиттирующее введение ингаляционного тобрамицина пациентам с МВ и *P. aeruginosa*, у которых ОФВ<sub>1</sub> составляет от 25 до 75%, улучшает функцию легких и снижает риск госпитализации. Были представлены несколько форм препаратов, содержащих тобрамицин. Брамитоб – назначают ингаляционно, с использованием небулайзера. Взрослым и детям старше 6 лет по 300 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. Интервал между введениями должен составлять не менее 6 ч. После завершения первого курса делают перерыв на 28 дней и проводят второй курс по описанной схеме. Препарат Тоби® назначается в форме ингаляций. При ингаляции препарата тобрамицин преимущественно остается в дыхательных путях, не проникает через эпителий. Биодоступность тобрамицина зависит от техники ингаляции и состояния дыхательных путей. Через 10 мин после ингаляции 300 мг препарата Тоби® средняя концентрация тобрамицина в мокроте составляет 1237 мкг/г (35–7414 мкг/г). Тобрамицин не накапливается в мокроте. Концентрация колеблется в широких пределах. Через 2 ч после ингаляции концентрация тобрамицина составляет 14% от концен-

трации через 10 мин. Средняя сывороточная концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляции 300 мг препарата Тоби® у пациентов с муковисцидозом составляет 0,95 мкг/мл. Спустя 20 нед. после начала лечения препаратом Тоби® средняя концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляции равняется 1,05 мкг/мл. Выводится преимущественно с мокротой, незначительная часть — путем клубочковой фильтрации.  $T_{1/2}$  тобрамицина из сыворотки — примерно 2 ч.

У многих пациентов с МВ и гиперреактивностью бронхов функцию легких можно улучшить ингаляцией муколитиков. Акцент был сделан на использовании такого препарата как Пульмозим, представляющий собой фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I (ДНКазу) или дорназу альфа, идентичную выделенной из мочи ДНКазе человека. Дорназа альфа является полученным с помощью генной инженерии вариантом природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК. При МВ накопле-

ние вязкого гнойного секрета в дыхательных путях играет важную роль в нарушении функции внешнего дыхания и в обострении инфекционных процессов. Гнойный секрет содержит в очень высокой концентрации внеклеточную ДНК, которая является вязким полианионом, высвобождающимся из разрушающихся лейкоцитов, которые накапливаются в результате инфекции. In vitro дорназа альфа гидролизует ДНК в мокроте и значительно уменьшает вязкость мокроты при МВ.

Впервые в истории конгрессов введены такие формы представления материала, как большие клинические обходы, встречи с экспертами, симпозиум «Пульмонология за год».

В последний день конгресса проведены симпозиумы, посвященные региональным проблемам пульмонологии. Во все дни работы Конгресса проводилось кардио-респираторное обследование всех желающих в припаркованном рядом со зданием РАН пульмомобиле.

### За підсумками XXII Російського конгресу з хвороб органів дихання

*Е.А. Костюкова*

Стаття присвячена підсумкам роботи XXII Російського конгресу з хвороб органів дихання.

Ключові слова: національний конгрес, рекомендації, клінічні дослідження.

### Outcomes of the Russian Congress XXII on respiratory diseases

*E.A. Kostyukova*

The article is devoted to the results of the Russian Congress XXII on respiratory diseases.

Keywords: National Congress, recommendations, clinical studies.