

М.М. Островський, д.м.н., професор, М.П. Стовбан, кафедра фізіотерії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету

Фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями: вплив на швидкість прогресування хвороби і прогноз для пацієнта

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я. У медико-соціальному й економічному аспекті ця патологія є однією з основних причин хронічної захворюваності та летальності в усьому світі, адже близько 210 млн осіб хворіють і 3 млн щороку помирають, що становить близько 5% усіх смертей, а за витратами на наукові дослідження ХОЗЛ посідає вже 13-тє місце.

Дані епідеміологічних досліджень, проведених протягом останнього десятиліття, свідчать про високу поширеність цієї патології у всіх вікових групах, що становить близько 1%, а серед осіб віком понад 40 років досягає 11,8% у чоловіків і 8,5% у жінок.

На сьогодні прискорене зростання частоти ХОЗЛ унаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення планети має величезний економічний вплив: за даними 2011 року, 1/5 частину серед причин втрати працездатності становить ХОЗЛ, середній вік виходу на пенсію пацієнтів з ХОЗЛ – 54 роки (зменшений на 11 років). У США прижиттєві збитки від ХОЗЛ досягають 316 тис. доларів на особу, причому до 60% цих коштів витрачаються впродовж останніх 6-9 міс життя.

Прогнози фахівців несприятливі: поширеність ХОЗЛ до 2015 р. збільшиться серед чоловіків на 43%, серед жінок – на 142%, а до 2030 р. ця патологія стане однією з основних причин смертності, посівши чільне третє місце серед 15 провідних факторів глобальної летальності.

Досить довго загострення ХОЗЛ розглядалися як епізоди клінічної декомпенсації захворювання більшої чи меншої тривалості, наслідки яких обмежені часом самих епізодів. Однак сьогодні відомо, що значна частина пацієнтів не відновлюються після загострення повністю, і це є причиною наслідків як легеневого, так і системного характеру. За умови частих повторних загострень ці наслідки можуть накопичуватися і формувати взаємний кумулятивний ефект. Підтримує цю думку й вітчизняна пульмонологічна школа, вбачаючи в кожному загостренні клінічно значиме явище, яке негативно впливає на прогноз і виживання хворих на ХОЗЛ (у разі трьох-чотирьох загострень на рік виживали 20% пацієнтів, а якщо розвивалися одне-два загострення – 60-70% пацієнтів упродовж п'яти років).

Група провідних учених, які досліджують проблему ХОЗЛ, запропонувала впровадити поняття фенотипу хвороби і спробувати встановити його серед пацієнтів з ХОЗЛ II-IV стадії. K. Han MeiLan et al. (2010) дали таке визначення фенотипу ХОЗЛ: «Єдина відмінна ознака захворювання або їх комбінація, які описують відмінності між пацієнтами з ХОЗЛ, як вони співвідносяться з клінічними параметрами

(симптомами, загостреннями, відповіддю на терапію, швидкістю прогресування захворювання або смерті)».

У нових класифікаціях GOLD 2011 і 2013 рр., у яких уперше реалізовано інтегральний мультиінструментальний підхід до оцінки ХОЗЛ, анамнез попередніх загострень також слугує ключовим критерієм того, наскільки високим є ризик розвитку нових загострень у майбутньому. Згідно з цією класифікацією хворі на ХОЗЛ із вираженою симптоматикою, тяжкою і дуже тяжкою обструкцією, двома й більше загостреннями в анамнезі протягом попереднього року класифікуються як пацієнти високого ризику розвитку загострень. Саме ця категорія хворих потребує лікування, яке здатне знизити частоту загострень.

У наш час встановлено, що в осіб з ХОЗЛ із легким і середньотяжким ступенем бронхіальної обструкції можуть розвиватися часті загострення. Ці пацієнти розглядаються як хворі з активною, але не тяжкою формою ХОЗЛ.

Пацієнтів із частими загостреннями виділяють в особливий фенотип, який відображає високий рівень активності захворювання, незалежний від тяжкості, що базується на показнику об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁). Такому фенотипу відводять надзвичайно суттєву роль. Завдяки йому з'являється можливість класифікувати пацієнтів із ХОЗЛ за різними терапевтичними і прогностичними підгрупами, покращити розуміння процесу перебігу хвороби.

Ідентифікація і подальше згрупування ключових елементів синдрому ХОЗЛ у клінічно значущі й корисні підгрупи (фенотипи) дозволить обрати більш прогнозовану тактику і проводити більш ефективну терапію у пацієнтів з ХОЗЛ.

Для встановлення патогенезу загострень ХОЗЛ заслуговує на увагу гіпотеза хибного кола, яка пояснює зв'язок між періодично зростаючим мікробним навантаженням на дихальні шляхи й минушим посиленням клінічних проявів захворювання (рис.).

Для поглиблення знань щодо патогенезу гетерогенності ХОЗЛ і визначення клінічно значущих фенотипів серед популяції осіб із ХОЗЛ II-IV стадії за GOLD, а також предикторів прогресування захворювання протягом трьох років у клінічно значущих груп

пацієнтів з ХОЗЛ проведено дослідження ECLIPSE за участю 2138 хворих. Перші його результати були повідомлені на XX щорічному конгресі Європейського респіраторного товариства (2010) й опубліковані у пресі. Дослідження ECLIPSE показало, що фенотип хворого на ХОЗЛ із частими загостреннями стійкий і асоціюється з прискоренням зниження функції легень, зниженням фізичної активності і якості життя пацієнта та збільшенням економічних витрат. Так, у міру збільшення тяжкості ХОЗЛ загострення стають частішими й тяжчими. Саме тому однією з чотирьох основних цілей дослідження ECLIPSE була ідентифікація нових генетичних факторів ризику і/або біомаркерів, які корелюють із субтипами ХОЗЛ, і біомаркерів прогресування захворювання. Також у дослідженні ECLIPSE продемонстровано, що 22% хворих із II стадією ХОЗЛ страждали на часті загострення, і саме цей факт підкреслює необхідність проведення в майбутньому досліджень за участю пацієнтів із ранніми стадіями захворювання з метою вивчення ефективності раннього втручання для запобігання загостренню. У дослідженні ECLIPSE у 23% хворих не розвивалися будь-які загострення протягом трьох років, тоді як у 12% учасників дослідження зареєстровано ≥ 2 загострень на рік упродовж трирічного періоду. Схильність до загострень протягом усього періоду спостереження залишалася досить стабільною: близько 60% пацієнтів, які пережили ≥ 2 загострення впродовж першого року, мали часті загострення впродовж другого року. Із цих хворих у близько 70% продовжували фіксувати часті загострення.

В ідеалі індивідууми, які належать до одного фенотипу, демонструють подібні клінічні наслідки, а значить, мають також демонструвати й подібний профіль терапевтичної відповіді внаслідок схожих біологічних або патофізіологічних механізмів.

Таким чином, фенотип ХОЗЛ відображає певні особливості пацієнтів, які можуть бути важливими з погляду діагностики, лікування і прогнозу захворювання.

Дослідження Reilly і співавт. (2006) показало, що у пацієнтів з ранніми стадіями ХОЗЛ досить часто розвиваються загострення, причому у деяких з них – до 10 на рік (тобто загострення захворювання – проблема не тільки хворих з термінальними стадіями ХОЗЛ, а й пацієнтів з ранніми стадіями ХОЗЛ). Прогресування захворювання значною мірою пов'язане із загостреннями, які відповідно до GOLD визначаються як «події при природному перебігу захворювання, які характеризуються зміною базального рівня задишки, кашлю і/або виділення мокротиння, які виходять за рамки добових коливань, виникають гостро й можуть потребувати зміни планових призначень». Основними симптомами таких подій є поява або посилення задишки, кашлю і/або виділення мокротиння, а також зміна кольору і/або в'язкості мокротиння. Тяжкість загострення може бути класифікована на підставі зміни симптомів або застосування препарату, який зазвичай використовують для лікування загострень. Загострення здебільшого пов'язані з бактеріальними і/або вірусними інфекціями дихальних шляхів, підвищенням рівня забрудненості повітря й супроводжуються



М.М. Островський



М.П. Стовбан

збільшенням рівня маркерів запалення в дихальних шляхах і системному кровообігу, а також підвищенням швидкості падіння легеневої функції, яка найбільш виражена у пацієнтів із частими загостреннями. Процес відновлення хворого після важкого загострення може потребувати декількох тижнів.

Згідно з даними різних джерел вважається, що пацієнт, який страждає на ХОЗЛ, переносить у середньому від одного до чотирьох загострень на рік. Однак серед хворих на ХОЗЛ є особи, які зовсім не мають загострень, і разом з тим є пацієнти, перебіг хвороби у яких характеризується частими загостреннями. З огляду на стабільність такої характеристики, як кількість перенесених загострень у досліджуваній популяції, можна припустити, що вона зумовлена індивідуальною схильністю (або сприйнятливостю) до частих загострень пацієнтів, які формують цю популяцію. Зазначена особливість, а також високий ризик захворюваності і смертності у цієї групи хворих є підставою для виділення окремого фенотипу «з частими загостреннями». Пропонований умовний пороговий рівень кількості загострень, перенесених протягом календарного року, який дозволяв би розглядати хворого як схильного до частих загострень, у різний час варіював. Нині пацієнтами з ХОЗЛ, схильними до частих загострень, прийнято вважати хворих з ≥ 2 епізодами загострень упродовж календарного року.

Важливим критерієм для встановлення фенотипу з частими загостреннями, крім реєстрації ≥ 2 загострень протягом року, є те, що ці загострення мають бути розділені в часі періодом ≥ 4 тижнів після закінчення лікування попереднього загострення або 6 тижнів від початку попереднього загострення (у випадках, якщо його лікування не проводилося). Цей критерій використовують для того, щоб можна було розділити попередні загострення, лікування якого було неефективним, і новий епізод погіршення перебігу захворювання.

Після остаточного виявлення пацієнта з фенотипом частих загострень необхідний пошук додаткових чинників, що впливають на частоту епізодів, таких як наявність хронічної бронхолегеневої інфекції і/або бронхоектазів. Важливим заходом є призначення сучасної протизапальної терапії поряд з антибактеріальною у цієї категорії хворих.

Виділяють різні фактори ризику, що призводять до частих загострень у пацієнтів з ХОЗЛ, серед яких головними є:

- вік;
- тяжкість ХОЗЛ (виражена задишка, низькі показники ОФВ₁ і парціального тиску кисню в артеріальній крові – PaO₂);
- анамнез попередніх загострень;
- ступінь вираження запалення (дихальних шляхів і системного);
- бактеріальне навантаження (поза загостренням);
- хронічна гіперсекреція;
- коморбідність і позалегенові прояви (серцево-судинні захворювання, тривожні й депресивні стани, міопатія, рефлюксна хвороба).

Продовження на стор. 30.

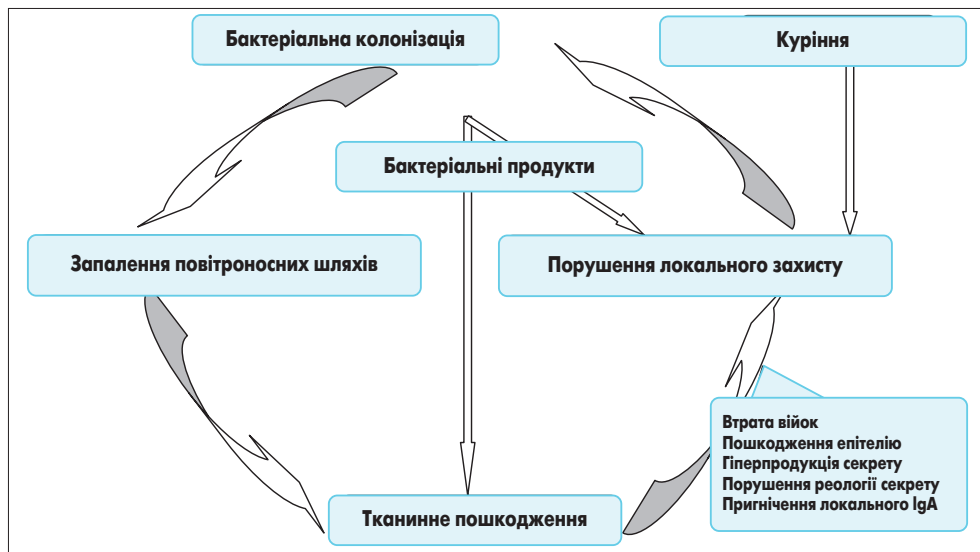


Рис. Схема хибного кола в патогенезі ХОЗЛ

М.М. Островський, д.м.н., професор, М.П. Стовбан, кафедра фізіотрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету

Фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями: вплив на швидкість прогресування хвороби і прогноз для пацієнта

Продовження. Початок на стор. 29.

Ступінь тяжкості обструктивних порушень (або їх фізіологічного еквівалента – обмеження повітряного потоку), безсумнівно, є одним з основних чинників, значущість якого добре відома. Однак, хоча кореляційний зв'язок між показником ОФВ₁ і кількістю загострень протягом року й існує, він характеризується низьким рівнем і відсутністю достовірності. Так, у близько 40% пацієнтів із ХОЗЛ тяжкого і вкрай тяжкого перебігу (III-IV стадії) не зареєстровано загострень за період спостереження, тоді як близько 20% хворих із середньотяжким перебігом ХОЗЛ (II стадія) демонстрували схильність до частих загострень. Це є непрямым підтвердженням того, що й інші фактори відіграють важливу роль у виникненні частих епізодів загострень захворювання. З-поміж цих факторів попередні загострення, перенесені пацієнтом, є головною причиною і непрямым підтвердженням формування індивідуальної схильності до загострень, яка визначається в майбутньому специфіку перебігу захворювання у конкретного пацієнта.

Серед різних факторів, які визначають частоту епізодів загострення, саме наявність продуктивного кашлю з виділенням мокротиння (хронічна гіперсекреція) найбільшою мірою пов'язана з високим ризиком повторних загострень. Було показано, що відношення шансів (ВШ) розвитку загострення зросло в 3,7 рази у пацієнтів із хронічним кашлем, що супроводжується виділенням мокротиння. Це значно вище, ніж ВШ розвитку загострення для таких факторів, як куріння (ВШ 1,01 на 1 од. пачко/років) і показник ОФВ₁ (ВШ 0,98). Пролонговано також тісний взаємозв'язок між хронічною гіперсекрецією і наявністю ≥ 2 загострень за попередній рік (ВШ 1,54). Крім того, серед хворих із частими загостреннями у 55% спостерігався хронічний кашель з мокротинням, і тільки у 22% не реєстрували клінічних проявів гіперсекреції; при цьому ризик госпіталізації був достовірно вищий у пацієнтів із проявами хронічної гіперсекреції. Зв'язок між хронічною гіперсекрецією і частими загостреннями був стабільним і не залежав від інших факторів ризику повторних загострень, таких як знижений ОФВ₁, вік, наявність супутніх серцево-судинних захворювань або активне куріння, що є підтвердженням ролі гіперсекреції як найважливішого маркера загострення.

Однією з важливих характеристик, з якими пов'язана гіперсекреція, є ризик респіраторної інфекції, і цей зв'язок пояснює появу частих загострень при гіперсекреції. Те саме можна сказати і про наявність бронхоектазів, які часто спостерігаються за різного ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ і зумовлені гіперпродукцією мокротиння, хронічною інфекцією дихальних шляхів і повторними загостреннями.

Доведено також тісний взаємозв'язок між частотою загострень і зниженням якості життя, пов'язаним зі здоров'ям, а також позалеженними проявами, такими як депресія, міопатія, інфаркт міокарда й гастроєзофагальна рефлюксна хвороба. Швидкість зниження легеневої функції у пацієнтів із частими загостреннями вища, ніж в осіб із відсутністю повторних загострень, у середньому на 8 мл на рік. І нарешті, було показано, що в міру зростання частоти загострень підвищується й ризик летального наслідку, незалежно від вихідного рівня тяжкості захворювання.

Важливим у розумінні впливу частоти загострень ХОЗЛ на перебіг захворювання і долю

пацієнта є нещодавно проведене широкомасштабне когортне дослідження в канадській провінції Квебек. Початково до участі в ньому залучили 1 млн 410 тис. 211 осіб, яким протягом періоду з 1990 по 2005 р. призначали будь-які респіраторні препарати. Досліджувану когортку пацієнтів, перебіг захворювання у яких аналізували протягом 17-річного періоду, остаточно сформували 73 106 осіб, які перед включенням у дослідження перенесли хоча б одне загострення ХОЗЛ, що призвело до госпіталізації.

Під час спостереження було показано, що ризик подальшого загострення зростає в міру збільшення їх кількості в анамнезі. Так, наприклад, після другого тяжкого загострення ризик виникнення наступного за ним (третього) епізоду втричі вищий, ніж після першого, а після 10-го епізоду ризик розвитку наступного за ним тяжкого загострення вищий більше ніж у 25 разів порівняно з ризиком після першого загострення.

Разом з тим інтервал між наступними тяжкими загостреннями стрімко скорочується з кожним новим епізодом. Після першого загострення медіана часу до наступного епізоду становить у середньому 5,4 року, а після дев'ятого цей показник скорочується до рівня <4 міс (тобто приблизно в 16 разів).

Ризик летальності так само зростає в міру збільшення кількості перенесених загострень. Так, наприклад, летальність після другого тяжкого загострення в 1,9 рази вища, ніж після першого, тоді як після 10-го епізоду смертність ще більше зростає і перевищує цей показник після першого тяжкого загострення в 4,5 рази. Ця тенденція чітко простежувалася, і представлені дані не залежали від інших факторів, які могли б на них вплинути (вік, стать, пор року, наявність супутніх захворювань).

Крім того, проведений аналіз показав, що історія попередніх досліджень загострень дозволяє спрогнозувати кількість загострень у період спостереження, а це слугує підтвердженням надійності зазначеного методу збору інформації.

Висновки. Запальний процес при ХОЗЛ поряд з бронхіальною обструкцією є однією з головних і постійних ознак хвороби. Він є постійним фактором, що потребує фармацевтичного нагляду. На жаль, стан сучасних знань про патогенез хвороби й можливості фармацевтичної індустрії не дозволяють остаточно подолати запальний компонент ХОЗЛ. У кожного пацієнта з тією чи іншою інтенсивністю фаза ремісії переходить у фазу загострення хвороби. Кожне загострення ХОЗЛ завдає непоправної шкоди здоров'ю пацієнта, погіршує показники функції зовнішнього дихання, супроводжується наростанням симптоматики, зниженням якості життя, підвищенням ризику смерті до 22-43% упродовж наступного року.

Доведено, що фенотип хворих на ХОЗЛ із частими загостреннями характеризується більш швидким зниженням функції легень, більш вираженим зменшенням фізичної активності, погіршенням якості життя і збільшенням ризику смерті. Виділення в окрему групу таких пацієнтів і пріоритетність терапії, спрямованої на зниження частоти загострень, є визначним кроком у стратегії покращення прогнозу хворих і стримання у них прогресування ХОЗЛ.

Таким чином, пацієнти з ХОЗЛ із частими загостреннями становлять особливу групу хворих з вищим ризиком щодо швидкості прогресування і смертності, які потребують особливої уваги й більш раннього, інтенсивного, а інколи й більш агресивного підходу до їх курації.

Список літератури знаходиться в редакції. 

Эпонимические термины в медицине

Болезнь Хаммена-Рича

Если заглянуть в историю, то в 1930-1940-х годах L. Hamman и A. Rich описали четыре случая острого диффузного интерстициального фиброза легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и летальным исходом в течение 4-6 мес. Следовательно, долгое время именами этих ученых обозначали такое интерстициальное заболевание легких, как идиопатический фиброз (idiopathic pulmonary fibrosis – IPF), а позже – острое течение IPF. В современной медицинской литературе эпонимический термин «болезнь Хаммена-Рича» используется только как синоним острой интерстициальной пневмонии (acute interstitial pneumonia, Hamman-Rich syndrome – AIP).

Напомним, что экспертами Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) было принято соглашение относительно классификации и определения IPF (Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment International consensus statement, 2000, 2011), согласно которому группа идиопатических интерстициальных пневмоний (Idiopathic interstitial pneumonias – IIP) была представлена семью гистологическими паттернами. Все патологические состояния, которые ранее считались вариантами IPF, теперь рассматриваются как отдельные нозологические формы, которым соответствует определенный гистологический паттерн.

Болезнь Хаммена-Рича является одной из семи идиопатических интерстициальных пневмоний, которой отвечает морфологический вариант острой интерстициальной пневмонии (acute interstitial pneumonia – AIP). В материале, полученном при биопсии легких, определяются гистологические признаки, которые соответствуют эксудативной, пролиферативной или

фибротической фазе диффузного альвеолярного повреждения (diffuse alveolar damage – DAD).

Заболевание может развиваться в любом возрасте, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Следует отметить, что причина этого заболевания на сегодняшний день не установлена. Однако в пользу генетической основы этиологии AIP может свидетельствовать развитие морфологически идентичного поражения легких при таких системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), как системная красная волчанка, дерматомиозит и ревматоидный артрит. Существует гипотеза, что AIP становится первым проявлением СЗСТ в виде изолированного поражения легких.

Первыми жалобами являются миалгии, артралгии, повышение температуры тела, озноб и недомогание, а уже через несколько дней развиваются тяжелая одышка и цианоз. Легочная недостаточность быстро прогрессирует. В большинстве случаев наблюдается рефрактерность к оксигенотерапии, и, как правило, больным требуется проведение искусственной вентиляции легких.

Аускультативно в легких определяются распространенные «целлофановые» хрипы. Исследование функции внешнего дыхания позволяет установить рестриктивный тип нарушений вентиляции в сочетании с расстройствами диффузионной способности легких.

На рентгенограмме видны диффузные билатеральные затемнения, которые имеют неоднородный пятнистый характер (рис. 1). Признаки наличия плеврального выпота обычно отсутствуют. Более современным и информативным инструментальным методом диагностики является выполнение высоко-разрешающей компьютерной томографии. На томограмме определяется расширение бронхиол на фоне нарушения нормальной архитектоники легких, а также двусторонние симметричные неомогенные области, которые сравнивают с «матовым стеклом» (рис. 2).

На сегодняшний день эффективной медикаментозной терапии AIP не существует. Лечение проводят высокими дозами глюкокортикоидов, предпочтение отдают метилпреднизолону. Однако летальность превышает 50%, а большинство пациентов умирают в течение 1-2 мес после появления первых симптомов заболевания.

Подготовила Елена Молчанова 

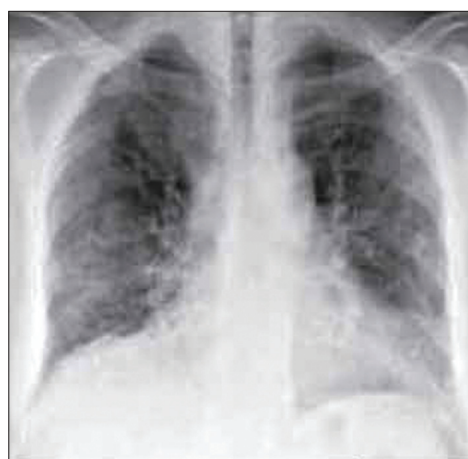


Рис. 1. Рентгенограмма легких пациента с AIP: двусторонние ретикуломокулярные тени, преимущественно в нижних и средних отделах легких

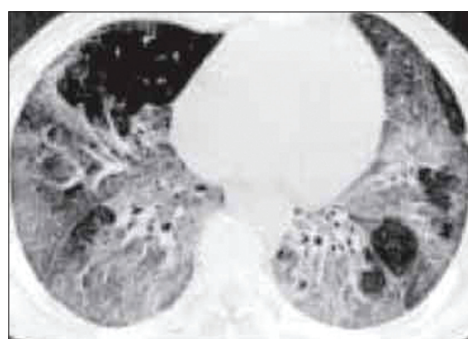


Рис. 2. Компьютерная томография легких пациента с AIP: распространенные изменения по типу «матового стекла» и консолидации, утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, уменьшение объема нижних долей легких