

А. Я. Дзюблик

## ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННАЯ БРОНХООБСТРУКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХОЗЛ: ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ — ХОРОШИЙ РЕЗУЛЬТАТ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Согласно определению GOLD (2011), обострение ХОЗЛ — это острое явление в течении заболевания, которое проявляется ухудшением респираторных симптомов болезни, выходящим за пределы повседневной вариабельности, и требует внесения изменений в базисную терапию. Об обострении ХОЗЛ свидетельствует усиление таких симптомов, как кашель и одышка, а также гиперпродукция мокроты и/или появление ее гнойного характера.

Как известно, ХОЗЛ является неуклонно прогрессирующим заболеванием. При этом обострение рассматривается как один из важнейших факторов, ускоряющих темпы прогрессирования ХОЗЛ. Кроме того, обострения ухудшают качество жизни, увеличивают экономические потери, усиливают воспаление в дыхательных путях и повышают смертность больных. На сегодняшний день в США только прямые расходы на лечение пациентов с ХОЗЛ превышают 18 млрд долларов. По данным ВОЗ, обострения ХОЗЛ ежегодно уносят около 3 млн человеческих жизней.

Более половины случаев обострений ХОЗЛ (по данным литературы, от 50 до 80 %) обусловлены инфекционными агентами, среди которых 40–50% случаев приходится на типичные бактерии, 30–40 % – вирусы, 5–10 % — атипичные микроорганизмы. Наиболее частыми бактериальными возбудителями обострений являются гемофильная палочка, пневмококк, клебсиелла, моракселла, золотистый стафилококк (рис. 1). У пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ при обострении нередко выявляют синегнойную палочку.

Среди вирусных агентов обострения ХОЗЛ следует выделить аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и др. (рис. 2). Вирусные обострения ХОЗЛ возникают, как правило, в зимние месяцы и имеют более тяжелое течение и более длительный период восстановления по сравнению с бактериальными.

К препаратам первой линии в лечении обострений ХОЗЛ относятся этиотропные средства (антибиотики или противовирусные средства), системные кортикостероиды и бронхолитики короткого действия ( $\beta_2$ -агонисты, холинолитики).

Важным условием эффективного лечения обострения ХОЗЛ является раннее назначение этиотропных препаратов. Отсутствие или позднее назначение этих лекарственных средств ассоциируется с более длительным течением обострения и повышением риска развития осложнений.

Антибиотикотерапия при обострении ХОЗЛ показана в тех случаях, когда подтверждена его бактериальная природа. Поскольку провести лабораторную идентификацию бактериального возбудителя обострения ХОЗЛ достаточно сложно и не всегда возможно, вероятность бактериальной этиологии обострения оценивают с помощью клинических критериев, предложенных Anthonisen. Показанием к назначению антибиотиков является наличие как минимум двух из трех основных

критериев обострения ХОЗЛ, таких как усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты, при этом наличие гнойной мокроты является обязательным признаком для назначения антибиотикотерапии. Также антибиотики рекомендуют назначать при очень тяжелом течении обострения.

Поскольку основными бактериальными возбудителями инфекционного обострения ХОЗЛ выступают гемофильная палочка и моракселла, которые часто являются продуцентами  $\beta$ -лактамаз, с целью терапии рекомендуется назначение защищенных  $\beta$ -лактамных антибиотиков.

При отсутствии указанных выше критериев следует предположить вирусную этиологию обострения. Для идентификации возбудителя вирусного обострения ХОЗЛ можно использовать классические вирусологические методы, серологические методы, молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция) и экспресс-методы (быстрые тесты).

Первые два метода малопригодны для рутинного клинического применения, поскольку дают результат не раньше чем через 2 недели.

Полимеразная цепная реакция позволяет провести идентификацию возбудителя обострения в течение нескольких часов.

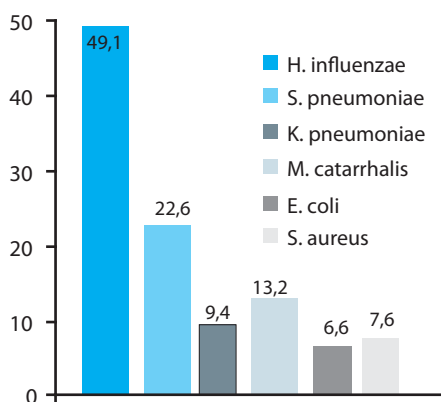
Этот метод является ведущим в определении вирусов птичьего и свиного гриппа, метапневмовируса и некоторых других респираторных вирусов. Он также перспективен для выявления атипичных микроорганизмов — *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*.

Однако окончательное место полимеразной цепной реакции в диагностике инфекций нижних дыхательных путей не определено, и этот метод пока не может быть рекомендован для широкого использования.

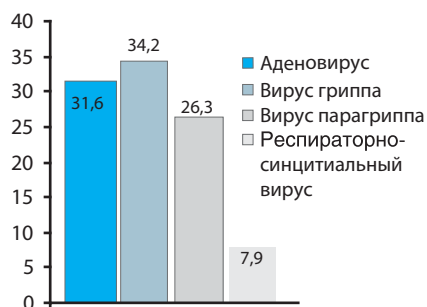
В основе экспресс-тестов лежит специфическое взаимодействие антигенов и антител на хроматографической мембране и формирование специфического иммунного комплекса. Индикация иммунного комплекса происходит при окрашивании коллоидным золотом, заранее нанесенным на хроматографическую мембрану в виде тонкой полоски. Проведение быстрого теста занимает в среднем 10–15 минут и не требует особых условий. Поэтому технология экспресс-тестов может быть применена для обследования в любых медицинских учреждениях по всей территории Украины. На сегодняшний день в распоряжении врачей есть быстрые тесты для идентификации вирусов гриппа А и В, аденовируса и респираторно-синцитиального вируса. Кроме того, быстрые тесты позволяют проводить диагностику легионеллезной и пневмококковой инфекции. Их информативность составляет 90–95 %.

Что касается этиотропной терапии, то на сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены только противовирусные препараты, активные в отношении вируса гриппа (озельтамивир, занамивир). Хороший клинический эффект в лечении обострений ХОЗЛ гриппозной этиологии может быть достигнут при назначении данных препаратов в первые сутки от начала заболевания. В случае более позднего назна-

чения их эффективность значительно снижается. При обострениях ХОЗЛ, вызванных другими вирусами, некоторые авторы предлагают назначать интерфероны или индукторы интерферонов, однако широкое применение этих препаратов в клинической практике ограничено ввиду недостаточной на сегодняшний день доказательной базы их эффективности.



**Рис. 1. Этиология бактериального обострения ХОЗЛ (Дзюблик А. Я. и соавт., 2006)**



**Рис. 2. Этиология вирусного обострения ХОЗЛ (Дзюблик А. Я. и соавт., 2006)**

Следует напомнить, что бронхообструкция при ХОЗЛ имеет обратимый (отек слизистой оболочки, гипер- и дискризия, спазм гладких мышц бронхов) и необратимый (эмфизема, перибронхиальный фиброз) характер. Медикаментозной коррекции поддается обратимый компонент, на который и должна быть направлена симптоматическая терапия.

В основе симптоматической терапии обострения ХОЗЛ лежит воздействие на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Известно, что большую роль в обеспечении тонуса бронхов играет парасимпатическая иннервация, которая осуществляет свое воздействие путем влияния на три типа холинорецепторов. М1-холинорецепторы располагаются на парасимпатических ганглиях. Их активация приводит к ускорению передачи нервного импульса. М2-холинорецепторы находятся в парасимпатических постганглионарных волокнах, и при их активации прекращается высвобождение ацетилхолина. При стимуляции М3-холинорецепторов, которые расположены на

поверхности мышечных клеток бронхов, происходит сокращение мышечного слоя бронхов и сужение их просвета.

Вирус-индуцированная бронхообструкция у пациентов с ХОЗЛ связана в первую очередь с образованием большого количества медиаторов воспаления, которые раздражают окончания блуждающего нерва. При этом происходит блокирование М2-холинорецепторов и активация М1- и М3-холинорецепторов, что вызывает спазм гладкой мускулатуры и гиперсекрецию слизи.

Таким образом, для достижения максимального бронходилатационного эффекта при вирусном обострении ХОЗЛ необходимы блокирование М1- и М3-рецепторов и активация М2-рецепторов. Поэтому вагус-опосредованный бронхоспазм не может быть эффективно купирован с помощью только монотерапии  $\beta_2$ -агонистами короткого действия, что требует назначения комбинированных бронхолитиков, включающих холинолитик. Такой комбинацией является препарат Беродуал, содержащий  $\beta_2$ -агонист фенотерола гидробромид и холинолитик ипратропия бромид. Беродуал обеспечивает эффективный контроль симптомов бронхообструкции при вирус-индуцированных обострениях ХОЗЛ за счет двойного механизма бронходилатационного действия и синергизма двух бронходилататоров. Кроме того, наличие М-холинолитика в составе препарата Беродуал, помимо бронходилатационного эффекта, способствует снижению чувствительности кашлевых рецепторов, уменьшению секреции вязкой мокроты, уменьшению потребления кислорода дыхательными мышцами, что в целом обеспечивает более быстрое купирование обострения ХОЗЛ. И наконец, комбинация двух бронхолитиков позволяет минимизировать риск побочных эффектов за счет уменьшения дозы каждой из лекарственных субстанций.

Для эффективного лечения обострения ХОЗЛ важен правильный выбор не только действующего вещества бронхолитика, но и доставочного устройства. Поскольку многие пациенты с обострением ХОЗЛ не могут корректно использовать дозированные аэрозольные ингаляторы из-за низкой скорости вдоха, обусловленной выраженной бронхообструкцией, им рекомендована ингаляция лекарственных средств с помощью небулайзера. В данном случае с успехом может применяться Беродуал, который выпускается не только в форме дозированного аэрозольного ингалятора (фенотерола гидробромид 50 мкг и ипратропия бромид 20 мкг в одной дозе), но и в виде раствора для небулайзерной терапии. Следует отметить, что Беродуал раствор для ингаляций является единственной в Украине комбинацией двух бронхолитиков для небулайзерной терапии.

1 мл (20 капель) Беродуала раствора для ингаляций содержит 250 мкг ипратропия бромид и 500 мкг фенотерола гидробромид.

Помимо назначения ингаляционных бронходилататоров короткого действия, симптоматическая терапия обострения ХОЗЛ может включать применение кортикостероидов, муколитиков, теофиллинов и контролируемой кислородотерапии.