

Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdееv

COPD as a systemic disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ у мужчин старше 45 лет в странах Европы составляет от 8,4 до 13,1 % [2–4]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций. ХОБЛ является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [5].

Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и связано с абнормальным воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы, причем основной причиной является курение. Хотя ХОБЛ поражает легкие, она также приводит к значимым системным проявлениям [5].

В данном определении ХОБЛ появились новые положения: 1) заболевание можно предупредить и лечить; 2) заболевание связано с системными проявлениями. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны, пока изучены недостаточно, среди них важное место занимают: гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни и системное воспаление. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые эффекты.

Системное воспаление при ХОБЛ

Системная воспалительная реакция или системное воспаление у больных ХОБЛ является относительно новой концепцией. Как подчеркивается в определе-

нии заболевания, ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей [1, 5]. На ранних стадиях заболевания воспалительный процесс, который чаще всего вызывается ингаляцией табачного дыма, может быть обратим. Однако со временем воспаление дыхательных путей становится хроническим, персистирующим даже после прекращения курения [6]. Основным местом воспаления при ХОБЛ являются малые дыхательные пути [7], однако активное воспаление присутствует также и в крупных бронхах, и в легочной паренхиме, и в легочных сосудах [1]. Во многих исследованиях продемонстрировано наличие в легких высоких уровней провоспалительных цитокинов и других медиаторов [8]. Например, в индуцированной мокроте у больных ХОБЛ обнаруживают повышенные уровни IL-8 и TNF- α [9], которые еще больше возрастают во время обострения ХОБЛ [10]. Те же самые цитокины присутствуют в высоких концентрациях у больных ХОБЛ и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [11].

При ХОБЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный протеин (CRP), фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , хемокины IL-8) [12]. У больных ХОБЛ происходит повышение экспрессии адгезивных молекул нейтрофилов, усиление высвобождения нейтрофилов из костного мозга, а также нарушение функции нейтрофилов и их способности к деформации. Данные изменения приводят к повышению секвестрации нейтрофилов в микроциркуляторном русле легких [13].

Наличие системного воспаления у стабильных больных ХОБЛ было показано в метаанализе *W.Q.Gan et al.* [14], включавшем 14 исследований, посвященных изучению маркеров системного воспаления при ХОБЛ. В целом уровень провоспалительных цитокинов и других медиаторов у больных ХОБЛ значительно превышал показатели в группах сравнения: CRP — на 1,86 мг/л (95 % ДИ: 0,75–2,97 мг/л); фибриноген — на 0,37 г/л (95 % ДИ: 0,18–0,56 г/л); TNF- α — на 2,64 пг/мл (95 % ДИ: 0,44–5,72 пг/мл); лейкоциты крови — на $0,88 \times 10^9$ клеток/л (95 % ДИ: $0,36–1,40 \times 10^9$ клеток/л). Выраженность воспалительного ответа у больных ХОБЛ прогрессивно увеличивалась по мере прогресси-

вания заболевания (т. е. снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁).

Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно. Предполагается, что взаимосвязь между местным (т. е. бронхолегочным) и системным воспалением осуществляется несколькими путями: 1) выход стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию; 2) активация лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге; 3) стимуляция костного мозга и печени провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми воспалительными и структурными клетками [15]. Стимуляция данных органов приводит к еще большей продукции лейкоцитов, тромбоцитов, CRP и фибриногена [16].

Маркеры системного воспаления и прогноз больных ХОБЛ

В ряде недавно опубликованных исследований было продемонстрировано, что высокие уровни маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ могут быть связаны с более высокой летальностью больных, их более частыми госпитализациями в стационар и более быстрым прогрессированием заболевания.

M. Dahl et al. [17] изучали влияние системного воспаления на прогноз больных ХОБЛ. Исследование было основано на данных, полученных в ходе продолжающегося исследования *Copenhagen City Heart Study*, и включало 1 302 больных с бронхиальной обструкцией, наблюдение за которыми проводилось в течение 8 лет. Число госпитализаций и число смертей больных ХОБЛ было достоверно выше у пациентов с уровнем CRP > 3 мг/л по сравнению с больными с CRP < 3 мг/л (*log rank: p* = 0,001). После внесения в статистическую модель поправок на возраст, пол, ОФВ₁, стаж курения, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) отношения риска неблагоприятных событий у больных ХОБЛ по-прежнему зависели от исходных уровней CRP сыворотки крови (табл. 1). Абсолютный риск госпитализации и смерти в течение 10 лет у больных ХОБЛ с CRP более 3 мг/л были 54 % и 57 % соответственно. Таким образом, CRP сыворотки крови является сильным независимым предиктором смерти больных ХОБЛ.

В исследовании *S.F.P. Man et al.* [18] проводился анализ взаимосвязи между уровнями сывороточного CRP и сердечно-сосудистыми событиями у больных

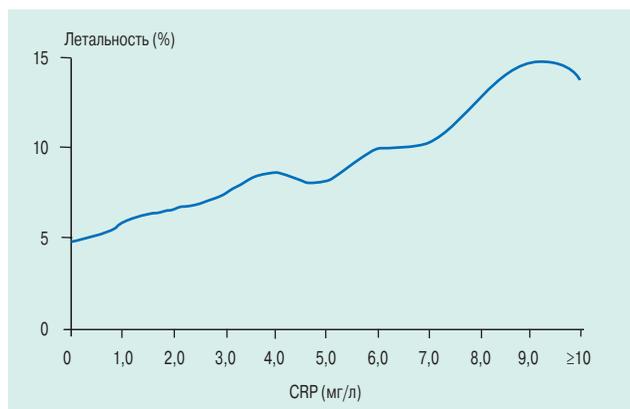


Рис. 1. Риск летальности от всех причин в зависимости от уровня CRP: исследование *Lung Health Study* [18]

ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Исследование включало 4 803 больных из базы данных *Lung Health Study*. По данным исследования, уровни CRP сыворотки крови были ассоциированы с летальностью от всех причин, сердечно-сосудистой летальностью и летальностью от рака легкого. Больные с наиболее высоким квинтилем CRP имели относительный риск (ОР) летальности от всех причин 1,79 (95 % ДИ 1,25–2,56) по сравнению с наиболее низким квинтилем CRP. Для сердечно-сосудистой летальности и летальности от рака легкого ОР составил 1,51 (95 % ДИ 1,21–1,95) и 1,85 (95 % ДИ 1,10–3,13) соответственно. Кроме того, высокие уровни CRP были ассоциированы с более быстрым ежегодным снижением ОФВ₁ (*p* < 0,001). Зависимость летальности больных ХОБЛ от уровней CRP представлена на рис. 1.

G.C. Donaldson et al. [19] продемонстрировали, что высокий уровень системного воспаления приводит к более быстрому снижению ОФВ₁. В исследовании в течение 7,3 лет проводилось наблюдение за 148 больными ХОБЛ. Среднее ежегодное снижение ОФВ₁ составило 1,5 %_{долж.}, что эквивалентно 40 мл/год. При этом у больных с исходно более высокой концентрацией фибриногена плазмы падение ОФВ₁ происходило на 0,40 %/год быстрее по сравнению с больными без повышения фибриногена (*p* = 0,014).

Снижение питательного статуса

Снижение питательного статуса (кахексия) является частым спутником ХОБЛ [20]. "Необъяснимое" снижение массы тела встречается у 10-15 % больных с

Таблица 1
Риск исходов ХОБЛ в зависимости от уровней CRP сыворотки крови [17]

Исходы ХОБЛ	Концентрации CRP > 3 мг/л vs ≤ 3 мг/л			
	События (n)	ОР общее	ОР (с поправкой на возраст)	ОР (с многими поправками)*
Госпитализации ХОБЛ	139	1,7 [1,2–2,4]	1,6 [1,2–2,34]	1,4 [1,0–2,0]
Смерти от ХОБЛ	58	2,7 [1,6–4,7]	2,75 [1,5–4,4]	2,2 [1,2–3,9]
Смерть от любых причин	329	1,8 [1,4–2,2]	1,7 [1,4–2,1]	1,4 [1,1–1,8]

Примечание: все данные представлены как отношение риска (95 % ДИ); * — поправки на пол, возраст, ОФВ₁, стаж курения, наличие ИБС.

легкими и среднетяжелыми стадиями ХОБЛ и у 50 % больных с крайне тяжелыми стадиями ХОБЛ (т. е. при наличии хронической гипоксемии) [20]. Основной причиной снижения веса больных является потеря мышечной массы, в то время как уменьшение жировой массы имеет меньшее значение [21]. Причины снижения веса больных изучены недостаточно. Считается, что недостаточное потребление пищи имеет относительно небольшое значение за исключением эпизодов обострения заболевания [22]. Важное значение имеет повышение базального метаболического уровня, т. е. повышенное "сжигание топлива" организмом больного [22]. Причиной повышенного базального метаболического уровня может быть повышение потребления кислорода ($V'O_2$) дыхательными мышцами вследствие увеличения работы дыхания [23]. Однако и другие нереспираторные скелетные мышцы также характеризуются высоким $V'O_2$ [24]. Среди причин высокого $V'O_2$ обсуждается роль системного воспаления [25], гипоксии [26], некоторых лекарственных препаратов, которые часто принимают больные ХОБЛ (β_2 -агонисты) [27].

Снижение массы тела у больных ХОБЛ является важным прогностическим фактором, независимым от других маркеров тяжести ХОБЛ, таких как $ОФВ_1$ или PaO_2 (рис. 2) [20, 28]. *A.M.Schols et al.* [20] показали, что прогноз больных ХОБЛ можно улучшить при условии коррекции массы тела. Кроме того, показана ассоциация низкого питательного статуса больных с низким качеством жизни [29] и сниженной толерантностью больных к физическим нагрузкам [30]. С учетом важности питательного статуса относительно недавно предложены новые методы для оценки тяжести больных ХОБЛ. Например, *B.R.Celli et al.* [31] предложили шкалу VODE, основанную не только на показателе $ОФВ_1$, но и на таких параметрах, как индекс массы тела (ИМТ), дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, одышка (диспноэ;

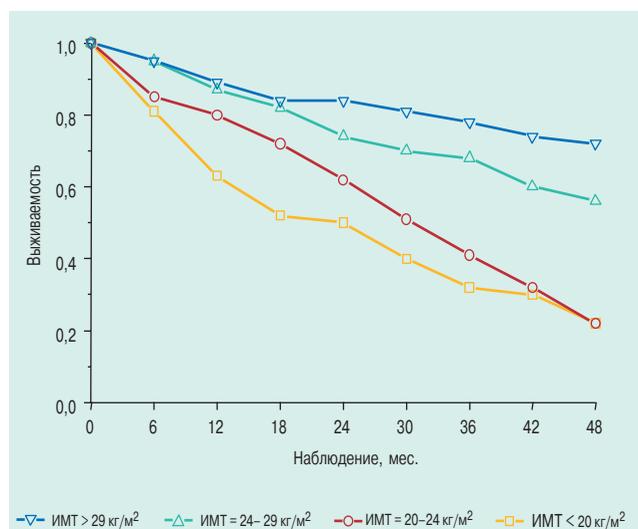


Рис. 2. Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от ИМТ [20]

Таблица 2
Шкала оценки тяжести состояния больных ХОБЛ (VODE) [31]

Показатель	0	1	2	3
$ОФВ_1$ (% $_{дож.}$)	> 65	50–65	35–49	< 35
Диспноэ MRC (баллы)	0–1	2	3	4
6-MWD (м)	> 350	250–349	150–249	< 149
ИМТ (кг/м ²)	> 21	< 21		

Примечание: MRC — оценка одышки по шкале MRC; 6-MWD — дистанция пути во время 6-минутного теста; BMI — индекс массы тела.

табл. 2). Каждый из этих показателей имеет большой прогностический вес. Наибольшее число баллов означает наихудший прогноз. Оценка больных при помощи шкалы VODE, по сравнению с $ОФВ_1$, позволяет лучше прогнозировать риск летальности больных ХОБЛ, в том числе летальности от респираторных причин [31].

Дисфункция скелетных мышц

Дисфункция скелетных мышц (ДСМ) является частым событием у больных ХОБЛ, особенно у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом ХОБЛ [32]. ДСМ характеризуется функциональными (снижение силы и выносливости мышц, изменение активности ферментных систем) и анатомическими (атрофия, нарушение соотношения миофибрилл) изменениями, которые приводят к снижению физической работоспособности больных ХОБЛ [12].

Традиционно считается, что главной причиной нарушения толерантности к физическим нагрузкам при ХОБЛ является развитие одышки, однако в ряде случаев больные ХОБЛ прекращают выполнение нагрузок вследствие развития утомления мышц ног, в основе чего лежит ДСМ [33]. ДСМ складывается из 2 различных феноменов: 1) атрофии мышц (митохондриальные нарушения, потеря сократительных белков) и 2) нарушения функции оставшейся мускулатуры (не подвергшейся атрофии) [34].

По данным ряда исследований, сила одной из наиболее мощных скелетных мышц организма — квадрицепса — у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения снижена примерно на 30 % [35, 36]. В исследовании *S.Bernard et al.* [37] проводилась оценка силы и поперечной площади мышц туловища (*pectoralis major* и *latissimus dorsi*) и квадрицепсов у больных ХОБЛ (возраст 66 ± 7 лет, $ОФВ_1$ 44 ± 14 %). Оказалось, что сила всех оцениваемых мышц у больных ХОБЛ была значительно снижена, причем изменения больше касались квадрицепсов — снижение силы на 28 % по сравнению с пациентами контрольной группы, в то время как снижение силы мышц туловища было более умеренным — на 15–16 % по сравнению с контролем. Поперечная площадь скелетных мышц у больных ХОБЛ была ниже, чем у пациентов группы сравнения, также примерно на 30 %.

Отличительным свойством ДСМ у больных ХОБЛ является значительное изменение соотноше-

ния сократительных миофибрилл: уменьшение доли миофибрилл I типа (медленных, оксидативных) и повышение доли миофибрилл IIb типа (быстрых, гликолитических) [38]. Уменьшение доли миофибрилл I типа в скелетных мышцах у больных ХОБЛ дает основание предполагать, что оксидативная способность мышц будет также снижена. Действительно, проведенные исследования демонстрируют снижение активности оксидативных энзимов (цитрат-синтазы, 3-гидроксиацил СоА дегидрогеназы и др.) и адаптивное повышение уровня гликолитических энзимов (фосфофруктокиназы, цитохромоксидазы) [39].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ДСМ пока изучены недостаточно, ниже представлены причины ДСМ у больных ХОБЛ [12, 40]: малоподвижный образ жизни; системное воспаление; оксидативный стресс; низкий питательный статус; гипоксемия; гиперкапния; воспаление; лекарственные препараты (кортикостероиды); электролитные нарушения.

Каждая из данных причин вносит свой вклад в развитие ДСМ. Малоподвижный образ жизни является одним из наиболее важных факторов, ведущих к ДСМ. Физическая активность больных ХОБЛ чрезвычайно низка. По данным недавно опубликованного исследования *F.Pitta et al.* [41], больные ХОБЛ (возраст 64 ± 7 лет, ОФВ₁ 43 ± 18 %) в течение суток двигались лишь 44 ± 26 мин, и, по сравнению с добровольцами своего возраста (возраст 66 ± 5 лет), много меньше времени проводили в положении стоя, но значительно больше — в положении сидя и лежа. Общее время нагрузки больных ХОБЛ в данной работе хорошо коррелировало с силой скелетных мышц ($r = 0,64$, $p < 0,05$), что говорит о существенной роли малоподвижного образа жизни в развитии ДСМ, т. е. налицо т. н. "атрофия от бездействия" [42].

Большое значение в генезе ДСМ при ХОБЛ имеет системное воспаление. Цитокины IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и IL-1 могут подавлять продукцию основного анаболического гормона — инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [43]. Центральную роль в развитии скелетных миопатий играет TNF- α . В работе *M.Di Francia et al.* [44] уровень TNF- α у больных ХОБЛ с кахексией приблизительно в 10 раз превышал нормальные значения (70,2 pg/ml против 7,8 pg/ml; $p < 0,001$), в то же время уровень TNF- α у больных ХОБЛ без кахексии не отличался от нормы (6,7 pg/ml; рис. 3). Влияние цитокина TNF- α на скелетную мускулатуру реализуется некоторыми "прямыми" эффектами — анорексия, изменение уровня циркулирующих гормонов и катаболических цитокинов, изменение чувствительности тканей к данным факторам [45]. Кроме того, TNF- α оказывает негативное действие на скелетные мышцы "непрямым" путем — посредством активации фактора транскрипции NF- κ B, который нарушает дифференцировку и восстановление мышеч-

ной ткани вследствие ингибирования экспрессии MyoD [46].

О значении гипоксемии в генезе ДСМ говорят результаты работ, выявивших тесную взаимосвязь между PaO₂ и долей миофибрилл I типа в широчайшей мышце [47]. Гипоксемия ингибирует синтез протеинов в скелетных мышцах, приводит к Ca²⁺-зависимому протеолизу миофибрилл [48].

Роль системных глюкокортикостероидов (ГКС) в развитии ДСМ хорошо известна. Для стероидных миопатий характерна слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей. Описано 2 формы стероидных миопатий — острая, возникающая при приеме высоких доз ГКС в виде коротких курсов, и хроническая, более частая, возникающая при длительном приеме низких доз ГКС [49].

ДСМ у больных ХОБЛ имеет важные медицинские и социальные последствия. Доказано, что ДСМ является причиной низкой толерантности больных к физическим нагрузкам и низкой повседневной активности больных [50], снижения качества жизни больных [51], значительного повышения затрат ресурсов здравоохранения на лечение больных [52], а также снижения выживаемости больных [53].

Остеопороз

Хорошо известно, что распространенность остеопороза довольно высока у больных ХОБЛ, принимающих системные стероиды и высокие дозы ингаляционных стероидов [54, 55]. Однако даже у больных ХОБЛ не принимавших ингаляционные или системные стероиды, частота развития остеопороза составляет около 50 %, что вдвое выше, чем среди лиц той же возрастной категории, но не страдающих ХОБЛ [56]. В исследовании *N.R.Jorgensen et al.* [57], включавшем 68 тяжелых больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 33 ± 14 %), остеопению и остеопороз выявили у 68 % обследованных пациентов, причем прием стероидов не объяснял такую высокую распространенность снижения плотности костной ткани. *C.E.McEvoy et al.* [58]

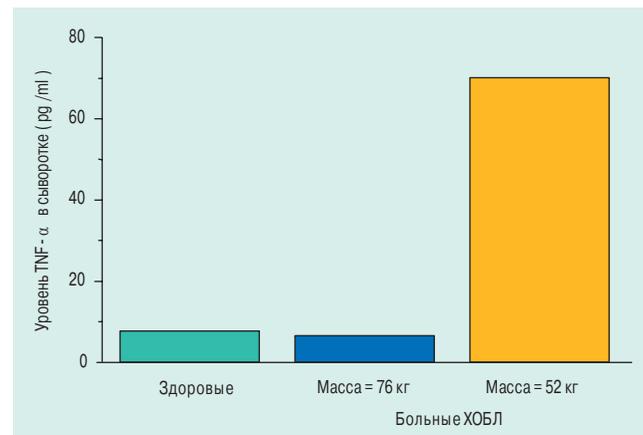


Рис. 3. Уровни TNF- α и масса тела у больных ХОБЛ [44]

обнаруживали переломы тел позвонков у 50 % пожилых больных ХОБЛ, никогда не принимавших никакие формы стероидов (средний возраст 68 ± 8 лет, средний ОФВ₁ 57 ± 19 %).

D.D.Sin et al. [59] проанализировали частоту развития остеопороза (снижение плотности костной ткани на величину более 2,5 стандартных отклонений (*SD*) от средней нормальной минеральной плотности кости) и остеопении (снижение плотности костной ткани на величину более 1 *SD*) у больных ХОБЛ — участников исследования *National Health and Nutrition Examination Survey III* (общее число участников — 9 502). Оказалось, что частота развития остеопении и остеопороза у больных ХОБЛ прогрессивно увеличивалась параллельно нарастанию тяжести бронхиальной обструкции. Наличие обструкции дыхательных путей повышало относительный риск остеопороза в 1,9 раз (95 % ДИ: 1,4–2,5), а наличие тяжелой обструкции (ОФВ₁ < 50 %) — в 2,4 раза (95 % ДИ: 1,3–4,4), причем поправки анализа с учетом возраста, курения, индекса массы тела, приема лекарственных препаратов (среди которых — системные и ингаляционные стероиды, эстрогены, бронходилататоры), не изменили результаты исследования.

Причины развития остеопении и остеопороза у больных ХОБЛ, кроме приема стероидов, могут включать: низкую физическую активность, курение, снижение уровня половых гормонов, гиперкапнию, снижение массы тела [60]. *C.E.Bolton et al.* [61] показали, что у больных ХОБЛ потеря нежировой массы тела и костной плотности идут параллельно друг другу и коррелируют с тяжестью заболевания, т. е. данные процессы по своей природе очень близки, а в их основе лежит разрушение белка в клеточном и экстраклеточном матриксе. У больных ХОБЛ с остеопенией были обнаружены повышенные уровни TNF- α в сыворотке. В экспериментальных работах *in vitro* было показано, что провоспалительные цитокины TNF- α и IL-6 могут стимулировать остеокласты и усиливать резорбцию костной ткани [62]. Таким образом, существуют основания предполагать роль системного воспаления в развитии остеопороза у больных ХОБЛ.

Анемия

ХОБЛ традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако в ряде недавно выполненных исследований было показано, что анемия также нередко встречается у больных ХОБЛ. В работе *A.Chambellan et al.* [63] (*ANTADIR study*), основанной на изучении когорты больных ХОБЛ ($n = 2\,524$), получавших длительную кислородотерапию в домашних условиях ($n = 2\,524$), доля пациентов с анемией (Ht < 39 % у мужчин и < 36 % у женщин) составила 12,6 % среди мужчин и 8,2 % — среди женщин, а доля больных с полицитемией (Ht > 54 %) — лишь 8,4 %. В исследовании *M.John*

et al. [64], включавшем 101 больного ХОБЛ (средний ОФВ₁ 37 ± 2 %), анемия была выявлена у 13 % больных.

В проспективном когортном исследовании *C.Cote et al.* [65] сравнивали клиническую значимость анемии и полицитемии у стабильных больных ХОБЛ ($n = 683$), наблюдавшихся в клиниках ветеранов. Анемию определяли как снижение Hb < 13 г/дл, полицитемию — как повышение Hb ≥ 17 г/дл у мужчин и ≥ 15 г/дл у женщин. Анемия присутствовала у 116 пациентов (17 %), а полицитемия — у 40 больных ХОБЛ (6 %). Больные с анемией отличались от остальных больных ХОБЛ более выраженной одышкой (2,8 vs 2,6 баллов по шкале MRC; $p = 0,04$), более низкими показателями дистанции ходьбы в 6-минутном тесте (265 vs 325 метров; $p < 0,0001$) и более коротким периодом выживаемостью больных (49 vs 74 мес; $p < 0,01$). В то же время больные с полицитемией отличались от больных без полицитемии только по индексу массы тела (28,2 vs 26,4 кг/м²; $p = 0,02$), и сам факт наличия полицитемии не сопровождался ухудшением прогноза больных.

По своему генезу анемия у больных ХОБЛ относится к т. н. анемиям хронических заболеваний, т. е. основной ее причиной является системное воспаление [66]. Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются: укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин [66].

О важной роли системного воспаления в развитии анемии при ХОБЛ свидетельствует работа *M.John et al.* [64]. В данном исследовании уровни CRP и IL-6 у больных ХОБЛ были значительно выше, чем у больных контрольной группы, кроме того, уровень CRP был существенно повышен у больных ХОБЛ с анемией по сравнению с больными ХОБЛ без анемии (табл. 3). Интересной находкой явился факт, что сывороточный уровень эритропоэтина у больных с анемией в 3 раза превышал значения эритропоэтина у больных без анемии (табл. 3). Была выявлена обратная корреляция между уровнями гемоглобина и эритропоэтина, что свидетельствует о наличии резистентности к эритропоэтину, т. е. наличие характерной черты анемий хронических заболеваний. В данной работе не была выявлена взаимосвязь между анемией и массой тела больных, что может говорить о том, что механизмы развития анемии при

Таблица 3
Сравнение показателей красной крови у больных ХОБЛ с анемией и без анемии [64]

Параметры	Больные ХОБЛ без анемии ($n = 88$)	Больные ХОБЛ с анемией ($n = 13$)	p
Гемоглобин, г/дл	$14,7 \pm 0,2$	$11,9 \pm 0,4$	$< 0,0001$
Эритроциты/пл	$4,85 \pm 0,05$	$4,09 \pm 0,11$	$< 0,0001$
CRP (Log), мг/дл	$-0,199 \pm 0,067$	$0,465 \pm 0,228$	$< 0,001$
Эритропоэтин, Е/л	$16,3 \pm 2,9$	$41,8 \pm 25,4$	$< 0,05$

ХОБЛ независимы от факторов питания. Кроме восполнения, свой вклад в развитие анемии у больных ХОБЛ могут вносить сопутствующие заболевания (эрозии и язвы желудка), курение, прием некоторых лекарственных препаратов (теофиллин может снижать пролиферацию эритроцитов) [66].

Анемия у больных ХОБЛ может оказывать негативное влияние на выживаемость больных. В исследовании ANTADIR была выявлена обратная ассоциация между уровнем гематокрита и выживаемостью больных ХОБЛ [63]. У больных с Ht < 35 % выживаемость в течение 3 лет составляла лишь 24 % (95 % ДИ: 16–33 %), в то время как у больных с Ht ≥ 55 % трехлетняя выживаемость равнялась 70 % (95 % ДИ: 63–76 %; рис. 4). В исследовании *B.R. Celli et al.* [31], включавшем 207 больных ХОБЛ, гематокрит также существенно различался среди больных, выживших и умерших в течение 4 лет наблюдения: 39 ± 4 % среди больных группы плохого прогноза (12 % больных) и 42 ± 5 % — среди больных группы благоприятного прогноза (88 % больных).

Сердечно-сосудистые эффекты

Большие эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые события [67, 68]. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживают не менее, чем у 50 % больных ХОБЛ [69]. Наличие ХОБЛ у больного повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [16].

В многочисленных исследованиях показана ассоциация между снижением показателя ОФВ₁ и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании *D.J. Hole et al.* [67], во время которого проводилось наблюдение за когортой больных более 15 тыс. человек в течение 15 лет, показатели ОФВ₁ ниже 73–75 % были ассоциированы с повы-

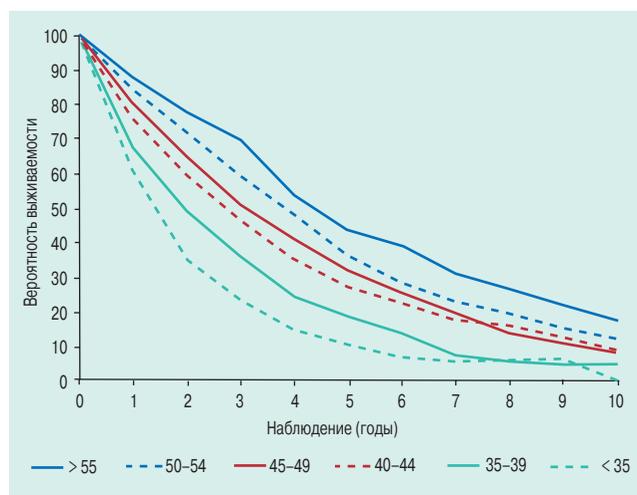


Рис. 4. Гематокрит как предиктор выживаемости больных ХОБЛ [63]

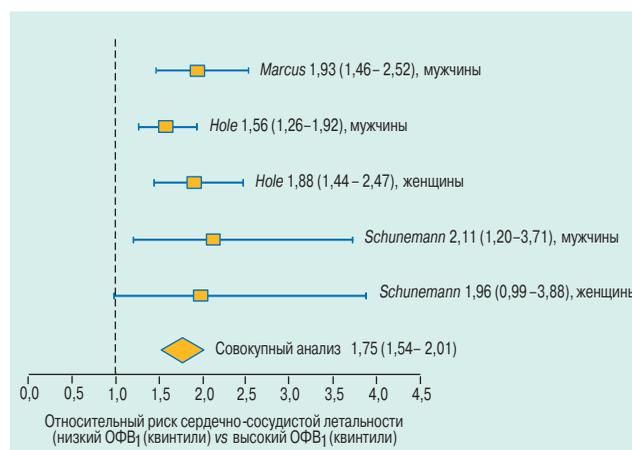


Рис. 5. Метаанализ: функция дыхания и риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ [67]

шением риска от ИБС на 26 % у мужчин и на 24 % — у женщин, причем низкий показатель ОФВ₁ оказывал влияние на сердечно-сосудистую летальность, независимо от статуса курения. Примечательно, что атрибутивный риск низкого ОФВ₁ в развитии летальности от ИБС (24–26 %) был сравним с атрибутивным риском гиперхолестеринемии (21–25 %). По данным метаанализа 12 исследований ($n = 83\,880$), проведенного этими же авторами, снижение ОФВ₁ характеризовалось относительным риском сердечно-сосудистой летальности 1,75 (95 % ДИ: 1,54–2,01; рис. 5) [69].

Скорость ежегодного снижения ОФВ₁ также является фактором риска сердечно-сосудистых событий. В исследовании *M.S. Tockman et al.* [70] максимальная скорость снижения ОФВ₁ была ассоциирована с повышением риска сердечной летальности в 3–5 раз. В другом крупном исследовании, *Lung Health Study*, в котором проводилось наблюдение за 5 887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения в течение 5 лет, доля сердечно-сосудистых событий в общей структуре летальности больных составляла 25 %, среди причин первой госпитализации больных — 42 %, второй госпитализации — 48 % [68]. Частота госпитализаций больных ХОБЛ вследствие инфекций нижних дыхательных путей была в 3 раза меньше, чем частота госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых событий. При снижении ОФВ₁ на каждые 10 % риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28 %, риск нефатальных коронарных событий — на 20 % (с учетом поправок на пол, возраст, курение и терапию). Все приведенные исследования достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

В недавно опубликованном исследовании ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) представлены результаты о наличии обратной взаимосвязи между риском развития ишемических инсультов и легочной функции [71]. Исследование включало 13 842 человек и длилось в течение 13 лет, в эти сроки в

исследуемой когорте было зафиксировано 472 ишемических инсульта. Для индивидуумов белой расы риск развития ишемических событий в соответствии с квартилями ОФВ₁ составлял (от низких к высоким квартилям) 1,59; 1,52; 1,26 и 1,00; и для квартилей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — 1,56; 1,80; 1,09 и 1,00; все тренды $p < 0,05$).

Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний может быть общий фактор риска — курение [72], а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (β_2 -агонисты и др.) [73]. В настоящее время накапливается все больше и больше данных о том, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [16]. D.D. Sin *et al.* [16] проанализировали карты 6 629 участников эпидемиологического исследования NHNES III. Вся когорта исследуемых лиц была разделена на 4 группы на основе их функции внешнего дыхания (ФВД; нет бронхиальной обструкции, легкая, среднетяжелая и тяжелая обструкция). Лица с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 50 %) в 2,18 раз чаще имели повышенные уровни CRP ($\geq 2,2$ мг/л) и в 2,74 раза чаще — высокие уровни CRP (> 10 мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания). Похожие закономерности были выявлены и для других маркеров системного воспаления — сывороточного фибриногена, тромбоцитов, лейкоцитов. Кроме того, у участников исследования с тяжелой бронхиальной обструкцией в 2,1 раза чаще выявляли электрокардиографические признаки перенесенного инфаркта миокарда. Уровни сывороточного холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, аполипопротеинов AI и B существенно не отличались между группами участников исследования, что говорит о том, что, в основном, ХОБЛ не вносит изменения в липидный профиль больных. Таким образом, данное исследование подтвердило, что ХОБЛ — это системное заболевание, при котором существует хроническое, персистирующее системное воспаление даже при легких и среднетяжелых формах заболевания.

Хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза [74]. Например, CRP — белок активной фазы, который повышен при воспалительных процессах (в т. ч. при диабете, ожирении, ХОБЛ), может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. увеличивать воспалительный каскад [75]. Поэтому не удивительно, что CRP является мощным независимым фактором-предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [76, 77].

Например, по данным *Framingham Study*, уровни CRP < 1 мг/л, 1–3 мг/л и ≥ 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [78].

Совсем недавно были представлены первые данные о взаимосвязи маркеров системного воспаления и легочной гипертензии у больных ХОБЛ [79]. В относительно небольшой когорте больных ХОБЛ (43 пациента, средний возраст $65,0 \pm 10,5$ лет) P.Joppa *et al.* обнаружили, что уровни CRP и TNF- α были существенно выше у больных с легочной гипертензией: 3,6 (медиана) vs 1,8 мг/мл и 4,2 vs 3,1 пкг/мл соответственно. При проведении множественного линейного регрессионного анализа оказалось, что лишь 2 фактора — PaO₂ и logCRP — являются независимыми предикторами повышения систолического давления в легочной артерии ($R^2 = 0,373$).

Другие системные проявления ХОБЛ

В качестве примера других системных проявлений ХОБЛ можно привести поражение нервной системы, язвенную болезнь желудка и сахарный диабет.

У больных ХОБЛ довольно часто встречаются латентные периферические нейропатии [80]. По данным J.A.Jarratt *et al.* [81], использовавших электрофизиологические и клинические методы исследования, частота выявления периферических нейропатий у больных ХОБЛ достигает 52 %, однако в большинстве случаев ($2/3$) электрофизиологические изменения не сопровождаются клиническими данными, т. е. нейропатии являются "субклиническими" или латентными. N.Takabatake *et al.* [82] представили доказательства наличия дисфункции автономного контроля нервной системы у больных ХОБЛ с кахексией. Среди других неврологических проявлений ХОБЛ необходимо отметить высокий уровень депрессий среди больных ХОБЛ [83].

Давно известно, что язвенную болезнь желудка довольно часто встречается среди больных эмфиземой и хроническим бронхитом [84]. Также замечено, что среди больных с язвой желудка, как среди курящих, так и некурящих, показатели ОФВ₁ и жизненной емкости легких часто снижены [85]. A.Roussos *et al.* [86] продемонстрировали наличие антител к *Helicobacter pylori* у 77,8 % больных ХОБЛ (и 54 % в группе контроля), причем серопозитивность к *H.pylori* у больных ХОБЛ была ассоциирована с системной воспалительной реакцией.

Наконец, накапливается все больше и больше данных о возможной ассоциации ХОБЛ и сахарного диабета II типа. J.S.Rana *et al.* [87] на основании базы данных эпидемиологического исследования *Nurses' Health Study* показали, что у больных ХОБЛ относительный риск развития сахарного диабета повышен в 1,8 раза (95 % ДИ: 1,1–2,8). По данным когортного исследования *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), включавшего 11 479 участников, низкие показатели FVC были ассоциированы с

риском развития диабета — HR 1,6 (1,3–2,0) у мужчин и HR 1,7 (1,3–2,1) — у женщин [88]. Частую ассоциацию ХОБЛ и сахарного диабета можно объяснить с позиции системного воспаления. Согласно недавно полученным данным, наличие хронического системного воспаления и связанные с ним повышенные уровни TNF- α , IL-6 и CRP являются причиной развития инсулинорезистентности и сахарного диабета [89].

Подходы к терапии ХОБЛ при наличии системных эффектов

Так как патогенез системных эффектов у больных ХОБЛ пока изучен недостаточно, специфической терапии, направленной против системных эффектов, пока не разработано. Однако на основе уже накопленных знаний можно давать определенные рекомендации. Например, с учетом того, что малоподвижный образ жизни (вследствие одышки) и гипоксемия играют важную роль в генезе системных проявлений ХОБЛ, то устранение этих факторов (оптимальная лекарственная терапия, респираторная реабилитация и кислородотерапия), безусловно, окажет благоприятный эффект на больного ХОБЛ. Кроме того, с учетом важной роли системного воспаления в патогенезе ряда системных проявлений при ХОБЛ, необходимо использование противовоспалительной терапии. К сожалению, на сегодня число противовоспалительных препаратов, используемых при ХОБЛ, ограничено и представлено преимущественно ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [1].

иГКС

Как выяснилось относительно недавно, иГКС представляют определенный интерес как препараты, способные уменьшать выраженность системного воспаления при ХОБЛ.

D.D.Sin et al. [90] провели рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффектов иГКС и оральных ГКС на системные маркеры воспаления у больных ХОБЛ. В исследование были включены 41 больной ХОБЛ с I и II стадиями по GOLD. После включения в исследование, в течение 4 нед. прекращалась терапия иГКС, которые большинство больных принимали до исследования, а затем больным на 2 нед. назначались либо ингаляционный флутиказон (500 мкг 2 р/с) или преднизолон per os (30 мг/с), или плацебо. После отмены иГКС уровень сывороточного CRP увеличился на 71 % (95 % ДИ: 16–152 %). Через 2 нед. после приема флутиказона уровень CRP снизился на 50 % (95 % ДИ: 9–73 %), в группе преднизолона уровень CRP снизился на 63 % (95 % ДИ: 29–81 %), прием плацебо не повлиял на уровень CRP. Ингаляционный флутиказон также достоверно снизил уровень IL-6 — на 26 % (95 % ДИ: 3–44 %; рис. 6). Таким образом, иГКС приводили к уменьшению выраженности системно-

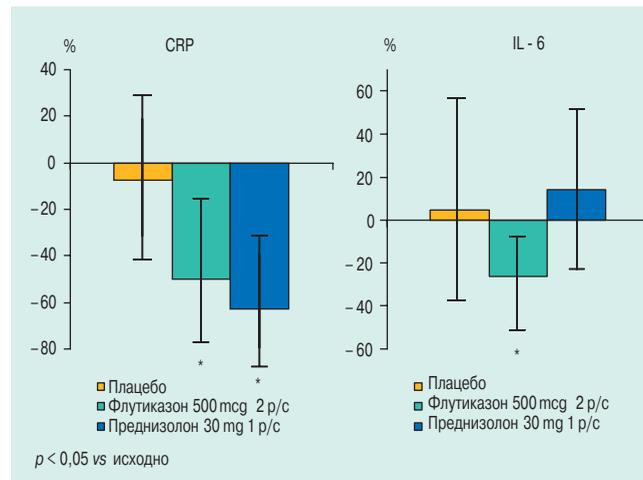


Рис. 6. Изменение уровня маркеров воспаления у больных ХОБЛ при терапии иГКС [59]

го воспаления при стабильном течении ХОБЛ. Была выявлена положительная корреляция между снижением уровней IL-6 и CRP, что дало возможность авторам исследования высказать гипотезу о том, что снижение сывороточного CRP опосредовано снижением продукции IL-6, что, в свою очередь, является результатом влияния иГКС на слизистую дыхательных путей [90].

Сходные результаты были получены в исследовании *V.M.Pinto-Plata et al.* [91], включавшем 88 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 1,2 л) и 71 лицо контрольной группы. На момент исследования около 60 % больных ХОБЛ использовали иГКС. Уровень сывороточного CRP у больных ХОБЛ ($5,03 \pm 1,51$ мг/л) был значительно выше, чем в группе контроля ($2,24 \pm 1,04$ мг/л), причем у больных ХОБЛ, принимавших иГКС, уровень CRP был на 40 % ниже, по сравнению с пациентами ХОБЛ, не принимавшими иГКС.

В ретроспективном эпидемиологическом исследовании *L.Huiart et al.* [92] показали, что иГКС у больных ХОБЛ позволяют снизить риск развития инфаркта миокарда. Авторы изучили истории 371 пациентов ХОБЛ, принимавших иГКС, и сравнили их с данными 1 864 больных ХОБЛ, не принимавшими данные препараты. Оказалось, что прием иГКС приводит к снижению частоты развития инфаркта миокарда на 18 %, причем максимальный благоприятный эффект — снижение риска инфаркта миокарда на 32 % ($p < 0,05$) — отмечено в группе больных, принимавших низкие дозы иГКС (50–200 мкг в перерасчете на беклометазон).

C.G.Lofdahl et al. [93] провели *post-hoc* анализ крупного исследования EUROSCOP, в котором в течение 3 лет проводилось сравнение эффективности терапии больных ХОБЛ ингаляционным будесонидом (593 больных) и плацебо (582 больных). Среди 1 175 больных у 49 в период проведения исследования были документированы 60 сердечно-сосудистых событий, включая стенокардию ($n = 32$) и инфаркт миокарда ($n = 23$). Оказалось, что большее число

сердечно-сосудистых событий достоверно чаще наблюдалось среди больных, принимавших плацебо (31 из 582 больных, или 5,3 %, по сравнению с 18 из 593 больных, или 3 %, $p < 0,05$), т. е. иГКС, возможно, обладают протективным эффектом против развития сердечно-сосудистых событий.

Статины

Довольно неожиданно хорошо изученные "нелегочные" препараты — статины — недавно привлекли внимание благодаря своей способности влиять на системные эффекты ХОБЛ.

Снижение летальности больных ХОБЛ на фоне приема статинов было показано в ретроспективном когортном исследовании *V.Soyseth et al.* [94], которые наблюдали за 854 больными ХОБЛ (средний возраст 70,8 лет) в течение 1,9 лет после развития обострения заболевания. Общая летальность больных на 1 тыс. человеко-лет составила 110 среди больных, получавших статины, и 191 — среди пациентов, их не получавших. После поправок на пол, возраст, стаж курения, функцию легких и сопутствующие заболевания, отношение риска для терапии статинами составило 0,57 (95 % ДИ 0,38–0,87, $p = 0,009$). При учете приема больными иГКС ОР составило 0,75 (95 % ДИ 0,58–0,98) — при приеме только иГКС, 0,69 (95 % ДИ 0,36–1,3) — при приеме только статинов и 0,39 (95 % ДИ 0,22–0,67) — при приеме статинов и иГКС (p -trend $< 0,001$). Таким образом, терапия статинами была ассоциирована с улучшением выживаемости больных ХОБЛ, а сочетанная терапия статинами и иГКС имела наибольший эффект.

В одной из работ было показано, что статины замедляют ежегодное снижение функциональных легочных показателей. В исследовании *W.G. Younis et al.* [95] в течение $2,7 \pm 1,6$ лет проводилось сравнение динамики функциональных показателей у 485 больных с заболеваниями легких, принимавших (238 пациентов) и не принимавших статины (196 пациентов). Больные, принимавшие статины, по сравнению с группой контроля, характеризовались более медленным темпом снижения ОФВ₁ ($0,012 \pm 0,21$ vs. $0,088 \pm 0,19$ л/год, $p = 0,0001$) и ФЖЕЛ ($0,023 \pm 0,44$ vs. $0,125 \pm 0,33$ л/год, $p = 0,0001$). Благоприятный эффект статинов был выявлен как у больных с обструктивными ($n = 319$), так и с рестриктивными заболеваниями легких ($n = 99$), независимо от статуса курения. Использование статинов у больных с бронхиальной обструкцией приводило к снижению визитов в отделение неотложной помощи и госпитализации больных на 35 % ($p = 0,02$).

Наиболее логичным объяснением эффектов статинов у больных ХОБЛ является их влияние на воспаление. В нескольких крупных исследованиях убедительно показано, что статины значительно снижают уровни СРР у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, независимо от уровня холестерина крови [77, 96, 97]. Кроме того, в экспериментальном исследовании на животных моделях

симвастатин подавлял воспалительный процесс, индуцированный сигаретным дымом [98].

Новые препараты

Значение более специфических противовоспалительных препаратов нуждается в уточнении. Например, эффективность антител, направленных против TNF- α (*infliximab* и др.), показана при других хронических воспалительных заболеваниях (болезнь Крона, ревматоидный артрит), но практически нет данных, позволяющих судить о противовоспалительном действии этих препаратов у больных ХОБЛ [99]. Получены первые клинические данные о возможном использовании при ХОБЛ другого препарата — моноклональных антител, направленных против IL-8 [100]. Препарат хорошо переносился больными и позволил достоверно уменьшить диспноэ в основной группе.

Заключение

Системные проявления являются важной составной частью ХОБЛ. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые эффекты. Среди причин, ведущих к развитию системных эффектов, важное место занимает системное воспаление. Терапия ХОБЛ должна быть направлена не только на легочные нарушения, но и на коррекцию системных проявлений.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org/.
2. *Pena V.S., Miravittles M., Gabriel R. et al.* Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981–989.
3. *Tzanakis N., Anagnostopoulou U., Filaditaki V. et al.* COPD group of the Hellenic Thoracic Society: prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125: 892–900.
4. *de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al.* European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
5. *Celli B.R., MacNee W., Agusti AG et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
6. *Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M.* Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 1355–1360.
7. *Chung KF, Caramori G, Groneberg DA, et al.* Airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2004; 351: 1459–1461
8. *Chung K.F.* Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; suppl 34: 50s–59s.



Дерево в парке в Мадриде, Испания, март 2007

Серетид: изменяя приоритеты терапии ХОБЛ

Инструкция по применению

В №011600/01 14.03.2006 (Мультидоз)
В №011602/01 26.12.2004 (Дозы)
ПРИНАДЛЕЖАЮЩАЯ ФОРМА. Дыхательный аэрозоль для ингаляций 25/100 мкг/доза, 25/120 мкг/доза, 25/200 мкг/доза, 100 доз; Мультидоз (длительный парентеральный препарат) 20/100 мкг/доза, 10/200 мкг/доза, 50/200 мкг/доза, 60 доз.

СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: сальметерол фумарат, флутиказон пропионат.
Вспомогательные вещества: 1,1,1,3-тетрафторэтан (ДАФ), азотный оксид (Мультидоза).
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутиказон пропионат, которые обладают разным механизмом действия. Сальметерол представляет комбинацию селективного, β₂-агониста, который улучшает легочную функцию и предотвращает обструкцию.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ. Лечение хронической обструктивной болезни легких (включая бронхиты хронический и астму и эмфизему), когда традиционная терапия комбинированной терапией β₂-агонистов и кортикостероидов не приносит достаточного улучшения (НЧС). Серетид также эффективен, когда традиционная терапия комбинированной терапией β₂-агонистов и кортикостероидов не приносит достаточного улучшения (НЧС); пациентам, получающим регулярную терапию бронходилататорами и кортикостероидами в НЧС. Предотвращение приступа при длительной обструктивной болезни легких (ДОБЛ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИ. Препарат Серетид принимают дважды в сутки. Для получения максимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии симптомов обострения. Между двумя приемами интервал должен быть равным. Квартальную дозу следует вычитать из общей дозы Серетид, который содержит две дозы флутиказона пропионата, соответствующую дозе или дозы.

РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИ. Длительный парентеральный препарат: Взрослые и дети 12 лет и старше два ингаляционных 25 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или два ингаляционных 25 мкг сальметерола и 120 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или два ингаляционных 25 мкг сальметерола и 200 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети 4-6 лет и старше два ингаляционных 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза

составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 200 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. **Мультидоз:** Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: два ингаляционных 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или два ингаляционных 50 мкг сальметерола и 120 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или два ингаляционных 50 мкг сальметерола и 200 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-6 лет и старше: два ингаляционных 25 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-6 лет и старше: два ингаляционных 25 мкг сальметерола и 120 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-6 лет и старше: два ингаляционных 25 мкг сальметерола и 200 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 200 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 200 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 200 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ. Тяжелая чувствительность к любому из компонентов, возраст до 4 лет.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Серетид содержит сальметерол и флутиказон пропионат, поэтому следует ожидать, что он может вызвать побочные эффекты, характерные для отдельных ингредиентов. Нет данных в том, что из описанных побочных эффектов вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тахикардия, дрожание, головная боль, повышение температуры и ощущение жжения в глотке, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно прекратить использование лекарственного препарата). Серетид и три ингаляционных сальметерола и флутиказона пропионата.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ. Серетид, предназначен для длительного лечения хронической, а не для купирования приступов. Следует избегать приема препарата сразу после приема пищи, чтобы избежать риска возникновения побочных эффектов. Не следует принимать препарат сразу после приема пищи, чтобы избежать риска возникновения побочных эффектов. Не следует принимать препарат сразу после приема пищи, чтобы избежать риска возникновения побочных эффектов. Не следует принимать препарат сразу после приема пищи, чтобы избежать риска возникновения побочных эффектов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ И ДИАГНОСТИКА. Серетид и его компоненты могут взаимодействовать с другими препаратами, содержащими сальметерол и флутиказон пропионат. Серетид может взаимодействовать с другими препаратами, содержащими сальметерол и флутиказон пропионат. Серетид может взаимодействовать с другими препаратами, содержащими сальметерол и флутиказон пропионат.

* GSK data on file S/87/105, February 2007

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ГласоСмитКляйн"
по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5,
Бизнес-Парк "Крылатское Холмы",
тел. (495) 777 89 08, факс (495) 777 89 01

На правах рекламы

9. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
10. Wedzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 210–215.
11. Kuschner W.G., D'Alessandro A., Wong H., Blanc P.D. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1989–1994.
12. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
13. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429: 195–207.
14. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
15. Man S.F., McAlister F.A., Anthonisen N.R., Sin D.D. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: clinical applications. *J. A. M. A.* 2003; 290: 2313–2316.
16. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
17. Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 250–255.
18. Man S.F.P., Connett J.E., Anthonisen N.R. et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849–853.
19. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Patel I.S. et al. Decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995–2004.
20. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F.M. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1791–1797.
21. Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M.C. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1151–1156.
22. Schols A.M. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 110–115.
23. Baarends E.M., Schols A.M.W.J., Slebos D.J. et al. Metabolic and ventilatory response pattern to arm elevation in patients with COPD and healthy age-matched subjects. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1345–1351.
24. Marrades R.M., Sala E., Roca J. et al. Skeletal muscle function during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: A913
25. Pouw E.M., Schols A.M., Deutz N.E.P., Wouters E.F.M. Plasma and muscle amino acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 797–801.
26. Sridhar M.K. Why do patients with emphysema lose weight? *Lancet* 1995; 345: 1190–1191.
27. Amoroso P., Wilson S.R., Moxham J., Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax* 1993; 48: 882–885.
28. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1856–1861.
29. Shoup R., Dalsky G., Warner S. et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1576–1580.
30. Palange P., Forte S., Felli A. et al. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1206–1212.
31. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
32. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: S1–S40.
33. Killian K.J., Leblanc P., Martin D.H. et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 935–940.
34. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 367–370.
35. Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 11–16.
36. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 976–980.
37. Bernard S., LeBlanc P., Whittom F. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
38. Satta A., Migliori G.B., Spanevello A. et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2853–2860.
39. Maltais F., Leblanc P., Jobin J., Casaburi R. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Mal. Respir.* 2002; 19: 444–453.
40. Decramer M., De Benedetto F., Del Ponte A., Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir. Med.* 2005; 99 (suppl. B): S3–S10.
41. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 972–977.
42. Maltais F., Debigare R. Biology of muscle impairment in COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 338–341.
43. Lazarus D.D., Moldawer L.L., Lowry S.F. Insulin-like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1 α , tumor necrosis factor- α , and interleukin-6. *Lymphokine Cytokine Res.* 1993; 12: 219–223.
44. Di Francia M., Barbier D., Mege J.L., Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1453–1455.
45. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and common inflammatory phenotype? *Respir. Res.* 2006, 7:70 doi: 10.1186/1465–9921.

46. Gordon E.S., Dressman G.H.A., Hoffman E.P. The genetics of muscle atrophy and growth: the impact and implications of polymorphisms in animals and humans. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2005; 37: 2064–2074.
47. Jakobsson P., Jorfeldt L., Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 192–196.
48. Jagoe R.T., Engelen M.P. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; suppl. 46: 52s–63s.
49. Decramer M., de Bock V., Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:1958–1964.
50. Saey D., Debigare R., Leblanc P. et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 425–430.
51. Decramer M., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 417–423.
52. Decramer M., De Benedetto F., Del Ponte A., Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir. Med.* 2005; 99: S3–S10.
53. Marquis K., Debigare R., Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 809–813.
54. Renkema T.E., Schouten J.P., Koeter G.H., Postma D.S. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156–1162.
55. Lee T.A., Weiss K.B. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 855–859.
56. Katsura H., Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122: 1949–1955.
57. Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101: 177–185.
58. McEvoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157: 704–709.
59. Sin D.D., Man J.P., Man P.S.F. The Risk of Osteoporosis in Caucasian Men and Women with Obstructive Airways Disease. *Am. J. Med.* 2003; 114: 10–14.
60. Ionescu A.A., Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 46): 64s–75s.
61. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1286–1293.
62. Manolagas S.C. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995; 17 (2, suppl.): 63S–67S.
63. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201–1208.
64. John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and Inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127: 825–829.
65. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *ERJ Express*. Published on January 24, 2007 as doi: 10.1183/09031936.00137106.
66. Similowski T., Agust A., MacNee W., Schonhofer B. The potential impact of anaemia disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 390–396.
67. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–775.
68. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
69. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952–1959.
70. Tockman M.S., Pearson J.D., Fleg J.L. et al. Rapid decline in FEV₁: a new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 390–398.
71. Hozawa A., Billings J.L., Shahar E. et al. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Chest* 2006; 130: 1642–1649.
72. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *J. A. M. A.* 1994; 272: 1497–1505.
73. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 597–601.
74. Ridker P.M., Morrow D.A. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol. Clin.* 2003; 21: 315–325.
75. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–1896.
76. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br. Med. J.* 2000; 321: 199–204.
77. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230–235.
78. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
79. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326–333.
80. Suggett A.J., Jarratt J.A., Proctor A., Howard P. Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet* 1985; 2: 830–831.
81. Jarratt J.A., Morgan C.N., Twomey J.A. et al. Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 517–524.
82. Takabatake N., Nakamura H., Minamihaba O. et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1314–1319.

83. *Wagena E.J., Huibers M.J.H., van Schayck C.P.* Anti-depressants in the treatment of patients with COPD: possible associations between smoking cigarettes, COPD and depression. *Thorax* 2001; 56: 587–588.
84. *Arora O.P., Kapoor C.P., Sobti P.* Study of gastroduodenal abnormalities in chronic bronchitis and emphysema. *Am. J. Gastroenterol.* 1968; 50: 289–296.
85. *Kellow J.E., Tao Z., Piper D.W.* Ventilatory function in chronic peptic ulcer. *Gastroenterology* 1986; 91: 590–595.
86. *Roussos A., Philippou N., Krietsipi V. et al.* Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99: 279–284.
87. *Rana J.S., Mittleman M.A., Sheikh J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabet. Care* 2004; 27: 2478–2484.
88. *Yeh H.-C., Punjabi N.M., Wang N.-Y. et al.* Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes. The atherosclerosis risk in communities study. *Diabet. Care* 2005; 28: 1472–1479.
89. *Wellen K.E., Hotamisligil G.S.* Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1111–1119.
90. *Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F.P.* Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 760–765.
91. *Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al.* C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
92. *Huiart L., Ernst P., Ranouil X. et al.* Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 634–639.
93. *Lofdahl C.G., Postma D., Pride N. et al.* Does inhaled budesonide protect against cardio-ischemic events in mild-moderate COPD: a post-hoc evaluation of the EUROSCOP study. In: European Respiratory Society conference: Abstract. Copenhagen; 2005. Abstr. № 255621.
94. *Soyseth V., Brekke P.H., Smith P., Omland T.* Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 279–283.
95. *Younis W.G., Chbeir E.A., Daher N.N. et al.* Statins protect smokers from lung disease. *Chest* 2006; 139 (Annual meeting abstracts): 180S.
96. *Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1959–1965.
97. *Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al.* C-Reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
98. *Hattotuwa K.L., Gzycki M.J., Ansari T.W. et al.* The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. A double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596.
99. *van der Vaart H., Koeter G.H., Postma D.S. et al.* First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 465–469.
100. *Mahler D.A., Huang S., Tabrizi M., Bell G.M.* Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest* 2004; 126: 926–934.

Поступила 14.02.07
© Авдеев С.Н., 2007
УДК 616.24-036.12