



Обструктивні захворювання легень: реалії клінічної практики

Менеджмент пацієнтів з обструктивними захворюваннями легень сьогодні набуває особливого значення, адже захворюваність на бронхіальну астму (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з кожним роком зростає. Безумовно, високий попит на ефективні методики лікування стимулює не тільки науковців та лікарів, а й фармацевтичні компанії на нові відкриття. Обструктивні захворювання легень є патологією, де впровадження нових технологій у клінічну практику йде дуже динамічно, отже, наукові заходи, на яких висвітлюються нові події та презентуються оновлені клінічні настанови, користуються великою увагою лікарів-інтерністів. Одним із найяскравіших заходів, присвячених бронхообструктивним захворюванням, стала щорічна конференція Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського «Актуальні проблеми лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень», яка відбулася 13 квітня в м. Києві.



Програма конференції була дуже насиченою: на відвідувачів чекали майстер-класи, розгляди клінічних випадків, оглядові доповіді. Розпочав конференцію науковий симпозіум за участю провідних українських фахівців за підтримки фармацевтичної компанії «АстраЗенека». Пер-

шим доповідачем симпозіуму виступив **завідувач**

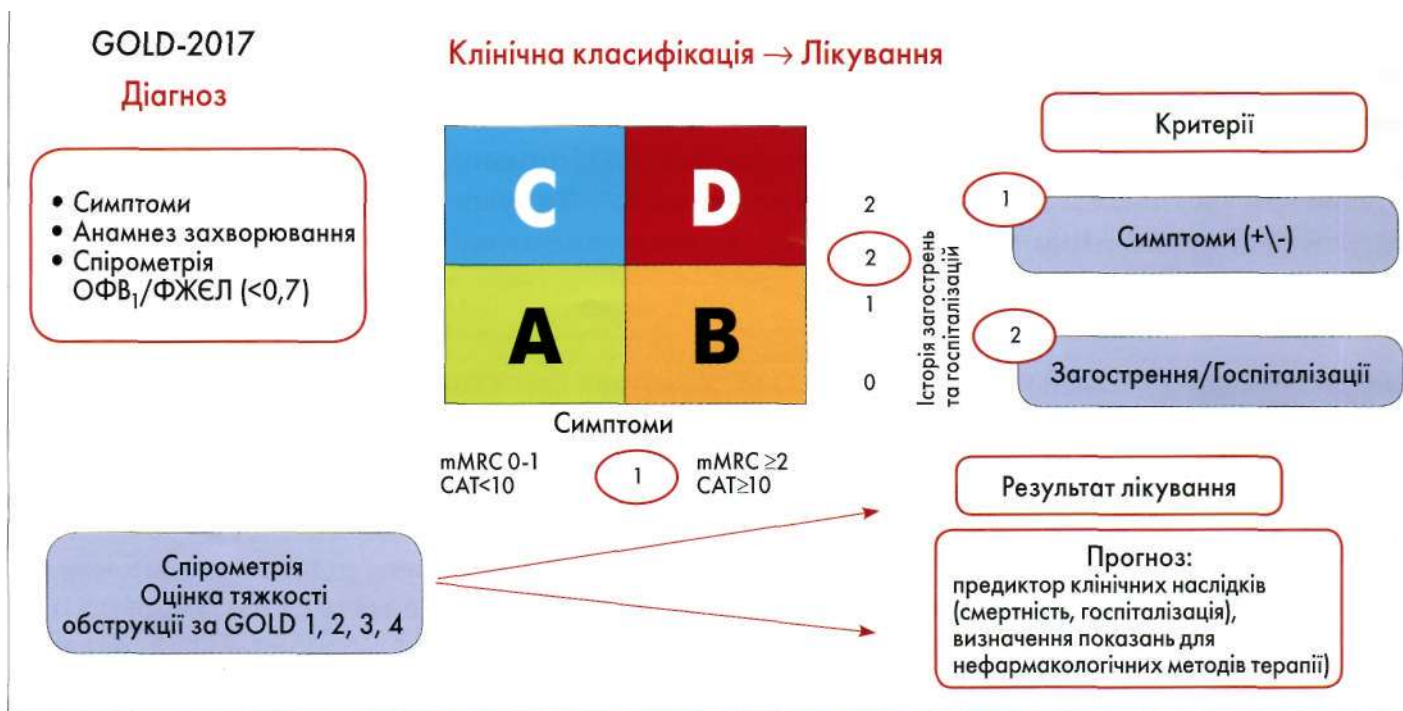
кафедри пропедевтики внутрішньої медицини **Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова**, директор Медичного центру «Пульс», доктор медичних наук, професор **Юрій Михайлович Мостовой**.

— Останніми роками підходи до діагностики, лікування та профілактики загострень ХОЗЛ змінюються досить динамічно. Так, в 2011 році відмовилися від класифікації ХОЗЛ за стадіями, заснованої лише на порушенні бронхіальної

прохідності (згідно з показником обсягу форсованого видиху — $0 < t > V_j$), оскільки було доведено, що кореляція між ООВ_j, симптомами та пов'язаною із захворюванням якістю життя слабка. Тому класифікація за стадіями GOLD I, II, III, IV змінилась на класифікацію за категоріями GOLD A, B, C, D — розподіл пацієнтів на 4 групи, так звані квадрати ХОЗЛ. Фармакотерапія пацієнта визначається його належністю до тієї чи іншої групи. Зміни в GOLD 2011 р. були відображені в Наказі МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». З 2011 року і дотепер міжнародні рекомендації GOLD продовжували зазнавати змін тією чи іншою мірою. Згідно з GOLD 2016 року ХОЗЛ визначається як персистуюче обмеження повітряного потоку, яке зазвичай прогресує та пов'язане з хронічною патологічною запальною відповіддю дихальних шляхів на вплив шкідливих часток чи газів, характеризується стійким, зазвичай прогресуючим, обмеженням прохідності дихальних шляхів. Загострення та супутні захворювання зумовлюють тяжкість захворювання. У визначенні відображено фокус на патогенез ХОЗЛ, в основі якого є запалення. Однак у редакції GOLD 2017 р. у визначенні ХОЗЛ

спостерігається наступне: ХОЗЛ є поширеним захворюванням, яке можна попередити та лікувати, що характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням прохідності дихальних шляхів через патологічні зміни дихальних шляхів і/або альвеол. Тобто фокус зміщується на симптоми та незворотні зміни, навіть на рівні дрібних структур бронхолегеневого дерева, тим самим звертається увага клініциста на необхідність коригування симптомів для покращення стану пацієнта та якості його життя.

При цьому бачення патогенезу ХОЗЛ не змінилося. Симптоми захворювання напряму пов'язані з хронічним запаленням, яке спостерігається навіть на найбільш ранніх стадіях захворювання. Характерні для ХОЗЛ патологічні зміни, які виявляються в дихальних шляхах, включають хронічне запалення зі збільшенням кількості клітин і медіаторів запалення, що повертає клітини запалення із кровообігу, посилює запальний процес і викликає структурні зміни. Запальні та структурні зміни в дихальних шляхах зростають разом із тяжкістю захворювання і зберігаються навіть у разі припинення куріння. Наявне системне запалення відіграє роль у множинних коморбідних станах, виявлених у пацієнтах із ХОЗЛ, обтяжуючи їх перебіг, а також прогнозує пацієнта.



В оновленій редакції GOLD-2017 (рис. 1) дещо змінили критерії клінічної класифікації визначення групи ХОЗЛ. Постановка діагнозу ХОЗЛ залишилася без змін, тобто базується на симптомах, анамнезі захворювання і даних спірометрії (ООВ_j/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) <0,7). Клінічна класифікація групи ХОЗЛ тепер базується тільки на 2 показниках-критеріях: оцінка симптомів, оцінка загострень/госпіталізацій за попередній рік. Оцінка тяжкості обструкції за класифікацією GOLD I-IV (ОФВ₁, від належного) винесена «за квадрат» і є важливим предиктором клінічних наслідків, таких як смертність, госпіталізація, покази для нефармакологічних методів терапії, а також індикатором оцінки якості лікування.

У 2016 році було опубліковано дослідження FLAME (порівняння ефективності лікування індакатеролом/глікопірронієм із сальметеролом/флютиказоном), що змінило структуру квадратів в 2017 році з погляду лікування. Оскільки це дослідження показало, що індакатерол/глікопірроній більш ефективний, ніж сальметерол/флютиказон у запобіганні загостренням ХОЗЛ у пацієнтів з історією загострень упродовж попереднього року, комбінація (3₂-агоніст тривалої дії БАТД/М-холінолітик тривалої дії (МХТД) увійшла в квадрати лікування пацієнтів. Узагалі структура всіх квадратів зараз відображає персоніфікований підхід до лікування ХОЗЛ, тобто стратегію ескалації/деескалації терапії всередині одного квадрата.

Особливої уваги потребують пацієнти групи С і D, оскільки це хворі з частими загостреннями. Використання інгаляційних кортикостероїдів ІКС/БАТД у пацієнтів, що загострюються, знижують частоту загострень, покращують легеневу функцію та якість життя (рівень доказовості А). Відповідно до клінічних досліджень високий рівень еозинофілів у крові може бути біомаркером ризику загострень у пацієнтів з історією загострень, предиктором ефективності ІКС у запобіганні ризику загострень, що приводить до зменшення частоти загострень ХОЗЛ. Еозинофілія мокротиння також зумовлює відповідь на кортикостероїди при ХОЗЛ, як на системні, так і на інгаляційні (С.Е. Brightling et al. Lancet 2000; 356: 1480-5, С.Е. Brightling et al. Thorax 2005; 60: 193-8).

Підвищення рівня маркерів запалення відіграє роль при коморбідних станах, що спостерігаються у пацієнтів з ХОЗЛ, обтяжуючи їхній

перебіг і в цілому прогноз пацієнта. Будесонід здатний знижувати інтенсивність локального та системного запалення у хворих ХОЗЛ шляхом зниження рівнів нейтрофілів, інтерлейкіну (ІЛ-8 та особливо С-реактивного протеїну). Прийом будесоніду протягом 3 років асоціювався зі зниженням ішемічних коронарних подій на 43% (С.Г. Lofdahl et al., 2007). Застосування ІКС асоціювалося з 20% зниженням ризику смерті від серцево-судинних захворювань (Т.А. Lee et al., 2008). Формотерол, у свою чергу, крім цільових бронходилатаційних властивостей має небронходилатаційні ефекти, що відіграють позитивну роль у боротьбі із запальним процесом. Формотерол здатний впливати на нейтрофіли, зменшуючи їх кількість у дихальних шляхах; знижує концентрацію ІЛ-8 в індукованому мокротинні; перешкоджає вивільненню бронхоконстрикторних медіаторів та гістаміну опасистими клітинами; знижує ексудацію плазми, що приводить до зменшення локального набряку (Barnes Eur Respir J 2007; 29; 587-595).

Важливість прийому ІКС/БАТД у хворих на ХОЗЛ, що часто загострюються, зрозуміла. З іншого боку, відміна ІКС/БАТД або ІКС у хворих із ХОЗЛ призводить до значного погіршення легеневої функції протягом наступних 5 років. Найбільша швидкість зниження функції легень ОФВ₁ (-84 до -106 мл/рік; p<0,01) спостерігалася у пацієнтів, які не отримували ІКС. При цьому найменша швидкість зниження ОФВ₁ (-59 мл/рік; p=0,02) — у пацієнтів, які застосовували ІКС >50% часу (L. Kunz et al., 2015).

Нові рекомендації GOLD-2017 продовжують наголошувати на тому, що метою лікування при веденні пацієнтів з ХОЗЛ є зменшення симптоматики, покращення толерантності до фізичного навантаження, покращення самопочуття та запобігання прогресуванню захворювання; попередження і лікування загострень, зменшення смертності. Задишка — найвиснажливіший ранковий симптом, що зустрічається найчастіше у пацієнтів, особливо з ХОЗЛ тяжкого перебігу. Фіксована комбінація будесонід/формотерол (Симбікорт Турбухалер) ефективно зменшує задишку вранці та протягом дня, тим самим впливаючи на симптоми. Що стосується впливу на загострення, Симбікорт Турбухалер здатний знижувати частоту загострень ХОЗЛ на 24% і забезпечити 158 додаткових днів без тяжких загострень

ХОЗЛ порівняно з плацебо, що доведено в рамках потужної програми клінічних досліджень.

Отже, для пацієнтів з високим ризиком загострень у групі С розпочинати терапію ХОЗЛ можна з МХТД, тому що він перевершує БАТД у зниженні ризиків загострення. Пацієнти з персистуючими загостреннями отримують вигоду від додавання другого бронхолітика або від прийому ІКС/БАТД. Для пацієнтів групи D старт із комбінації ІКС/БАТД слід розглядати у хворих з поєднанням БА і ХОЗЛ, а також з високим рівнем еозинофілів у крові. Якщо у пацієнтів на терапії МХТД/БАТД в групі D розвиваються загострення, необхідно розглянути 2 варіанти терапії: призначити потрібну терапію ІКС/БАТД + МХТД або перевести пацієнта на ІКС/БАТД.

Безумовно, вибір препарату для лікування ХОЗЛ залежить від конкретної клінічної ситуації та індивідуальної відповіді пацієнта на призначені ліки. Проте доказова база, що наведена експертами GOLD, дозволяє зробити висновок: ІКС/БАТД більш ефективні, ніж монокомпоненти щодо покращення функції легень, статусу здоров'я і зниження загострень у пацієнтів від середнього до вкрай тяжкого ХОЗЛ із загостреннями в анамнезі (рівень доказовості А).



Питання коморбідності ХОЗЛ з іншими захворюваннями піднімалися також у низці інших доповідей. Так, виступ **члена-кореспондента НАМИ України, доктора медичних наук, професора Тетяни Олексіївни Перцевої** був присвячений особливостям лікування хворих з бронхообструктивними за-

хворюваннями легень у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) та ожирінням.

— Рекомендації GINA містять перелік супутніх захворювань, які впливають на перебіг БА настільки, що базисне лікування стає неефективним. Ці захворювання/стани значно посилюють симптоми БА, негативно впливаючи на якість життя, тому повинні діагностуватися і лікуватися якомога раніше. До таких захворювань належать риніти та риносинусити, гастроєзофагальнорефлюксна хвороба, синдром нічного сонного апное, ожиріння та ЦД.

У 2010 р. Американська асоціація діабету опублікувала результати глобального ретроспективного дослідження (n=1 811 228). Протягом 10 років науковці спостерігали прояви та перебіг різної легеневої патології залежно від наявності ЦД у пацієнтів. За результатами моніторингу були зроблені висновки, що ЦД збільшує ризик розвитку: пневмонії — в 2,5 рази, БА — в 2 рази, ХОЗЛ та пневмофіброзу — в 1,5 рази. Загалом між формуванням ЦД 1 типу і БА на популяційному рівні відмічається сильний позитивний кореляційний зв'язок: 11% хворих на ЦД 1 типу мають БА (в популяції — 9%). Пацієнти, які страждають на ЦД 1 типу + БА, вкрай тяжко досягають контролю над гіперглікемією. Особливим типом ЦД при БА є стероїдний. Останній є вкрай рідким явищем в сучасній Європі, проте, на жаль, поширений в Україні. Це пов'язано з доволі частим призначенням системних глюкокортикостероїдів (ГКС). Ще одним поширеним коморбідним станом при БА є ожиріння. Аналіз 276 смертей хворих (M. Levy, 2015), причиною яких була БА, показав, що 31% померлих мали ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м²). Наше власне дослідження показало, що надмірна вага підвищує ризик розвитку гіперреактивності дихальних шляхів у 2 рази, а ожиріння збільшує аналогічний ризик у 2,7 рази (незалежно від статі та віку). За нашими даними, тільки 35% жінок, хворих на БА, мали нормальну масу тіла. Протягом 5 років спостереження ми виявили, що хворі БА жінки з нормальною масою тіла зберегли її, а у хворих на БА жінок з надмірною масою тіла або ожирінням ІМТ продовжував зростати. При однаковій тяжкості БА для досягнення контролю хворим з ожирінням були потрібні більш високі дози ІКС, ніж пацієнтам з нормальною масою тіла. При цьому, незважаючи на отримання більш високих доз ІКС порівняно з хворими з нормальною масою тіла, пацієнти з БА з підвищеною масою тіла та ожирінням мали більшу кількість загострень на рік з постійним щорічним збільшенням їх кількості.

Як бачимо, ожиріння є дуже несприятливим коморбідним станом. Тож як лікувати хворих з БА, що мають ожиріння?

Перше в лікуванні — це зниження ваги. Нормалізація ваги значно знижує кількість симптомів БА і потребу в лікуванні (однаково ефективні дієта та хірургічне лікування).