ХОЗЛ крізь призму GOLD–2019: актуальні проблеми діагностики та лікування

11 квітня 2019 р. у Києві вчергове відбулася щорічна VII Науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», організована та проведена під егідою Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук (НАМН) України, Асоціації пульмонологів України, Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (далі – НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України), Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика. Пропонований цикл репортажних публікацій за слідами заходу, — який, до слова, не був суворо обмеженим проблематикою хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), натомість відзначився розглядом нагальних питань коморбідності, — призначений для професіоналів практичної ланки охорони здоров'я широкого кола дотичних спеціальностей: пульмонологів, алергологів та імунологів, інфекціоністів та фтизіатрів, кардіологів та терапевтів, лікарів сімейної медицини та загальної практики. Звісно, у центрі уваги доповідачів та учасників конференції постали свіжі (2019 р.) оновлення «світової Біблії ХОЗЛ» — міжнародних рекомендацій Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD). Ми розглянемо нову редакцію глобального погоджувального документа достеменно і у різних ракурсах, — втім пілотну подачу свого репортажу присвятимо науковим доповідям, які презентували проект української адаптованої клінічної настанови щодо діагностики та лікування ХОЗЛ і його загострень.

Традиційно відкрив роботу щорічної конференції та модерував більшість симпозіумів, сесій та дискусій **Юрій Фещенко**, академік НАМН України, член Президії НАМН України, професор, доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, повний кавалер ордена «За заслуги», президент Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України, президент Асоціації пульмонологів України, директор НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

— Проблема ХОЗЛ стоїть перед загальносвітовою охороною здоров'я в цілому та пульмонологією зокрема вже багато десятиріч. Однак з року в рік ця нозологічна одиниця зберігає сумний статус однієї з провідних причин смерті в усьому світі (а за прогнозами ВООЗ від 2018 р., при збереженні *status quo* стосовно факторів ризику ХОЗЛ стане третьою ключовою причиною летальних випадків). Коло невирішених питань у цій царині, на жаль, не вужчає. Всім нам відомо, наскільки величезну актуальність має питання своєчасної діагностики ХОЗЛ. Усі наші, сказати б, «неуспіхи» у лікуванні ХОЗЛ зумовлені насамперед запізнілим виявленням недуги та несвоєчасним наданням медичної допомоги таким хворим. Це стосується не лише нашої держави, але й інших, у тому числі високорозвинених країн світу. Адже, на превеликий жаль, якихось характерних симптомів, певних тонкоспецифічних діагностичних методик, до яких могли б звертатися і пацієнти, і лікарі на першому етапі розвитку цього захворювання, немає. Тому особливого значення набуває вдосконалення методів та підходів лікування ХОЗЛ.

У цьому контексті важливо відзначити особливо вагоме представництво у складі учасників нашої цьогорічної конференції саме ешелону лікарів сімейної медицини та загальної практики — тих, хто стоїть на передовій діагностики та лікування ХОЗЛ. Оптимізація ведення цієї категорії пацієнтів потребує невпинних коригувань, змін і доповнень схем та методів діагностики і лікування ХОЗЛ, гармонізованих з розвитком світової медичної науки.

Саме з цією метою, власне, і проводиться наша щорічна конференція. Тим більше, що вже прийнятий документ GOLD–2019, в якому говориться про сучасні досягнення в розвитку знань про ХОЗЛ та підходів до їх лікування, зокрема:

- проведено чіткий розподіл лікувальної стратегії на дві складові — базисну та підтримувальну терапію;
- також цьогоріч звертається особливо прискіплива увага на той факт, що 35–40% пацієнтів притаманний еозинофільний тип запального процесу, — звідси випливає проблематика поєднання/перехрещення ХОЗЛ та бронхіальної астми (чітко вона не виділена, але на практиці ці моменти слід враховувати);
- щодо першого етапу перебігу захворювання: особлива увага лікарів (з основним прицілом на тактику, передусім, сімейного лікаря! — адже терапевти та пульмонологи «підключатимуться» на подальших етапах) звертається на бронхолітичну терапію і застосування протизапальних засобів, насамперед інгаляційних кортикостероїдів, їх комбінацій, а також поєднання з препаратами інших фармакотерапевтичних груп;
- фармакологічні наукові дослідження у тандемі з інноваційною фармацевтичною індустрією також не стоять на місці: у ході невпинного пошуку з'являються нові активні фармацевтичні інгредієнти, які успішно застосовуються у лікуванні загострень ХОЗЛ.

Ці та багато інших клінічних питань наші шановні доповідачі докладно і, як кажуть, з фактами в руках доведуть до вашого відо-

ма. Сподіваюся, що перебіг конференції не обмежиться доповідями з трибуни, а доповниться колегіальними дискусіями та виступами із зали. Адже лектор — насамперед задає тематику для ваших виступів: для визначення кола тієї інформації, якою ви вважаєте за потрібне поділитися з колегами та довести до загального відома. Тож бажаю усім присутнім плідної співпраці, а зокрема — уваги та зосередженості як передумов глибинного засвоєння важливої та корисної, свіжої та доказової клінічної інформації, яка пролунає у цих стінах і практичного втілення якої так гостро потребують ваші пацієнти, — підкреслив академік Ю. Фещенко у вітально-вступній промові.

Володимир Гаврисюк, член-кореспондент НАМН України, професор, доктор медичних наук, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, завідувач клініко-функціонального відділення НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, презентував доповідь «Діагностика та лікування хронічного обструктивного захворювання легень при стабільному перебігу (проект національної настанови)». Він нагадав, що офіційне видання НАМН України «Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації» датоване 2016 роком. «Спливнуло три роки, і, безумовно, назріла необхідність підготовки та видання нової редакції документа. І найдоречніший момент — саме зараз, коли ті принципові новації, яких зазнав міжнародний дороговказ GOLD у ході останнього перегляду 2019 р., диктують нагальну необхідність гармонізаційно-актуалізаційного перегляду і національної академічної національної настанови, — зазначив доповідач і докладно пояснив сутність такого формату, як адаптована національна настанова. — Формат національної академічної настанови абсолютно не означає, що документ містить якісь вітчизняні ноу-хау, які використовуються виключно в Україні (хоча такі ноу-хау є і вельми успішні). Натомість, національна адаптована настанова призначена насамперед для того, щоб довести до кожного практикуючого лікаря міжнародні рекомендації, які складені провідними спеціалістами та експертами Європи та США і засновані на доказах високого рівня — перш за все на даних багатоцентрових клінічних досліджень. Ключовими рекомендаціями стосовно ХОЗЛ є, безперечно, GOLD: документ, який оновлюється щорічно, а найсуттєвіших змін зазнав якраз у поточній редакції 2019 р.».

Оратор пригадав хронологію змін: переглядом 2017 р. у GOLD було нарешті відмінено класифікацію за стадіями залежно від ступеня бронхіальної обструкції: «Чому — «нарешті»? Тому що ще у 1998 р. Американське торакальне товариство (American Thoracic Society) у своєму офіційному документі «Задишка. Механізми, оцінка, лікування: консенсус» навело переконливі дані, на основі яких чітко визначило, що **ступінь задишки не корелює з показниками бронхіальної прохідності**, зокрема об'ємом форсованого видиху в першу секунду ($ОФВ_1$). Підтвердження цієї тези ми регулярно знаходимо у власній практичній роботі. Наприклад, наш пацієнт з ХОЗЛ демонструє дуже низькі показниками $ОФВ_1$ (на рівні 20–27%), — натомість його клінічний статус ніяк не можна характеризувати як вкрай тяжкий перебіг. У пацієнта визначено $ОФВ_1$ 25%, — а він ще вчора був у себе на дачі, поливав город, виконував інші достатньо великі фізичні навантаження. Пояснюється це насамперед тим, що у кожної людини власні, суто індивідуальні компенсаторні можливості. А найголовніше — у кожної людини своє сприйняття задишки: один пацієнт з $ОФВ_1$ 20–27% витримує її цілком терпляче, а інший з $ОФВ_1$ ~50% — вкрай болісно. Отже, оскільки цей критерій надто піддається індивідуальним варіаціям, він не може і не має слугувати універсальним критерієм. Врешті-решт, хворому байдуже, який у нього показник $ОФВ_1$, головне для нього — як він витримує повсякденні навантаження», — саме цим вчений-клініцист пояснює те, що згідно з GOLD–2017 розподілення хворих на ХОЗЛ на клінічні групи базується виключно на даних суб'єктивних проявів (сприйняття пацієнтом) хвороби та історії загострень. Водночас спірометрія необхідна насамперед для:

- визначення такої кардинальної характеристики ХОЗЛ, як наявність частково оборотної бронхообструкції;
- об'єктивної оцінки ефективності терапії, що проводиться, та темпів прогресування захворювання.

Співвідношення $ОФВ_1$ та функціональної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) (показник спірометрії $ОФВ_1$/ФЖЄЛ) на рівні <0,7 необхідний для підтвердження діагнозу ХОЗЛ і є показником, який об'єднує всі чотири групи хворих на ХОЗЛ:

- «A» (мало симптомів, мало загострень),
- «B» (багато симптомів, мало загострень),
- «C» (мало симптомів, багато загострень),
- «D» (багато симптомів, багато загострень), —

а наявність та вираженість симптомів/задишки та загострень в анамнезі дають можливість включити пацієнта в ту чи іншу групу (докладніше ця процедура та відповідні критерії розглядатимуться у наступних публікаціях — *прим. ред.*), після чого визначити подальшу тактику лікування.

Отже, діагноз встановлено; пацієнта категоризовано згідно з однією з груп і треба призначити початкову **терапію:**

- «A» — бронходилататор короткої або тривалої дії;
- «B» — бронходилататор тривалої дії (агоніст β_2-адренорецепторів тривалої дії або холінолітик тривалої дії: для цієї групи пацієнтів переваг одного класу над іншим не виявлено);
- «C» (холінолітик тривалої дії);
- «D» (первинна терапія: холінолітик тривалої дії; при тяжких симптомах — подвійна терапія: холінолітик тривалої дії + агоніст β_2-адренорецепторів тривалої дії; якщо рівень еозинофілів >300/мкл — терапію першого вибору становить поєднання: холінолітик тривалої дії + агоніст β_2-адренорецепторів тривалої дії + інгаляційні кортикостероїди).

Алгоритм подальшого ведення хворих на ХОЗЛ базується на перетині трьох векторів:

1) аналіз відповіді на лікування (задишка як ключовий симптом; загострення);

2) оцінка (техніка інгаляцій та прихильність до лікування; немедикаментозні підходи: легенева реабілітація, навчання самоконтролю);

3) корекція (ескалація терапії; зміна доставкового пристрою або активного фармацевтичного інгредієнта; деескалація).

Серед ключових немедикаментозних підходів до лікування ХОЗЛ професор В. Гаврисюк визначив наступні.

1. Освіта, самоконтроль і легенева реабілітація:

- освіта необхідна для підвищення рівня знань пацієнтів;
- навчання самоконтролю за підтримки куратора рекомендується для запобігання ускладненням, таким як госпіталізація (рівень доказовості B);
- реабілітація показана всім пацієнтам з відповідними симптомами та/або високим ризиком загострення (рівень доказовості A).

2. Легенева реабілітація —

- комплексне втручання, засноване на ретельній оцінці пацієнтів, за якою слідують індивідуально підібрані методи лікування, які включають (але не обмежуються) тренування з фізичним навантаженням, навчання, в тому числі принципам самоконтролю, спрямоване на зміну поведінки для поліпшення фізичного і психологічного стану пацієнтів із хронічним респіраторним захворюванням і сприяння довгостроковому дотриманню правил поведінки для зміцнення здоров'я.

3. Вакцинація:

- вакцинація проти грипу рекомендується всім пацієнтам із ХОЗЛ (рівень доказовості A);
- пневмококова вакцинація рекомендується всім пацієнтам віком ⩾65 років, а також пацієнтам зі значними супутніми захворюваннями, включаючи хронічні захворювання серця або легень (рівень доказовості B).

4. Лікування гіпоксемії:

- у хворих із тяжкою гіпоксемією в спокої показана довготривала кисневa терапія (рівень доказовості A);

- у хворих зі стабільним перебігом ХОЗЛ та помірною десатурацією в спокої або при навантаженні довгострокова киснева терапія не повинна призначатися рутинно, необхідність її призначення має розглядатися з урахуванням індивідуальних факторів (рівень доказовості А);
- оксигенація в спокої на рівні моря не виключає розвиток тяжкої гіпоксемії під час повітряних польотів (рівень доказовості С).

5. Лікування гіперкапнії —

- у хворих із тяжкою хронічною гіперкапнією й історією госпіталізації з приводу гострої респіраторної недостатності слід розглянути доцільність призначення допоміжної довготривалої неінвазивної вентиляції легень (рівень доказовості В).

6. Інтервенційна бронхоскопія і хірургічне лікування —

- в окремих пацієнтів може бути розглянуто проведення хірургічної редукції об'єму легень при верхньочастковій емфіземі (рівень доказовості А), інтервенційної бронхоскопічної редукції в окремих хворих з прогресуючою емфіземою (рівень доказовості В), хірургічної булектомії (рівень доказовості С), у випадках вкрай тяжкого ХОЗЛ — трансплантації легень (рівень доказовості С).

Олександр Дзюблик, професор, доктор медичних наук, завідувач відділу технологій лікування неспецифічних захворювань легень НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, спозиціонував пропозиції щодо оновлення адаптованої клінічної настанови під кутом загострень ХОЗЛ, назвавши свою доповідь «Діагностика та лікування загострення хронічного обструктивного захворювання легень (проект національних рекомендацій)». Загострення ХОЗЛ — це гостре погіршення респіраторних симптомів, що вимагає призначення додаткової терапії. Цей патологічний стан асоціюється з посиленням запалення в дихальних шляхах, що призводить до збільшення вираженості задишки (основний симптом загострення), збільшення об'єму мокротиння, що виділяється, та підвищення її гнійності, а також посилення кашлю і появи свистячого дихання.

За частотою виникнення загострення ХОЗЛ поділяють на:

- рідкі — не більше 1 загострення на рік;
- часті — ⩾2 загострень на рік;

за ступенем тяжкості — на:

- легкі (в лікуванні використовуються тільки бронхолітики короткої дії);
- середньотяжкі — в терапії застосовуються бронхолітики короткої дії + антибіотики та/або пероральні кортикостероїди;
- важкі (пацієнти потребують госпіталізації):

1) без гострої легеневої недостатності;

2) з гострою легеневою недостатністю (загрозливі та не загрозливі для життя).

Показаннями до госпіталізації пацієнта із загостренням ХОЗЛ слугують:

- тяжкі симптоми (раптове посилення задишки в спокої, підвищення частоти дихання, зниження SpO_2 <88%, порушення свідомості, млявість);
- гостра легенева недостатність;
- поява нових фізикальних ознак (наприклад ціанозу та/або периферичних набряків);
- відсутність відповіді на початкове медикаментозне лікування;
- серйозні супутні захворювання (серцева недостатність, аритмії, цукровий діабет та ін.);
- неможливість лікування в домашніх умовах.

Діагностика загострення ХОЗЛ базується на клінічних проявах. Додатково у госпіталізованих хворих проводяться такі обстеження:

- загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули;
- біохімічні дослідження крові (білірубін, трансамінази, сечовина, креатинін, електроліти, глюкоза, альбумін);
- дослідження активності запальних біомаркерів (С-реактивний білок, прокальцитонін тощо);
- у всіх хворих з тяжким загостренням ХОЗЛ (SpO_2 <88%) повторні дослідження газів крові (PaO_2, $PaCO_2$, pH, бікарбонати, лактат);
- мікробіологічні методи дослідження (бактеріологічні та вірусологічні);
- променеві методи діагностики (рентгенографія та комп'ютерна томографія органів грудної порожнини);
- пульсоксиметрія;
- електрокардіографія, ехокардіографія.

Серед ключових моментів ведення пацієнтів із загостренням ХОЗЛ доповідач зазначив такі:

- в якості початкової бронхолітичної терапії загострення ХОЗЛ рекомендується застосування інгаляційних агоністів β_2-адренорецепторів короткої дії у поєднанні з холінолітиками короткої дії або без них (рівень доказовості С);
- системні кортикостероїди можуть покращувати оксигенацію і функцію легень ($ОФВ_1$), скорочувати тривалість поточного загострення і госпіталізації: тривалість терапії — не більш 5–7 днів (рівень доказовості А);
- антибіотики, за наявності показань, можуть скорочувати тривалість загострення, знижувати ризик повторних загострень і терапевтичних невдач: тривалість лікування — 5–7 днів (рівень доказовості В);
- метилксантини не рекомендується застосовувати через підвищення ризику побічних ефектів (рівень доказовості В);
- неінвазивна механічна вентиляція може бути першим вибором у хворих на ХОЗЛ із гострою легеневою недостатністю, оскільки вона поліпшує газообмін, зменшує роботу дихальних м'язів і потребу в інтубації трахеї, скорочує тривалість госпіталізації, а також підвищує виживаність цих пацієнтів (рівень доказовості А).

Етіологічно: серед причин загострень ХОЗЛ частка неінфекційних чинників становить лише 22% (фактори навколишнього середовища, низький комплаєнс або припинення базисної терапії), а більшість — 78% — інфекційні причини: бактерії (саме бактеріальні інфекції домінують серед найчастіших причин загострення ХОЗЛ), віруси або їх асоціації (Decramer M. et al., 2012).

Діагностичну палітру оратор змалював, спираючись на фундаментальне дослідження, яке було проведене N. Anthonisen та співавторами ще далекого 1987 р., але не втратило своєї актуальності понині. Отже, серед симптомів загострення ХОЗЛ виділяють кардинальні та додаткові ознаки:

- кардинальні ознаки:

1) посилення задишки;

2) збільшення об'єму мокротиння;

3) підвищення гнійності мокротиння;

- додаткові ознаки:

1) інфекції верхніх дихальних шляхів протягом останніх 5 днів;

2) лихоманка без інших видимих причин;

3) збільшення кількості свистячих хрипів;

4) посилення кашлю;

5) підвищення частоти дихальних рухів або частоти серцевих скорочень на 20% або більше.

Кластеризувавши загострення ХОЗЛ за трьома типами на базі лише кардинальних ознак:

- I тип— усі 3 кардинальні ознаки,
- II тип— 2 із 3 кардинальних ознак,
- III тип — 1 із 3 кардинальних ознак,

— названа група дослідників достеменно з'ясувала, що ефективність антибіотикотерапії є найвищою у пацієнтів з I типом загострення (у 63% випадків проти 40% для групи плацебо) та помірнішою у пацієнтів з II типом загострення (у 70% випадків проти 60% для групи плацебо), однак практично відсутня у пацієнтів з III типом загострення ХОЗЛ (74% проти 70% для груп антибіотикотерапії та плацебо відповідно).

І вже значно пізніше у відповідному Кокрейнівському систематичному огляді (Ram F.S. et al., 2006) було доведено, що призначення **антибактеріальної терапії** при загостреннях ХОЗЛ зумовлює зниження:

- смертності — на 72%;
- частоти терапевтичних невдач — на 53%;
- гнійності мокротиння — на 44%.

Таким чином, згідно з GOLD–2019 при загостреннях ХОЗЛ тривалість антибактеріальної терапії повинна становити 5–7 днів, а показаннями до її проведення мають слугувати:

- наявність трьох кардинальних ознак: посилення задишки, збільшення об'єму мокротиння, що виділяється, та підвищення його гнійності;
- наявність двох кардинальних ознак, однією з яких повинно бути підвищення гнійності мокротиння;
- необхідність у проведенні інвазивної або неінвазивної вентиляції легень.

Було наведено структуру вірусних збудників у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ:

- риновіруси — 48%;
- аденовіруси — 16%;
- бокавірус — 12%;
- грип типу А — 8%;
- коронавіруси — 8%;
- парагрип — 4%;
- респіраторно-синцитіальний вірус — 4%,

а також інфекційних збудників:

- *H. influenzae* — 43,7%;
- *S. pneumoniae* — 20,8%;
- *K. pneumoniae* — 16,7%;
- *E. coli* — 8,3%;
- *S. aureus* — 4,2%;
- *P. aeruginosa* — 4,2%;
- *M. catarrhalis* — 2,1% (Дзюблик Я.О. та співавт., 2015).

Схеми антибактеріальної терапії при загостреннях ХОЗЛ було окреслено в розрізі типу загострень за критеріями ускладнень та ризику інфікування синьогнійною паличкою (Martinez F. et al., 2006):

1) неускладнене загострення;
2) ускладнене загострення без ризику інфікування *P. aeruginosa*;
3) ускладнене загострення з ризиком інфікування *P. aeruginosa*.

1. Неускладнене загострення

- Пацієнти: вік <65 років; $ОФВ_1$ ⩾50%; <4 загострень на рік; без серйозних супутніх захворювань.
- Збудники: *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae, віруси.*
- Анибактеріальні засоби: амоксицилін, макроліди.

2. Ускладнене загострення без ризику інфікування *P. aeruginosa*

- Пацієнти: вік >65 років; $ОФВ_1$ 30–50%; >4 загострень на рік; серйозні супутні захворювання.
- Збудники: *Klebsiella spp.* та інші представники сімейства *Enterobacterales* з підвищеною антибіотикорезистентністю.
- Антибактеріальні засоби: амоксицилін/клавуланова кислота, цефдиторен, респіраторні фторхінолони.

3. Ускладнене загострення з ризиком інфікування *P. aeruginosa*

- Пацієнти: $ОФВ_1$ <30%; часті курси антибактеріальної терапії; часті курси кортикостероїдів; бронхоектазії; необхідність у проведенні штучної вентиляції легень.
- Збудники: *P. aeruginosa, A. baumannii*, мультирезистентні представники сімейства *Enterobacterales*.
- Антибактеріальні засоби: фторхінолони та інші антибактеріальні засоби з антисиньогнійною активністю.

На закінчення професор О. Дзюблик підбив такі ключові підсумки свого виступу:

- загострення ХОЗЛ — це гостре погіршення респіраторних симптомів, що вимагає призначення додаткової терапії;
- розвиток загострень ХОЗЛ може бути зумовленим багатьма причинами, провідними з яких є інфекції (насамперед бактеріальні) дихальних шляхів;
- мета лікування хворого із загостренням ХОЗЛ — мінімізація шкідливого впливу поточного загострення і запобігання виникненню подальших загострень;
- в якості початкової бронхолітичної терапії загострення ХОЗЛ рекомендується застосування інгаляційних агоністів β_2-адренорецепторів короткої дії;
- підтримувальну терапію бронхолітиками тривалої дії слід призначати якомога раніше перед випискою зі стаціонару;
- системні кортикостероїди можуть покращувати функцію дихання ($ОФВ_1$), оксигенацію і скорочувати терміни госпіталізації: тривалість терапії — 5–7 днів;
- протимікробні засоби, за наявності показань, можуть зменшувати смертність, скорочувати тривалість поточного загострення, знижувати ризик повторних загострень і терапевтичних невдач: тривалість антибактеріальної терапії — 5–7 днів;
- метилксантини не рекомендуються через високий ризик побічних ефектів;
- неінвазивна вентиляція легень може бути першим вибором у хворих на ХОЗЛ з гострою легеневою недостатністю;
- після стабілізації процесу необхідно почати відповідні заходи, спрямовані на запобігання подальшим загостренням.

Пилип Снєгірьов,
фото автора