

Ю. І. Феценко АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Насьогодні поширеність астми та ХОЗЛ продовжує зростати. Статистичні дані, які ми маємо в своєму розпорядженні, не узгоджуються із світовими показниками і є значно заниженими.

З метою визначення більш реалістичної розповсюдженості та факторів ризику, пов'язаних з бронхообструктивними захворюваннями та алергічним ринітом в 2013–2015 роках за участю України, Казахстану та Азербайджану було проведено міжнародне епідеміологічне дослідження CORE. Згідно результатів цього дослідження розповсюдженість «діагностованої лікарем астми» (зі слів респондентів) була майже в 6 разів менша, ніж було виявлено при скринінговому опитуванні та обстеженні.

Подібну ситуацію ми маємо і з ХОЗЛ. При проведенні спірометрії в пробі з бронхолітиком, кількість людей, які мають ознаки наявності фіксованої бронхообструкції збільшилась майже втричі (до 3 %). Причому майже всім респондентам спірометрія проводилась вперше в їх житті.

Провідне місце в діагнозі ХОЗЛ займає наявність фіксованої бронхообструкції. Однократне виявлення зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ після прийому бронхолітика може призводити до хибного результату, оскільки є багато факторів, які впливають на показники спірометричного дослідження у пацієнтів, та які можуть змінювались у часі.

Для визначення стійких порушень потрібні повторні вимірювання, тому в Глобальну стратегію GOLD 2018 року були внесені відповідні зміни.

Дослідження, проведене в загальній популяції в Данії довело, що люди з недіагностованим ХОЗЛ, незалежно від маніфестації клінічних симптомів цього захворювання, мають збільшений ризик загострень, пневмоній та смерті (рис. 1).

Довготривалі дослідження доводять, що погіршення функції зовнішнього дихання в дитинстві може мати віддалені наслідки у вигляді розвитку ХОЗЛ та перехресту астма-ХОЗЛ в середньому віці.

Персистуючі респіраторні симптоми в ранньому дорослому віці також асоціюються із прискореним падінням функції дихання, розвитком обструктивних та рестриктивних порушень, більшим ризиком розвитку емфіземи. Зменшена (нижче 80 % від повинних) легенева функція у віці 25–40 років асоціюється з більш високою розповсюдженістю та більш раннім розвитком респіраторних симптомів, серцево-судинних та метаболічних порушень та передчасною смертю.

Електронні сигарети в останні роки набули значного розповсюдження, особливо серед молоді. Молодь при-

ваблює дизайн, смак, тощо. Чи справді вони є безпечною заміною звичайних сигарет?

Дослідження останніх років довели, що вживання електронних сигарет в значній мірі поглиблює оксидантний стрес; незалежно від того, містять вони нікотин, чи ні, збільшує ризик інфекційних респіраторних захворювань. В разі збільшується ризик погіршення прохідності дихальних шляхів на рівні дрібних бронхів, легеневої гіперінфляції та подальшої емфіземи; у хворих із бронхообструктивними захворюваннями прискорюється прогресування хвороби.

Метааналіз 11 досліджень виявив, що розповсюдженість ХОЗЛ достовірно вища серед хворих на ВІЛ. В лікуванні таких пацієнтів необхідно враховувати фармакологічні взаємодії препаратів для лікування ХОЗЛ та антиретровірусних препаратів.

Потрібна стратегія для зменшення ризику ХОЗЛ у ВІЧ інфікованих.

Ефективність, безпечність та місце інгаляційних кортикостероїдів в лікуванні ХОЗЛ залишається дискусійним. Немає єдиної думки щодо ролі еозинофілів у веденні хворих ХОЗЛ.

На сьогодні вміст еозинофілів в крові не рекомендується як орієнтир для ведення хворих з ХОЗЛ, зокрема, із-за їх низької відтворюваності з часом. У хворих з високим вмістом еозинофілів та анамнезом частих загострень, якщо вони вже отримують інгаляційні кортикостероїди, їх прийом варто продовжувати, не залежно від потенціалу комбінованої бронхолітичної терапії. Інгаляційні кортикостероїди треба з обережністю призначати хворим ХОЗЛ з персистоючою еозинопенією, пам'ятаючи про збільшений ризик пневмонії.

В світі більше 70 % хворих на ХОЗЛ – це хворі із легким та середньої тяжкості перебігом (ОФВ₁ вище 50 % від повинних).

Нещодавно проведене дослідження довело, що раннє довготривале (2 роки) призначення тіотропію в якості базисної терапії хворим із легкими та помірними порушеннями бронхіальної прохідності, навіть при незначних симптомах та при рідких загостреннях уповільнює падіння ОФВ₁, збільшує час до першого загострення та зменшує загальну кількість загострень, в тому числі у хворих із помірними вентиляційними порушеннями, покращує якість життя.

Спираючись на одне це дослідження не можна визначити, чи модифікує тіотропію прогресування ХОЗЛ, але спонукає до думки, чи не варто призначати тіотропію в довготривалій базисній терапії при ранніх стадіях ХОЗЛ, коли ознаки фіксованої бронхообструкції вже є, а симптоми ще не чіткі.

Комбіноване застосування двох бронхолітиків з різних груп підвищує функціональні резерви легень, фізичну

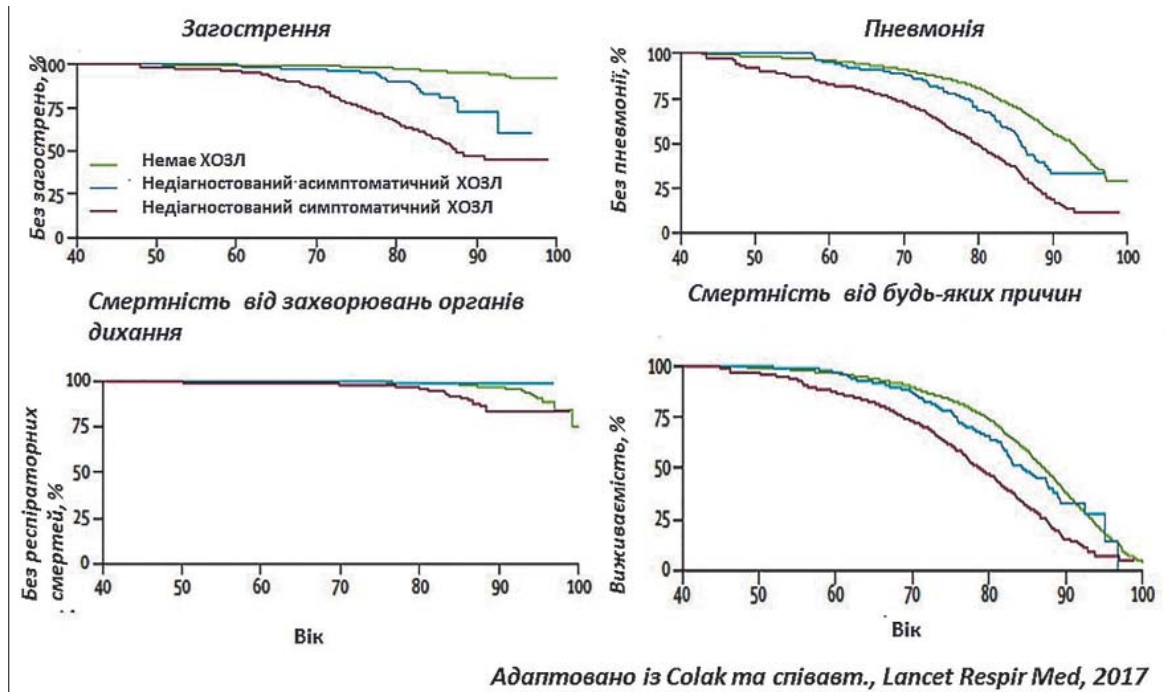


Рис. 1. Недіагностований ХОЗЛ: ризик загострень, пневмонії, смерті.

витривалість, клінічно значимо зменшує симптоми захворювання та покращує якість життя хворих. Ці переваги найбільш виражені у пацієнтів із значною симптоматикою.

Сьогодні широко дискутується питання щодо кардіо-печечності застосування комбінованої терапії двома бронхолітиками різного механізму дії в зв'язку із вже доведеною раніше високою частотою серцево-судинної смерті у хворих ХОЗЛ, більшою частотою після інфарктної миготливої аритмії, гіршої виживаемості після шунтування.

Результати останніх досліджень не виявили збільшення серцево-судинного ризику, пов'язаного з інфарктом міокарду, інсультом, порушеннями серцевого ритму. Більш того, показано, що комбінована бронхолітична терапія не тільки більш безпечна, але й може покращувати функцію серця.

Великі багаточентрові дослідження TRIBUTE та IMPACT, FULFIL довели, що потрійна комбінація (бронхолітиків тривалої дії різних груп та інгаляційного корти-

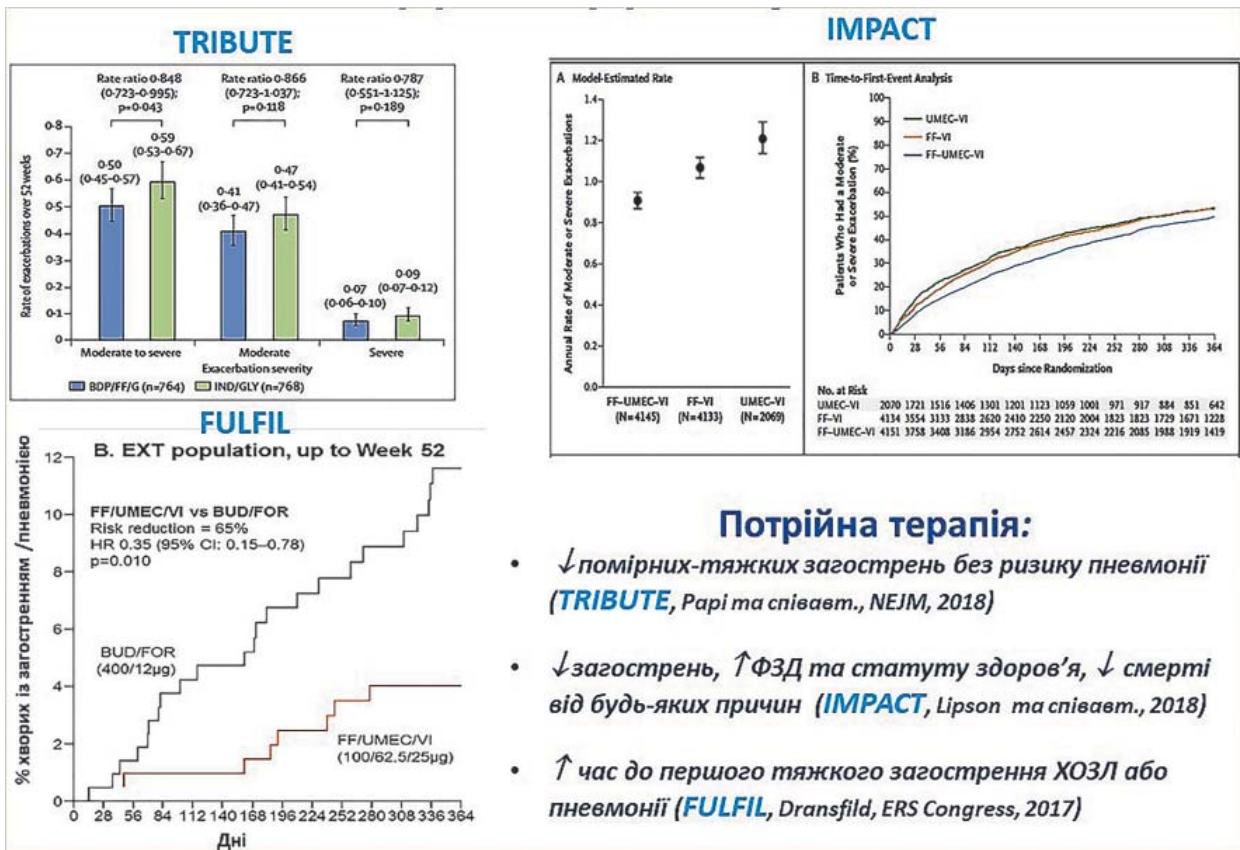


Рис. 2. Ефективність потрійної терапії хворих на ХОЗЛ.

костероїда) у хворих з тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ, із вираженими симптомами та значним анамнезом загострень на тлі стандартної базисної терапії була більш ефективною, ніж подвійні комбінації (рис. 2).

Існує доказова база, що застосуванні інгаляційних кортикостероїдів збільшує ризик пневмонії. А як із іншими інфекціями?

Поточне застосування інгаляційних кортикостероїдів достовірно дозозалежно збільшувало ризик не туберкульозних мікобактеріальних інфекцій, причому така асоціація була виявлена для флутиказону. Будесонід та інші ІКС в цьому плані були безпечніші.

Ризик не туберкульозних мікобактеріальних інфекцій був достовірним для хворих з ХОЗЛ та астма-ХОЗЛ перехрестом. Застосування інгаляційних кортикостероїдів не збільшувало ризик туберкульозу легень.

Запропонований GOLD алгоритм лікування застосовується при початковому призначенні терапії (рис. 3).

Але як поводитись у випадках, коли хворі вже отримують підтримуючі препарати, чітко не визначено?

Після визначення, на якій терапії перебуває пацієнт, передбачається зміна терапевтичного навантаження в залежності від динаміки симптомів та загострень із наступною оцінкою стану. Такий підхід представляється більш ефективним та безпечним.

Еозинофільний фенотип визначається у 40 % хворих ХОЗЛ. Підвищений рівень еозинофілів асоціюється із збільшеним ризиком загострень: 30-40 % таких хворих мають помірні та тяжкі загострення, не зважаючи на

отримання потрійної комбінації (ІКС+тривалої дії бета2-агоніст та холінолітик).

Меполізумаб зменшує вміст еозинофілів в крові та тканинах, блокуючи ключовий еозинофільний цитокін інтерлейкін-5.

Виходячи із цієї концепції вивчалась ефективність та безпечність меполізумабу в порівнянні з плацебо додатково до потрійної базисної терапії протягом року у хворих ХОЗЛ та анамнезом помірних та тяжких загострень.

У хворих із еозинофільним фенотипом середня кількість помірних та тяжких загострень за рік при прийомі меполізумаба була достовірно нижча, ніж в групі плацебо, та час до першого загострення також був достовірно майже на півтора місяця довшим.

На сьогодні дослідження щодо доцільності застосування біологічних препаратів при ХОЗЛ тривають.

Важливим аспектом в прийнятті рішень як що до базисної терапії, особливо відносно інгаляційних кортикостероїдів, так і лікування загострень астми та ХОЗЛ являється сполучена оцінка ендотипу запалення та мікробіології дихальних шляхів. У хворих з клінічно стабільною астмою виявлений сильний зв'язок нейтрофільного запалення та зниження мікробіологічного розмаїття з перевагою опортуністичних патогенів.

Застосування біологічного кластерного підходу при характеристиці загострень виявило перехрест даних з чітким клітинним, медіаторним та мікробіологічним профілем у хворих з астмою та ХОЗЛ. Були ідентифіковані три групи пацієнтів, в кожній з яких були хворі як з

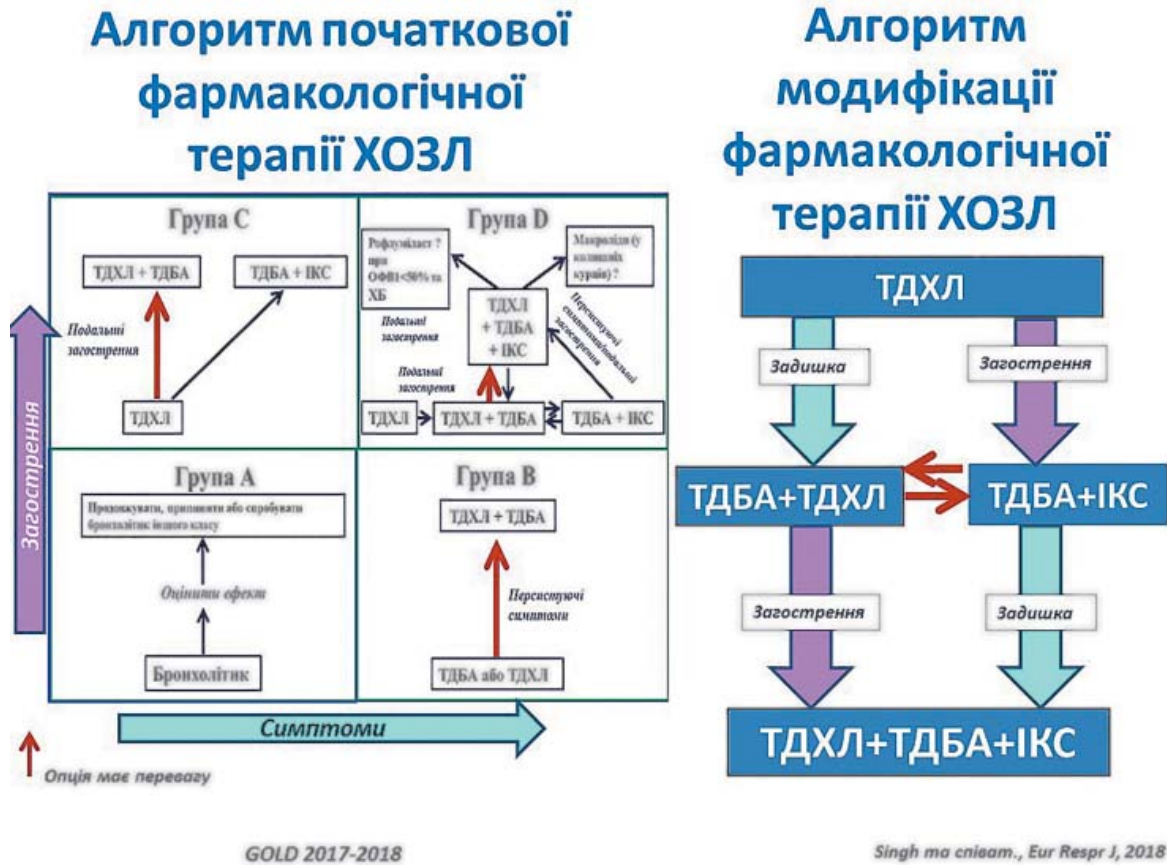
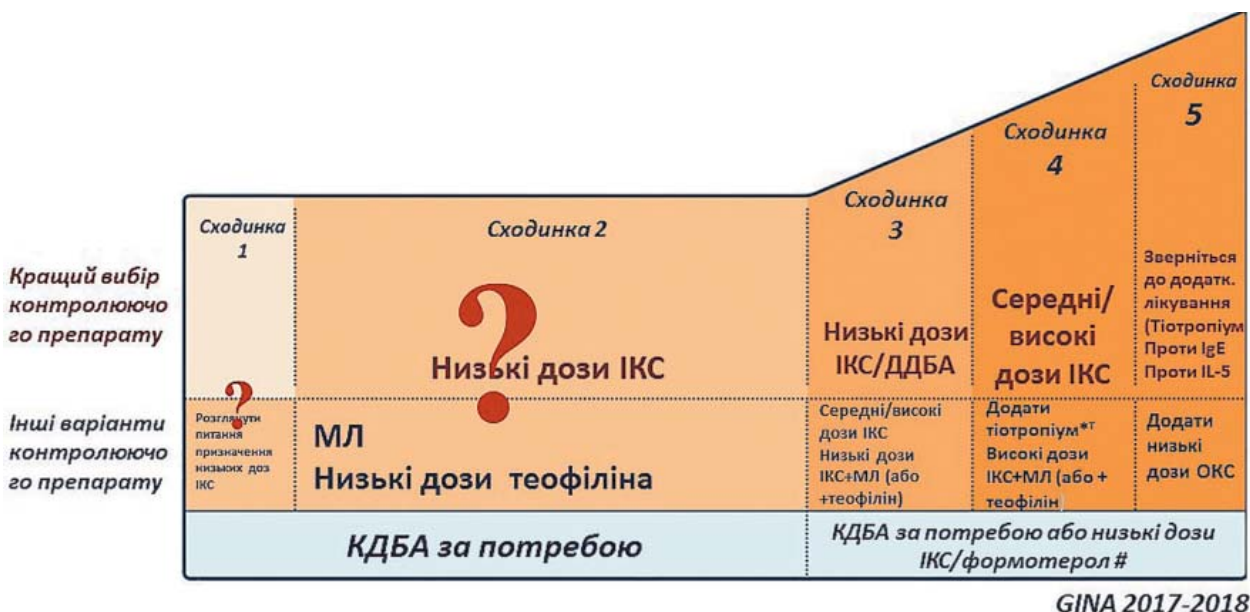


Рис. 3. Алгоритм лікування хворих на ХОЗЛ (GOLD 2017–2018).



Сходінка 1:

? Будесонід/формотерол в низьких дозах за потребою замість КДБА

Сходінка 2:

? Будесонід/формотерол в низьких дозах за потребою замість базисної терапії ІКС

Bateman *et al*, *N Engl J Med*, 2018; O'Byrne, *N Engl J Med*, 2018

Рис. 4. Ескалатор лікування бронхіальної астми.

астмою, так із ХОЗЛ з різними клінічними та запальними профілями, але з однаковою мікробіологією.

На підставі отриманих даних автори підтверджують гетерогенний характер загострень та підтримують існуючу думку про те, що ендотип може бути більш важливим, ніж нозологічний діагноз астми або ХОЗЛ для прогнозування наслідків та орієнтирів цільової терапії, спрямованої на важливі мішені захворювання.

Хворі із легкою астмою, особливо при нечастих симптомах, віддають перевагу застосуванню симптоматичної терапії – препаратів «швидкої» допомоги, які забезпечують швидке покращення стану (рис. 4).

Якщо ж додати до бронхолітичного препарату із швидким початком дії протизапальний кортикостероїд в одному інгаляторі, тоді людина отримає не тільки швидке покращення (що вона очікує від інгалятора), а і протизапальний вплив.

Чи варто застосовувати фіксовані комбінації формотерол-вміщуючих препаратів за потребою замість бронхолітиків короткої дії на першій сходинці або замість базисної терапії на другій сходинці лікування астми - ще один привід до обговорення.

З метою оптимізації підходів до ведення тяжкої бронхіальної астми на базі нових інгаляційних технологій, термопластики та інших немедикаментозних втручань велике діагностичне значення має високого дозволу низькодозова комп'ютерна томографія. При цьому з'являється можливість оцінки паренхіми та усіх рівней дихальних шляхів легень, наявність емфіземи, потовщення м'язової маси бронхів.

Ураження дрібних дихальних шляхів, яке визначається на КТ а також за допомогою імпульсної осцилометрії, вносить свій внесок не лише в загальну бронхообструкцію, запалення, але і в клінічну маніфестацію, падіння якості життя та неблагоприятний прогноз у хворих з тяжкою бронхіальною астмою та ХОЗЛ.

Застосування неінвазивних технологій з аналізом повітря, що видихається дозволяє швидко оцінити характер запалення в дихальних шляхах.

Спираючись на отримані результати та оцінку клінічних даних лікар може визначитись із фенотипом захворювання.

Застосування точної діагностики дозволяє аргументовано та патогенетично обумовлено застосовувати певні методи терапії. Визначення порушень на рівні дрібних бронхів спонукає до призначення протизапальних препаратів в доставкових пристроях, які здатні створити високу концентрацію ліків в периферичних відділах (наприклад, респірат, керовані вдихом інгалятори, дрібнодисперсні аерозолі).

У хворих з діагностованою atopічною астмою рекомендується розглянути питання призначення алерген-специфічної імунотерапії; при тяжкій atopічній астмі, що не контролюється стандартною терапією згідно 5-й сходині показана спроба застосування анти IgE препарату омалізумаб. Верифіковане еозинофільне запалення при тяжкій астмі є показанням для призначення антиінтерлейкіну-5 препаратів.

Характерні дані комп'ютерної томографії разом із фібробронхоскопією дають можливість визначити показання для проведення бронхіальної термопластики.

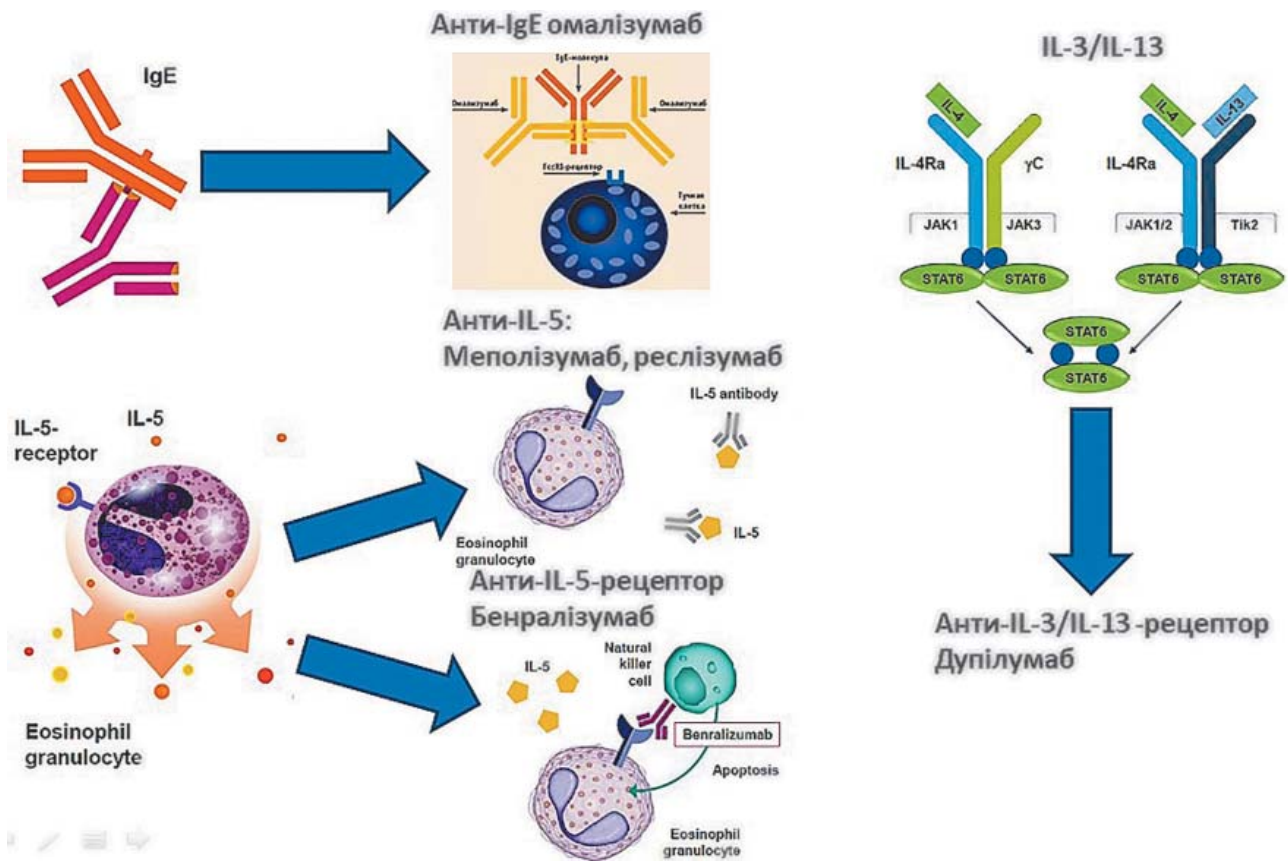


Рис. 5. Біологічні препарати в лікуванні БА.

Однак, пацієнти не завжди відповідають на таку терапію, так як при цьому зберігається ендотип запалення, який характеризується стероїдрезистентністю з низькою клінічною відповіддю як у відношенні симптоматики, функції дихання, так і частоти та тяжкості загострень.

Про стероїдорезистентність зазвичай повідомляється при тяжкій астмі, на останній сходині терапії. Однак дані досліджень показали, що тяжкі загострення трапляються при всіх ступенях тяжкості захворювання. При цьому серед хворих із низькою відповіддю на стероїдотерапію, тільки у 30% був діагноз тяжкої бронхіальної астми.

В контексті дискусії, що триває відносно досягнень в ендотипуванні запалення, визначення ген- і епігенетичних маркерів, цільових мішеней для розробки та застосування нових біологічних препаратів і немедикаментозних технік обговорюється більш ретельний підхід до терапії астми.

Безумовно, застосування інгаляційних кортикостероїдів в низьких-середніх дозах на сьогодні є першим напрямком терапії, та при добрій відповіді на лікування та при високому комплаєнсі хворого така терапія безумовно має працювати і надалі. Заслужують на увагу комплекси з тривалої дії бронхолітиками, модифікаторами лейкотриєнів, алерген-специфічна імунотерапія в показаних випадках.

При відсутності відповіді має бути уточнення запального ендотипу за допомогою загального аналізу крові,

доступного, не складного в використанні метода вимірювання оксиду азоту у повітрі, що видихається, з подальшою корекцією терапії та оцінкою її ефективності.

Існує значна доказова база що до застосування біологічних препаратів при тяжкій еозинофільній астмі (рис. 5).

При тяжкому перебігу астми ендотипування захворювання має проводитись перед призначенням будь-якої терапії, з урахуванням можливостей спеціалізованої медичної допомоги, і знову ж таки, не раз і назавжди, а з наступним переглядом в разі її неефективності. Вже сьогодні ми можемо призначати препарати цільового призначення – проти-імуноглобулін Е та проти-інтерлейкін-5, які, хоча й високо вартісні, однак при проведенні фармакоекономічних досліджень виявлена перевага такого підходу, вважаючи на кардинальні зміни в стані здоров'я і якості життя хворих. Звичайно, такі призначення мають бути обґрунтовані.

Величезні соціально-економічні збитки пов'язані з астмою привертають пильну увагу законодавчих, суспільних, промислових, наукових та лікарських товариств, громадських та професійних організацій в Європі.

Революційні досягнення у визначенні ендотип-обумовленого патогенезу, ефективності нових цільових біологічних засобів в лікуванні астми потребують скорішого впровадження в клінічну практику. Ставляться амбітні цілі – на 40% скоротити збитки в найближчі 10 років.