

Подходы к диагностике, лечению и профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких

По материалам конгресса «Человек и лекарство» и Саммита пульмонологов – 2019

Ю.В. Евсютина, ORCID: 0000-0003-0139-9773, e-mail: evsyutina.yulia@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3

Резюме

Одной из главных тем, обсуждаемых в рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и Саммита пульмонологов – 2019, являлась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Хроническая обструктивная болезнь легких занимает лидирующую позицию в заболеваемости и смертности в мире. У многих пациентов ХОБЛ протекает с осложнениями, лечение которых представляет затруднения для клиницистов. В настоящее время разработан целый ряд эффективных мер профилактики обострений ХОБЛ, включая вакцинопрофилактику, отказ от курения, легочную реабилитацию. Больные ХОБЛ часто имеют сопутствующую патологию, что ассоциировано с неблагоприятным исходом, повышением частоты госпитализации и смерти.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, вакцинация

ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ является 3-й причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 3 млн человек, что составляет 5% всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0,20 на 100 000 человек в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии до 80 на 100 000 человек в Румынии [1, 2]. По данным эпидемиологического исследования GARD, выполненного в 12 регионах Российской Федерации с 2010 по 2011 г. (7164 участника, 42,8% мужчины, средний возраст 43 года), распространенность ХОБЛ составила 21,8% среди лиц с респираторными симптомами и 15,3% в общей популяции [3].

Согласно определению GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), обострения ХОБЛ – это острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии [4]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью [4]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ сопровождается длительным ухудшением показателей функции дыхания и газообмена, более быстрым прогрессированием заболевания, выраженным снижением качества жизни и ассоциировано с существенными экономическими расходами на лечение [5]. Помимо этого, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [6]. Важно отметить, что тяжелое обострение заболевания, сопровождающееся острой дыхательной недостаточностью, является основной причиной смерти больных ХОБЛ.

Причины обострения ХОБЛ можно разделить на 2 большие группы: инфекционные и неинфекционные. В качестве инфекционных причин выступают вирусы (Rhinovirus, Influenza, Parainfluenza, Coronavirus) и бактерии (Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,

Streptococcus pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa). При тяжелых обострениях ХОБЛ могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и Pseudomonas aeruginosa. В качестве неинфекционных причин выделяют irritants и pollutants (NO_2 , SO_2 , озон). При этом примерно в трети случаев не удается установить причину обострения заболевания.

Инфекционные и неинфекционные триггеры запускают каскад реакций, включающий системное воспаление, бронхоконстрикцию, отек слизистой оболочки дыхательных путей, что приводит к ограничению воздушного потока, динамической гиперинфляции легких (увеличение конечно-экспираторного объема легких выше предсказанных значений) и, как следствие, появлению симптомов обострения.

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Рациональным подходам к терапии обострений ХОБЛ было посвящено несколько симпозиумов на конгрессе «Человек и лекарство». Терапевтические подходы к ведению больных с обострением ХОБЛ зависят от тяжести симптомов и данных лабораторных и инструментальных исследований [7]. Так, при усилении одышки, кашля, мокроты, частоты дыхания (ЧД) <24 , одышке <4 по 10-балльной шкале, отсутствии изменений лабораторных показателей показана амбулаторная терапия. При усилении одышки, кашля, мокроты и/или появлении новых клинических симптомов (одышка в покое, нестабильная гемодинамика, ухудшение психического состояния, цианоз, периферические отеки, признаки утомления дыхательных мышц), ЧД ≥ 24 , одышке <4 по 10-балльной шкале, изменениях в анализах крови (лейкоциты >9 тыс., С-реактивный белок >10 мг/л), падении $\text{SaO}_2 <90\%$ (или $\geq 4\%$ от исходной) показана госпитализация.

Если у пациента присутствуют вышеперечисленные симптомы и признаки + повышение PaCO_2 по данным анализа газового состава крови, показана терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Всем больным с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров – короткодействующих β_2 -агонистов (сальбутамол, фенотерол) или короткодействующих антихолинергиков (ипратропия бромид). Результаты клинических исследований демонстрируют сравнимую эффективность β_2 -агонистов и ипратропия бромида при обострении ХОБЛ. Преимуществом β_2 -агонистов считается более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов – высокая безопасность и хорошая переносимость [7].

По данным клинических исследований, посвященных ведению пациентов с обострениями ХОБЛ, которым потребовалась госпитализация, показано, что системные глюкокортикостероиды (ГКС) сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ_1) и уменьшают гипоксемию (PaO_2), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения и длительность пребывания в стационаре. Пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови $>2\%$ имеют наилучший ответ на системные ГКС. Обычный курс терапии преднизолона *per os* в дозе 30–40 мг/сут составляет 5–7 дней [7]. Терапия пероральным преднизолоном сравнима по эффективности с внутривенным введением препарата. Что касается монотерапии небулизированным будесонидом, то ее большим ограничением является стоимость, но она может представлять альтернативу пероральным ГКС у некоторых пациентов [4].

По данным систематического Кокрейновского обзора (13 исследований, 1620 пациентов) показано, что применение системных ГКС при остром обострении ХОБЛ приводит к достоверному уменьшению числа неудач терапии (относительный риск 0,48 (95% ДИ, 0,35–0,67)), повышению ОФВ_1 (140 мл (95% ДИ, 90–200 мл)). При этом стероидная терапия не влияет на смертность (относительный риск 1,0 (95% ДИ, 0,60–1,66)), но повышает частоту нежелательных явлений (относительный риск 2,33 (95% ДИ, 1,59–3,43)) [8]. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные, в частности небулизированные, ГКС.

Важным вопросом, который необходимо решить у пациентов с обострением ХОБЛ, – это назначение антибиотикотерапии. Результаты систематического обзора плацебо-контролируемых исследований демонстрируют, что антибиотики снижают риск краткосрочной смертности на 77%, неудачи терапии на 53% и гнояности мокроты – на 44% [9]. Бактерии являются причиной обострений в $\leq 50\%$ случаев, поэтому важно распознать тех, кому показана этиотропная терапия. Клинические рекомендации говорят, что антибактериальную терапию целесообразно назначить при наличии как минимум двух из трех признаков: усиления одышки, увеличения объема, повышения степени гнояности мокроты. Продолжительность курса должна составлять 5–7 дней.

Помимо этого, антибиотикотерапия рекомендована пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [10]. При решении вопроса об антибактериальной терапии следует определить уровень С-реактивного белка; при повышении уровня С-реактивного белка ≥ 10 мг/л антибактериальная терапия показана [7, 10].

Антибиотикотерапия при обострениях легочных заболеваний стала предметом широкого обсуждения на конгрессе «Человек и лекарство». Выбор антибиотика должен основываться на данных о местной резистентности, степени тяжести ХОБЛ и наличии факторов риска. Обычно в качестве изначальной эмпирической терапии назначают амоксициллин/клавуланат, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения. Следует отметить, что у пациентов с частыми обострениями заболевания, тяжелой бронхообструкцией и при обострениях, требующих механической вентиляции легких, следует выполнять бактериологический посев мокроты и другого биологического материала для поиска грамотрицательных бактерий (к примеру, *Pseudomonas*) или резистентных патогенов, которые нечувствительны к вышеперечисленным препаратам [4].

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

По данным клинических рекомендаций, выпущенных под эгидой American College of Chest Physicians и Canadian Thoracic Society Guideline, а также рекомендаций GOLD, профилактика обострений ХОБЛ состоит из нескольких этапов.

Нефармакологическая терапия и вакцинация включают в себя сокращение вредных воздействий на рабочем месте и загрязнения среды, ежегодную вакцинацию против гриппа, вакцинацию против пневмококка, отказ от курения, легочную реабилитацию и обучение пациентов. Фармакологическая ингаляционная терапия включает в себя применение длительно действующих мускариновых антагонистов, длительно действующих β_2 -агонистов, ингаляционных ГКС. Фармакологическая оральная терапия базируется на использовании макролидов на протяжении длительного времени, системных ГКС на протяжении первых 30 дней после обострения, ингибиторов фосфодиэстеразы-4, теофиллина, мукоактивных препаратов (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) [4, 11]. В качестве хирургического метода профилактики обострений рассматривают редукцию объема легких. Заметим, что системные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных явлений, одним из которых является стероидная миопатия (проявляется мышечной слабостью, снижением физической активности и дыхательной недостаточности у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ).

Вакцинопрофилактика, в том числе у больных ХОБЛ, стала одной из важнейших тем, обсуждаемых в рамках конгресса «Человек и лекарство». В клинических рекомендациях подчеркнута важная роль вакцинации. Вакцинация против гриппа снижает частоту серьезных

заболеваний и смертности у пациентов с ХОБЛ [11]. Наглядно показано, что вакцинация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной снижает частоту развития внебольничной пневмонии у пациентов с ХОБЛ <65 лет при ОФВ₁ <40% и при наличии сопутствующих заболеваний [12]. Что касается индивидуумов 65 лет и старше, то в общей популяции показано, что вакцинация с помощью 13-валентной пневмококковой вакцины эффективна в снижении частоты бактериемии и инвазивных пневмококковых инфекций [13]. Также показано, что вакцинация против гриппа лиц старше 65 лет снижает риск пневмонии, госпитализации и смерти на 50–68% [11].

В Федеральных клинических рекомендациях подчеркивается важная роль реабилитации у больных ХОБЛ [7]. Курсы легочной реабилитации рекомендуются больным ХОБЛ с постоянной одышкой, несмотря на использование бронходилататоров, а также физически неактивным больным с частыми обострениями или непереносимостью физической нагрузки. Программа легочной реабилитации является многокомпонентной и включает обучение (к примеру, обучение техники ингаляций и основам самоконтроля), нутритивную и психологическую поддержку, физические тренировки. Продолжительность программы может составлять от 4 до 10 недель [7, 14].

СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Обращает на себя внимание, что пациенты с ХОБЛ часто имеют сопутствующие заболевания, которые оказывают непосредственное влияние на течение ХОБЛ. Так, остеопороз, депрессия и тревожные расстройства ассоциированы с худшим качеством жизни и прогнозом, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) ассоциировано с увеличением риска обострений ХОБЛ и снижением качества жизни. Важно понимать, что коморбидные состояния могут иметь симптомы, сходные с ХОБЛ, например сердечная недостаточность и рак легкого (одышка) или депрессия (усталость и снижение физической активности), что затрудняет их своевременное выявление и лечение.

В ряде исследований продемонстрирована тесная взаимосвязь между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Так, метаанализ обсервационных исследований показал, что у пациентов с ХОБЛ в 2 раза выше частота развития любого ССЗ, чем у пациентов, не имеющих ХОБЛ (отношение шансов 2,46), отношение шансов варьировало от 2 до 5 для ишемической болезни сердца (ИБС), аритмий, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [15]. ИБС, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, артериальная гипертензия и аритмии являются самыми часто встречающимися ССЗ при ХОБЛ. Предполагают, что ИБС встречается с частотой от <20 до >60% в зависимости от характеристик изучаемой популяции [15, 16]. Распространенность сердечной недостаточности среди больных ХОБЛ составляет

10–30%, аритмий (чаще всего фибрилляция предсердий) – от 10 до 15%, заболеваний периферических артерий – примерно 9% [15–17]. При этом риск развития острых сердечно-сосудистых событий особенно высок в период обострения ХОБЛ. ССЗ и ХОБЛ связывают общие факторы риска, а именно: курение, пожилой возраст, гиподинамия, поллютанты.

Еще одной частой проблемой, с которой сталкиваются пациенты с ХОБЛ, является остеопороз. Это заболеванием встречается у ≤50% больных ХОБЛ, при этом распространенность выше у больных с выраженной обструкцией дыхательных путей. Переломы бедренной кости и компрессионные переломы позвоночника являются главным последствием остеопороза, частота их развития также выше в популяции пациентов с ХОБЛ [18]. Трудным вопросом в лечении ХОБЛ с сопутствующим остеопорозом является назначение ГКС. Согласно клиническим рекомендациям, лечить ХОБЛ при наличии остеопороза стоит так же, как и при отсутствии остеопороза. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии связи между ингаляционными ГКС и переломами, однако эти исследования не всегда принимали во внимание тяжесть ХОБЛ, наличие осложнений и проводимую терапию. С другой стороны, системные ГКС статистически значимо повышают риск остеопороза, и повторных курсов во время обострений ХОБЛ следует по возможности избегать [4].

Депрессия встречается у 42% пациентов с ХОБЛ, при этом частота возрастает до 60% у лиц, которые нуждаются в дополнительной кислородной терапии. Нередко ХОБЛ сопутствуют тревожные расстройства (10–19%) [19]. По данным исследований отмечено, что депрессия и тревожность встречаются чаще у молодых пациентов с ХОБЛ, женщин, лиц с низким ОФВ₁, курильщиков, лиц с указанием в анамнезе на ССЗ.

Еще одной важной проблемой пациентов с ХОБЛ являются когнитивные нарушения. Снижение когнитивной функции выявляют у 77% больных ХОБЛ с гипоксемией, и гораздо реже оно имеет место у пациентов без гипоксемии [20].

Существует доказанная связь между ХОБЛ и раком легкого. При этом риск развития рака легкого значительно выше у лиц с эмфиземой, чем у пациентов с ограничением воздушного потока, а при наличии двух состояний риск наиболее высок [21, 22]. Как и для ХОБЛ, наилучшим методом профилактики рака легкого служит отказ от курения.

Еще одной частой сопутствующей патологией является нормохромная нормоцитарная анемия [23]. Она встречается с частотой 10–30%.

Синдром обструктивного апноэ во сне диагностируют у 10–20% больных ХОБЛ, и некоторые эксперты называют их «синдром перекреста» (ассоциация 2 состояний у одного пациента). Пациенты с «синдромом перекреста» имеют худший прогноз по сравнению с ХОБЛ и синдромом апноэ во сне, взятыми в отдельности. Обращает на себя внимание, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и

апноэ во сне выше риск развития тяжелой гипоксемии, аритмий и легочной гипертензии [4].

Сахарный диабет встречается с частотой 10–12%, тогда как нарушение толерантности к глюкозе может достигать 20% у пациентов с ХОБЛ. А вот метаболический синдром диагностируют у более 30% больных ХОБЛ [24].

На конгрессе «Человек и лекарство» отдельно обсуждалось сочетание гастроэнтерологической и легочной патологии. Важной гастроэнтерологической проблемой для больных ХОБЛ является ГЭРБ, симптомы заболевания можно выявить у 60% пациентов [25]. Ингибиторы протонной помпы, которые наиболее эффективны в лечении ГЭРБ, по данным небольшого исследования продемонстрировали снижение риска обострений ХОБЛ, однако их

вклад в профилактику обострений остается противоречивым, а уровень доказательности недостаточен для их применения при ХОБЛ [26].

Таким образом, больные ХОБЛ часто имеют сопутствующую патологию, что ассоциировано с неблагоприятными исходами, повышением частоты госпитализации и смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обострения ХОБЛ требуют своевременной диагностики и правильного подбора терапии. В настоящее время разработан целый ряд эффективных мер профилактики обострений ХОБЛ.



Список литературы / References

- ВОЗ. Хроническая обструктивная болезнь легких. <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/ru/>.
- Raherison C., Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(114):213–221.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;12:963–974.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2018.
- Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:1224–1238.
- Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология*. 2013;3:5–19.
- Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2018.
- Walters J.A.E., Tan D.J., White C.J., et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9):CD001288.
- Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A., et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004403.
- Nouira S., Marghli S., Belghith M., et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9298):2020–2025.
- Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L., et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015;147(4):894–942.
- Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002733.
- Walters J.A., Smith S., Poole P., et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD001390.
- Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:19–38.
- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3:631–639.
- Müllerova H., Agusti A., Erqou S., et al. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144:1163–1178.
- Houben-Wilke S., Jörres R.A., Bals R., et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences–Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:189–197.
- Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W., et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:209–218.
- Lacasse Y., Rousseau L., Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21:80–86.
- Franssen F., Rochester C. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *European Respiratory Review*. 2014;23:131–141.
- Oelsner E.C., Carr J.J., Enright P.L., et al. Per cent emphysema is associated with respiratory and lung cancer mortality in the general population: a cohort study. *Thorax*. 2016;71(7):624–632.
- Zulueta J.J., Wisnivesky J.P., Henschke C.I., et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest*. 2012;141(5):1216–1223.
- Rutten E.P., Franssen F.M., Spruit M.A., et al. Anemia is associated with bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2013;10:286–292.
- Cebon Lipovec N., Beijers R.J., van den Borst B., Doehner W., Lainscak M., Schols A.M. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*. 2016;13(3):399–406.
- Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., Vestbo J., Nordestgaard B.G., Hallas J., Lange P. Gastroesophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2015;20(1):101–107.
- Baumeler L., Papakonstantinou E., Milenkovic B., et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology*. 2016;21(5):883–890.