

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик, В. К. Гаврисюк, М. О. Полянська, В. І. Ігнат'єва, С. М. Москаленко, І. В. Зволь, С. Г. Опимах, Н. В. Крамарська

## ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА, ТЕРАПІЯ (ПРОЕКТ НАЦІОНАЛЬНОЇ УГОДИ)

В міжнародному узгоджувальному документі GOLD, вітчизняних наказах МОЗ України щодо хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) оптимальною має бути стратегія якомога раннього виявлення захворювання на початкових стадіях, відмови від тютюнопаління, раннього призначення постійної базисної фармакотерапії, своєчасного, раціонального лікування загострень, що сповільнює та упереджує розвиток життєво небезпечних ускладнень, стрімкого падіння якості життя хворих.

В 2009 році наказом МЗ України ХОЗЛ було винесено в окрему рубрику (із загальної рубрики «хронічний бронхіт») статистичної звітності (як давно було зроблено в інших країнах), що націлює на ранню діагностику.

Проблема гіподіагностики ХОЗЛ характерна для всього світу, особливо на ранніх стадіях, коли ХОЗЛ ще не проявляється клінічно і його можна виявити при проведенні скринінгових досліджень (за допомогою спірометрії).

**Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — захворювання, яке можна попередити та лікувати, що характеризується персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке зазвичай прогресує та асоціюється із підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на шкідливі частки та газу. Загострення та супутні захворювання ще більше погіршують загальну тяжкість у окремих хворих.**

Характерне для ХОЗЛ хронічне обмеження дихальних шляхів зумовлене поєднанням захворювання дрібних дихальних шляхів (обструктивний бронхіоліт) та деструкції паренхіми (емфізема), відносний вклад кожної складової різний у різних хворих. Хронічне запалення призводить до структурних змін та звуження дрібних повітряпровідних шляхів. Деструкція легеневої паренхіми внаслідок запалення призводить до втрати прикріплень альвеол до дрібних бронхів та зменшенню еластичної тяги легень; в свою чергу, ці зміни зменшують здатність дихальних шляхів залишатися розкритими під час видиху.

Обмеження прохідності дихальних шляхів вимірюється за допомогою спірометрії, яка є найбільш широко розповсюдженим, доступним та відтворюваним методом дослідження функції легень.

Поряд із ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегенових (системних) ефектів, супутніх захворювань, які обтяжують перебіг ХОЗЛ у окремих хворих. ХОЗЛ розвивається у людей середнього віку, із значним стажем паління, пацієнти на той час вже мають інші захворювання, для яких паління та вік також є факторами ризику їх розвитку. Але зі свого боку і ХОЗЛ, сам по собі, теж призводить до виникнення значних позалегенових ефектів, які призводять до розвитку супутньої патології. За даними міжнародних експертів до 25 % популяції у віці старше 65 років мають два, а 17 % — три хронічних захворювання одночасно. Визнаними позалегеновими ефектами ХОЗЛ є втрата ваги, порушення харчування, дисфункція скелетних м'язів. У хворих на ХОЗЛ збільшується ризик інфаркту міокарду, стенокардії, остеопорозу, респіраторних інфекцій, переломів кісток, депресії, діабету, розладів сну, анемії, глаукоми, є дані, що і раку легень.

Перебіг ХОЗЛ в цілому має прогресуючий характер, особливо при наявності впливу подразнюючих чинників. Припинення цього впливу, навіть при значному обмеженні прохідності дихальних шляхів, може в деякій мірі покращити функцію легень та уповільнити прогресування захворювання. Лікування хворих на ХОЗЛ може зменшити вираженість симптомів, покращити якість життя, зменшити частоту загострення та зменшити смертність.

У МКХ-10 ХОЗЛ знаходиться у рубриці J44.

ХОЗЛ — полігенне захворювання та класичний приклад взаємодії генів та оточуючого середовища. Генетично зумовленим найбільш вивченим фактором ризику розвитку ХОЗЛ є спадковий дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину. Він є моделлю того, як інші генетичні фактори ризику можуть впливати на розвиток ХОЗЛ.

Найбільшим фактором ризику розвитку та прогресування ХОЗЛ є паління.

Крім того, будь який фактор, що порушує розвиток легень під час гестації та в дитинстві (зменшена вага при народженні, респіраторні інфекції, тощо) має потенціальний вплив на збільшення ризику розвитку ХОЗЛ.

Для ХОЗЛ характерні патологічні зміни в центральних (проксимальних), периферичних відділах дихальної системи, паренхімі та судинах легень (таблиця 1).

Таблиця 1

Патологічні зміни при ХОЗЛ

| Локалізація                                                       | Клітини запалення                                                                                                                        | Структурні зміни                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Центральні дихальні шляхи (бронхи, бронхіоли > 2-4 мм в діаметрі) | ↑ макрофагів, ↑ CD8 (цитотоксичних) Т лімфоцитів; нейтрофіли, еозинофіли в невеликій кількості                                           | ↑ келихоподібних клітин, збільшення підслизових залоз (приводить до гіперсекреції слизу), сквамозна гіперплазія епітелію                                                                                                                                                                                          |
| Периферичні дихальні шляхи (бронхіоли < 2 мм в діаметрі)          | ↑ макрофагів, ↑ Т лімфоцитів (CD8>CD4), ↑ В лімфоцитів, лімфоїдних фолікул, ↑ фіброблістів; нейтрофіли, еозинофіли в невеликій кількості | Витончення стінки дихальних шляхів, перибронхіальний фіброз, люмінальна запальна ексудація, звуження повітряпровідних шляхів (обструктивний бронхіоліт); вираженість запалення корелює з тяжкістю захворювання                                                                                                    |
| Паренхіма легень (респіраторні бронхіоли та альвеоли)             | ↑ макрофагів, ↑ CD8 Т лімфоцитів                                                                                                         | Деструкція альвеолярної стінки, апоптоз клітин епітелію та ендотелію<br>Центральнобулярна емфізема: розширення та деструкція респіраторних бронхіол (найчастіше — у курців)<br>Панацилярна емфізема: деструкція альвеолярних мішків та респіраторних бронхіол: найчастіше — при дефіциті $\alpha_1$ -антитрипсину |
| Судини легень                                                     | ↑ макрофагів, ↑ Т лімфоцитів                                                                                                             | Витончення інтими, дисфункція клітин епітелію, ↑ гладкої мускулатури → легенева гіпертензія                                                                                                                                                                                                                       |

Запалення в дихальних шляхах при ХОЗЛ представляє собою збільшену відносно нормальної запальну відповідь респіраторного тракту на хронічну дію подразників (наприклад, тютюнового диму), у якому приймають участь запальні клітини та медіатори запалення. Запалення в дихальних шляхах в подальшому усугубляється оксидантним стресом та надлишком протеїназ в легенях. Обидва ці механізми призводять до характерних при ХОЗЛ патологічних змін.

Діагноз ХОЗЛ має розглядатися у кожного, в кого є скарги на задишку, хронічний кашель або виділення харкотиння та/або анамнез впливу факторів ризику захворювання, особливо паління (табл. 2)

Для діагностики ХОЗЛ та визначення ступеня тяжкості враховуються значення **ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЕЛ після прийому бронхолітика** (через 10–15 хвилин після прийому 400 мкг салбутамолу або іншого  $\beta_2$ -агоніста в адекватній дозі, через 30–45 хвилин — після прийому 160 мкг холінолітика короткої дії або їх комбінації).

Основна функціональна характеристика ХОЗЛ — значення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ після прийому бронхолітика менше 0,70. ОФВ<sub>1</sub> може бути зменшений (також може бути і в межах норми - > 80 % від належних), ступінь його зменшення відображає тяжкість спірометричних порушень у хворого на ХОЗЛ. Величина приросту ОФВ<sub>1</sub> після прийому бронхолітика не має діагностичного та/або прогностичного значення при ХОЗЛ.

Втомленість, втрата ваги, анорексія — часто зустрічаються у хворих із тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ. Вони прогностично важливі, можуть бути ознаками інших захворювань (наприклад, туберкульозу, раку легень), їх завжди потрібно досліджувати. Може статись непритомність під час кашлю (внаслідок швидкого збільшення внутрішнього грудного тиску під час тривалих нападів кашлю). Набряки щиколоток можуть бути єдиним симптомом легеневого серця. Симптоми депресії та/або тривожності часті при ХОЗЛ, заслуговують специфічного дослідження, асоціюються з підвищеним ризиком загострень та низькою якістю життя.

Для оцінки тяжкості та ушкоджуючого впливу ХОЗЛ на окремого хворого, що проявляється у ризику несприятливих подій у перебігу захворювання (розвитку загострень в майбутньому, госпіталізацій, смерті внаслідок ХОЗЛ) та для визначення подальшої тактики лікування проводиться комплексна оцінка із урахуванням:

- поточного рівня симптомів,
- тяжкості спірометричних порушень,
- ризику загострень,
- наявності супутньої патології.

Для оцінки симптомів пропонується Модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради (мМДР) (*Modified Medical Research Council (MMRC) Dyspnea Scale*) та Тест оцінки ХОЗЛ (ТОХ) (*COPD Assessment Test (CAT)*). Шкала мМДР відображає один симптом — задишку, Тест оцінки ХОЗЛ більш повно відображає вплив захворювання на повсякденну активність хворого та його самопочуття.

Шкала мМДР добре корелює з іншими інструментами для вимірювання статусу здоров'я та передбачає ризик майбутньої смертності.

ТОХ вміщує 8 пунктів, які вимірюють погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ. Загальний рахунок знаходиться в межах від 0 до 40; тісно корелює із статусом здоров'я, що вимірюється згідно опитувальника госпітала св. Георгія, надійним та чутливим.

Загальний рахунок ТОХ визначається як сума балів відповідей на кожне з восьми запитань.

Оцінка задишки за мМДР  $\geq 2$  та загальний рахунок ТОХ  $\geq 10$  свідчать про вираженість симптомів ХОЗЛ.

Можна застосовувати якийсь один тест, не обов'язково обидва.

В комплексну оцінку стану хворого ХОЗЛ, як невід'ємна складова, входить спірометрична оцінка. Попередня класифікація ХОЗЛ передбачала розподіл ХОЗЛ за стадіями в залежності від тяжкості порушень ОФВ<sub>1</sub>. Але існує слабка кореляція між ОФВ<sub>1</sub>, симптомами та порушенням статусу здоров'я пацієнта. Тобто, в межах будь якої стадії пацієнти можуть мати як відносно добрий, так і дуже поганий статус здоров'я. Тому у кожному випадку потрібна клінічна оцінка.

До того ж тяжкість клінічних симптомів ХОЗЛ, обмеження працездатності, частота загострень для клінічної перспективи пацієнта значить набагато більше, ніж ступінь погіршення показників ФЗД, і тому більше уваги має бути приділено багатовимірній оцінці погіршення ХОЗЛ, ніж тільки категоризації за ступенем тяжкості погіршення функції дихання.

Це розширює визначення порушення функції зовнішнього дихання, включаючи групу людей з ОФВ<sub>1</sub> > 80 % від належного (з відношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0.70), і таким чином розширює

Таблиця 2

### Основні ознаки, що націлюють на діагностику ХОЗЛ

Запідозрити ХОЗЛ та провести спірометричне дослідження, якщо будь-яка ознака наявна у пацієнта у віці старше 40 років. Самі по собі ці ознаки не є діагностичними, але їх поєднання підвищує ймовірність діагнозу ХОЗЛ

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Задишка (кардинальний симптом ХОЗЛ), яка                              | Прогресує (з часом посилюється)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Зазвичай посилюється під час фізичного навантаження                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                       | Персистує (триває протягом дня)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Пацієнт описує її як "дихання потребує збільшення зусилля", "тяжкість", "нестача повітря" або "задишка"                                                                                                                                                                                                      |
| Хронічний кашель (часто перший симптом в розвитку ХОЗЛ)               | Спочатку може бути періодичним, пізніше — може бути щодня, часто увесь день. Може бути непродуктивним. Іноді значна бронхообструкція може розвинути без наявності кашлю                                                                                                                                      |
| Хронічне виділення мокрот                                             | Хронічне виділення мокрот може вказувати на ХОЗЛ. Часто в невеликій кількості, клейка, відкашлюється погано. Кількість мокрот іноді тяжко встановити (хворі її проковтують). Якщо мокрота у великій кількості — це може бути обумовлено наявністю бронхоектазів. Гнійна мокрота вказує на гнійне загострення |
| Свистяче дихання та відчуття скутості грудної клітки                  | Неспецифічні симптоми, можуть змінюватись день від дня, протягом дня. Їх наявність або відсутність ані не підтверджує діагноз ХОЗЛ, ані його заперечує.                                                                                                                                                      |
| Історія впливу факторів ризику                                        | Тютюновий дим                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                       | Промисловий пил та хімікати                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                       | Кухонний дим та дим від згоряння палива                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Клінічний діагноз має бути підтверджений за результатами спірометрії. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

клінічний діагноз ХОЗЛ, включаючи пацієнтів з легкими порушеннями функції зовнішнього дихання, які супроводжуються респіраторними симптомами.

Теперішня класифікація тяжкості порушень бронхіальної прохідності передбачає визначення ступеню тяжкості (а не стадію) порушень, виявлених при спірометрії (табл. 3).

Таблиця 3.

**Класифікація ступеня тяжкості порушень прохідності дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ (після прийому бронхолітика)**

| Ступінь тяжкості                  | Показники ФЗД                   |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| У пацієнтів із $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ |                                 |
| GOLD 1, легкий                    | $ОФВ_1 \geq 80\%$ повинних      |
| GOLD 2, помірний                  | $50 \leq ОФВ_1 < 80\%$ повинних |
| GOLD 3, тяжкий                    | $30 \leq ОФВ_1 < 50\%$ повинних |
| GOLD 4, дуже тяжкий               | $ОФВ_1 < 30\%$ повинних         |

Загострення при ХОЗЛ визначаються як гостра подія, що характеризується погіршенням респіраторних симптомів пацієнта, яке виходить за межі повсякденної варіабельності та потребує змін в лікуванні. Найкращий предиктор частих загострень ( $\geq 2$  за рік) — це анамнез попередніх загострень, що потребували лікування. Посилення бронхообструкції також вказує на збільшення ризику розвитку загострень та ризику смерті.

Для оцінки ризику розвитку несприятливих подій у перебігу в майбутньому пропонується два шляхи. Один враховує критерії класифікації ступеня порушень бронхіальної прохідності ( $ОФВ_1$ ): 3 та 4 ступінь (тяжкий та дуже тяжкий ступінь бронхообструкції,  $ОФВ_1 < 50\%$  від належних) вказують на високий ризик. Інший підхід базується на врахуванні анамнезу загострень протягом останнього року: 2 та більше загострень, або одне загострення протягом року, що потребувало госпіталізації, вказують на високий ризик.

**При розходженні між категорією ризику згідно класифікації за ступенем порушень бронхіальної прохідності ( $ОФВ_1$ ) та анамнезом загострень, враховується найбільший ризик.**

Алгоритм проведення комплексної оцінки (табл. 4): спершу проводиться оцінка симптомів за шкалою мМДР або ТОХ та визначається, чи відноситься пацієнт до лівої колонки — менше симптомів (рахунок мМДР 0–1, або загальний рахунок ТОХ тесту менше 10), чи до правої — більше симптомів (рахунок мМДР  $\geq 2$ , або загальний рахунок ТОХ тесту  $\geq 10$ ).

Потім оцінюється ризик загострень, щоб визначити, до якого ряду — нижнього (низький ризик) або верхнього (високий ризик) віднести пацієнта. Це можна зробити двома шляхами:

1) за допомогою спірометрії для визначення ступня обмеження прохідності дихальних шляхів згідно спірометричної класифікації GOLD: GOLD 1 та GOLD 2 ( $ОФВ_1 \geq 50\%$  від належних) вказують на низький ризик, GOLD 3 та GOLD 4 ( $ОФВ_1 < 50\%$  від належних) вказують на високий ризик; або

2) оцінити кількість загострень у пацієнта протягом попередніх 12 місяців (0 або 1 загострення вказує на низький ризик; 2 та більше, або одне, що потребувало госпіталізації, — на високий ризик).

Таким чином, групи хворих можна характеризувати як:

**Хворі групи А — низький ризик** несприятливих подій, мало симптомів

Як правило,  $ОФВ_1 > 50\%$  (GOLD 1 або GOLD 2) та/або  $\leq 1$  загострень за рік та мМДР  $< 2$  або ТОХ  $< 10$ .

**Хворі групи В — низький ризик** несприятливих подій, багато симптомів

Таблиця 4  
**Комплексна оцінка ХОЗЛ та розподіл хворих на групи**

| Ризик за спірометричною класифікацією (GOLD 1, 2, 3, 4) |                                   | Групи хворих |          | Ризик за анамнезом загострень                   |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|----------|-------------------------------------------------|
| Ступінь порушень згідно GOLD                            | ОФВ <sub>1</sub> (% від належних) |              |          | Кількість загострень протягом попереднього року |
| 4                                                       | ОФВ <sub>1</sub> < 30 %           | C            | D        | ≥ 2                                             |
| 3                                                       | 30 % ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 50 %    |              |          |                                                 |
| 2                                                       | 50 % ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 80 %    | A            | B        | 0–1                                             |
| 1                                                       | ОФВ <sub>1</sub> ≥ 80 %           |              |          |                                                 |
|                                                         |                                   | мМДР < 2     | мМДР ≥ 2 |                                                 |
|                                                         |                                   | ТОХ < 10     | ТОХ ≥ 10 |                                                 |
|                                                         |                                   | Симптоми     |          |                                                 |

Як правило,  $ОФВ_1 > 50\%$  (GOLD 1 або GOLD 2) та/або  $\leq 1$  загострень за рік та мМДР  $\geq 2$  або ТОХ  $\geq 10$ .

**Хворі групи С — високий ризик** несприятливих подій, мало симптомів

Як правило,  $ОФВ_1 \leq 50\%$  (GOLD 3 або GOLD 4) та/або  $\geq 2$  загострень за рік та мМДР  $< 2$  або ТОХ  $< 10$ .

**Хворі групи D — високий ризик** несприятливих подій, багато симптомів

Як правило,  $ОФВ_1 \leq 50\%$  (GOLD 3 або GOLD 4) та/або  $\geq 2$  загострень за рік та мМДР  $\geq 2$  або ТОХ  $\geq 10$ .

Щодо доказовості цієї класифікації:

- хворі з високим ризиком несприятливих подій тяжіють мати тяжке та дуже тяжке обмеження прохідності повітряпротидних шляхів (GOLD 3 та 4) та їх можна ідентифікувати згідно їх анамнестичних даних;

- вищий рівень загострень асоціюється із більш швидким падінням  $ОФВ_1$  та більшим погіршенням статусу здоров'я;

- ТОХ рахунок  $\geq 10$  асоціюється з значним погіршенням статусу здоров'я.

Навіть при відсутності частих загострень хворі з категорії GOLD 3 та 4 можуть мати більший ризик госпіталізацій та смерті. Важливість цього положення дозволяє віднести таких пацієнтів в групу «високого ризику».

Такий підхід, поєднаний з оцінкою потенціальних супутніх захворювань кращий, ніж одновимірний аналіз обмеження прохідності дихальних шляхів, який раніше застосовувався для розподілу на стадії захворювання створює основу для індивідуального ведення хворого на ХОЗЛ.

Цілі лікування хворих на ХОЗЛ: зменшення симптомів, попередження прогресування захворювання, покращення переносимості фізичних навантажень, покращення статусу здоров'я, попередження та лікування ускладнень, попередження та лікування загострень, зменшення смертності, попередження або мінімізація побічних ефектів лікування.

Відмова від паління має бути включена як ціль у всі програми ведення хворих.

**Основні принципи ведення стабільного ХОЗЛ:**

Визначити, до якої групи ризику можна віднести хворого із урахуванням симптомів, обмеження прохідності дихальних шляхів, частоти та тяжкості загострень, ускладнень, дихальної

недостатності, супутніх захворювань та загального статусу здоров'я.

Впровадити покроковий план лікування відповідно визначеної ступені тяжкості.

Вибрати лікування згідно національних та ментальних прерогатив, навичків пацієнта та його прерогатив, доступності препаратів в даній місцевості.

Фармакологічне лікування ХОЗЛ спрямоване на зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, покращання стану здоров'я та переносимості фізичних навантажень. Немає достовірних даних, що існуючі медикаменти для лікування ХОЗЛ модифікують довготривале погіршення функції легенів. Жоден із існуючих на даний час медичних препаратів не модифікує довгострокове падіння функції легенів (**рівень доказовості А**), хоча є обмежені данні, що регулярне лікування довготривалої дії  $\beta_2$ -агоністами, ІКС та їх комбінаціями можуть уповільнювати швидкість її падіння (**рівень доказовості В**). Тому фармакотерапія призначається для зменшення симптомів та/або ускладнень.

Пропонується модель для початкового фармакологічного лікування ХОЗЛ виходячи із індивідуалізованої оцінки хворого (табл.5).

Пацієнтам **групи А**, при незначних симптомах, низькому ризику загострень обгрунтованої доказовості ефективності фармакологічної терапії не існує. Але, для всіх пацієнтів цієї групи **бронхолітики короткої дії** рекомендуються в **якості першого вибору** (засновуючись на їх впливі на функцію легенів та задишку). Другий вибір — комбінації короткої дії бронхолітиків або призначення тривалої дії бронхолітиків (доказовість останнього слабка). В якості альтернативних препаратів рекомендується застосувати теофілін, доксофілін (він має певну протизапальну, бронхолітичну дію, але, відносно теофіліна менше виражений вплив на серцево-судинну систему); фенспірид (призначаються при нетяжких загос-

трєннях та в складі базисної терапії на протязі 2–5 місяців після загострення ХОЗЛ)

Пацієнти **групи В** (симптоми більш виражені, низький ризик загострень) — перевагу мають (**перший вибір**) **тривалої дії бронхолітики** (ніж короткої дії, що приймаються на регулярній базі або за потребою). Немає переваги одного класу тривалої дії бронхолітику над іншим при початковому лікуванні. У кожного окремого пацієнта вибір бронхолітика залежить від його відповіді на бронхолітик (зменшення симптомів). У хворих з тяжкою задишкою препарати другого вибору — комбінація бронхолітиків тривалої дії з різних груп. Альтернативний вибір — короткої дії бронхолітики та теофілін (останній застосовується у випадках, коли інгалаційні бронхолітики не доступні або небажані), доксофілін; фенспірид (при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії на протязі 2–5 місяців після загострення ХОЗЛ).

Пацієнти **групи С** (небагато симптомів, високий ризик загострень) — **перший вибір** — **фіксована комбінація інгалаційних кортикостероїдів + тривалої дії  $\beta_2$ -агоністу (ТДБА) або тривалої дії холінолітиків (ТДХЛ)**. Як ТДБА, так і ТДХЛ зменшують ризик загострень. Другий вибір — комбінація двох бронхолітиків тривалої дії (ТДБА та ТДХЛ), або ТДХЛ або ТДБА та інгібітору фосфодіестерази-4. Альтернативний вибір — короткої дії бронхолітики та теофілін (якщо тривалої дії бронхолітики не доступні або небажані).

Пацієнти **групи D** — багато симптомів, високий ризик загострень, ОФВ<sub>1</sub> <50% від повинних — **перший вибір** — такий, як в групі С (найбільш важливо зменшення ризику загострень), або можлива потрібна комбінація — ІКС+ТДБА+ТДХЛ. Другий вибір — комбінація трьох класів препаратів — ІКС/ТДБА/ТДХЛ. Можливо також у хворих із хронічним бронхітом додання до першого вибору препаратів інгібітору фосфодіестерази-4, він ефективний, коли додається до тривалої дії бронхолітиків. Альтернативний вибір — короткої дії бронхолітики

Таблиця 5

Початкове фармакологічне лікування ХОЗЛ

| Характеристика хворих (група)                                                                                                                | Перший вибір                                                                                                              | Другий вибір                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Альтернативний вибір*                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>А</b><br>Низький ризик,<br>симптоми<br>менше виражені<br>( $\text{ммКД} < 2$ ,<br>$\text{ТОХ} < 10$ ),<br>$\text{ОФВ}_1 > 50\%$           | <b>Короткої дії бронхолітики по-потребі:</b><br>або<br>короткої дії $\beta_2$ -агоніст<br>або<br>короткої дії холінолітик | <b>Пролонгованої дії бронхолітики:</b><br>пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст,<br>або пролонгованої дії холінолітик<br>або короткої дії $\beta_2$ -агоніст+короткої дії холінолітик                                                                                                                            | Теофілін<br>Доксофілін<br>Фенспірид                                                                              |
| <b>В</b><br>Низький ризик,<br>симптоми більш-<br>ше виражені<br>( $\text{ммДР} \geq 2$ ,<br>$\text{ТОХ} \geq 10$ ),<br>$\text{ОФВ}_1 > 50\%$ | <b>Пролонгованої дії бронхолітики:</b><br>пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст,<br>або<br>пролонгованої дії холінолітик   | Пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст<br>та<br>пролонгованої дії холінолітик                                                                                                                                                                                                                                     | Короткої дії $\beta_2$ -агоніст<br>та/або<br>короткої дії холінолітик<br><br>Доксофілін<br>Теофілін<br>Фенспірид |
| <b>С</b><br>Високий ризик,<br>симптоми<br>менше виражені<br>( $\text{ммДР} < 2$ ,<br>$\text{ТОХ} < 10$ ),<br>$\text{ОФВ}_1 < 50\%$           | ІКС+ пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст<br>або<br>пролонгованої дії холінолітик                                         | Пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст та пролонгованої дії холінолітик.<br>або пролонгованої дії холінолітик та інгібітор фосфодіестерази-4<br>або пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст та інгібітор фосфодіестерази-4                                                                                           | Короткої дії $\beta_2$ -агоніст<br>та/або<br>короткої дії холінолітик<br><br>Теофілін<br>Доксофілін              |
| <b>Д</b><br>Високий ризик,<br>симптоми більш-<br>ше виражені<br>( $\text{ммДР} \geq 2$ ,<br>$\text{ТОХ} \geq 10$ ),<br>$\text{ОФВ}_1 < 50\%$ | ІКС+пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст<br>та/або<br>пролонгованої дії холінолітик                                       | ІКС + пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст та пролонгованої дії холінолітик,<br>або ІКС+ пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст та інгібітор фосфодіестерази-4,<br>або пролонгованої дії холінолітик та пролонгованої дії $\beta_2$ -агоніст,<br>або пролонгованої дії холінолітик та інгібітор фосфодіестерази-4 | Короткої дії $\beta_2$ -агоніст<br>та/або<br>короткої дії холінолітик<br><br>Неофілін<br>Рарбоцистеїн            |

\* Альтернативні препарати можуть застосовуватись окремо, або додаватись до препаратів першого та другого вибору

та теофілін або карбоцистеїн (якщо тривалої дії інгаляційні бронхолітики недоступні або небажані)

За пацієнтом з ХОЗЛ потрібно постійно спостерігати: вимірювати ФЗД (вона погіршується з часом, навіть на тлі найкращого лікування), оцінювати динаміку симптомів, вчасно змінювати терапію, виявляти будь які можливі ускладнення.

Рекомендується проведення спірометрії хоча б 1 раз на рік (щоб виявити пацієнтів, в кого ФЗД погіршується найшвидше), оцінювати результати ТОХ — кожні 2–3 місяці (оцінка симптомів в динаміці більш інформативна, ніж одноразова оцінка). На кожному візиті опитувати щодо змін (з часу попереднього візиту) симптомів (кашлю, виділення мокрот, стомлення, обмеження щоденної активності, порушень сну), розпитувати щодо куріння, проводити роботу щодо його припинення. Оцінювати ефективність призначеної терапії, прихильність хворого до терапії, його навички щодо техніки користування інгаляторами, побічні ефекти терапії; загострення, причини, що призвели до загострення; оцінювати супутню патологію, її терапію.

#### Загострення ХОЗЛ.

Найчастіша причина загострення — інфекція трахеобронхіального дерева та забруднення повітря, однак, у 1/3 випадків причина тяжких загострень не ідентифікується.

На сьогодні діагноз загострення покладається виключно на клінічні прояви.

Оцінка тяжкості загострень ХОЗЛ ґрунтується на медично-му анамнезі, стані пацієнта до загострення, існуючих супутніх захворюваннях, симптомах, фізикальному обстеженні, показниках вимірювання газів артеріальної крові, інших лабораторних тестах (таблиця 6).

Таблиця 6

#### Оцінка загострень ХОЗЛ — анамнез та ознаки тяжкості

| Медичний анамнез                                                | Ознаки тяжкості                        |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Показник ОФВ <sub>1</sub>                                       | Участь допоміжної мускулатури          |
| Тривалість з моменту погіршення стану або появи нових симптомів | Парадоксальні рухи грудної стінки      |
| Кількість попередніх епізодів (загострень/госпіталізацій)       | Погіршення або поява ціанозу           |
| Супутні захворювання                                            | Розвиток периферичних набряків         |
| Лікування на даний час                                          | Нестабільність гемодинаміки            |
| Анамнез попереднього застосування МВЛ                           | Ознаки правопришлункової недостатності |
|                                                                 | Зниження алертності                    |

Основна мета лікування загострення — мінімізувати пошкоджуючу дію поточного загострення та попередити розвиток наступних загострень. В залежності від тяжкості загострення можна лікувати як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. Більше 80% хворих із загостренням ХОЗЛ можна лікувати амбулаторно (за допомогою бронхолітиків, кортикостероїдів, антибіотиків).

**Бронхолітики.** Перевагу мають короткої дії  $\beta_2$ -агоністи в комбінації або без короткої дії холінолітиків короткої дії (**рівень доказовості С**).

**Кортикостероїди.** Застосування системних кортикостероїдів при загостреннях ХОЗЛ скорочує строки одужання, покращують функцію легенів (ОФВ<sub>1</sub>), та артеріальну гіпоксемію (РаО<sub>2</sub>) (**рівень доказовості А**), та зменшує ризик раннього повторення загострення, невдач лікування та тривалість лікування в стаціонарі. Рекомендується застосування преднізолону в дозі 30–40 мг на добу протягом 10–14 днів (**рівень доказовості D**). Перевагу має застосування преднізолону для перорального застосування. Застосування будесоніду (або флутиказону) в небулах через небулайзер може бути альтернативою оральним кортикостероїдам в лікуванні загострення ХОЗЛ.

#### Антибіотики.

Застосування антибіотиків при загостренні ХОЗЛ показано при наявності клінічних ознак бактеріальної інфекції, наприклад, збільшенні пігулентності (гнійності) мокрот.

Призначення антибіотиків показано хворим із загостренням ХОЗЛ при наявності 3-х кардинальних симптомів: збільшення задишки, збільшення обсягу мокрот, та гнійності мокрот (**рівень доказовості В**); мають 2 кардинальних симптоми, якщо один з них — збільшення гнійності мокрот (**рівень доказовості С**); або потребують механічної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) (**рівень доказовості В**). Рекомендується тривалість антибіотикотерапії 5–10 днів (**рівень доказовості D**).

Для початкового емпіричного лікування повинні застосовуватися амінопеніциліни, в тому числі захищені, макроліди (азитроміцин або кларитроміцин), фторхінолони, або цефалоспорины 2-го покоління. При проведенні емпіричного лікування антибіотиками, лікар повинен враховувати перелік можливих найбільш розповсюджених збудників, кількість попередніх загострень (за рік), попередній прийом антибіотиків, показники ФЗД, супутні захворювання. Вибір антибіотика має засновуватись на локальному патерні антибіотико-резистентності.

Шлях введення (оральний або парентеральний) залежить від спроможності пацієнта ковтати та фармакокінетики антибіотику, хоча перевага надається оральним формам. На клінічний успіх вказують зменшення задишки та гнійності мокрот.

#### Інші лікувальні заходи.

Залежно від стану пацієнта слід передбачати: підтримку належного водного балансу з наданням особливої уваги введенню діуретиків; застосування антикоагулянтів; лікування супутніх захворювань і корекцію харчування. Протягом усього лікування потрібно проводити антинікотинні заходи.

Нетяжкі загострення ХОЗЛ рекомендується лікувати в амбулаторних умовах, більш тяжкі — в умовах стаціонару.

#### Алгоритм ведення загострення ХОЗЛ в амбулаторних умовах.

- ініціювати або підсилити бронхолітичну терапію (збільшити дозу та частоту прийому, поєднання різних бронхолітиків ( $\beta_2$ -агоністи, холінолітики), застосування спейсерів та небулайзерів);
- при інфекційному загостренні — додати антибіотики;
- повторна оцінка;
- при покращенні симптомів/ознак загострення — продовжити призначене лікування, по закінченні загострення — переглянути базисну терапію;
- при погіршенні симптомів/ознак загострення — госпіталізувати хворого.

#### Ведення в умовах стаціонару.

По-перше — забезпечити оксигенотерапію та визначити, чи загрожує життю загострення. Якщо так, негайно перевести в палату інтенсивної терапії. В інших випадках вести згідно рекомендаціям:

- оцінка тяжкості симптомів, газів крові, рентген грудної клітки;
- призначити оксигенотерапію під контролем та повторне визначення газів крові через 30 — 60 хвилин;
- бронхолітики:
- збільшити дозу та/або частоту застосування,
  - комбінувати  $\beta_2$ -агоністи та холінолітики,
  - застосувати спейсери або небулайзери,
  - при потребі — в/в метилксантини;
- додати оральні або в/в ГКС;
- розглянути питання щодо додання антибіотиків (ораль-

них, або іноді в/венних) при ознаках бактеріальної інфекції;

- розглянути питання щодо неінвазивної вентиляції легенів.

Протягом усього часу:

- моніторинг балансу рідини та харчування,
- розглянути питання щодо додання підшкірно гепарину,
- ідентифікація та лікування супутніх станів (наприклад, серцевої недостатності, аритмій),
- тісний моніторинг стану хворого.

Часто загострення ХОЗЛ можна попередити. Припинення куріння, протигрипозна та пневмококова вакцинація, знання терапії, що проводиться на даний час, включаючи техніку інгаляції, застосування довготривалої дії бронходилататорів, із або без ІКС, можливо, інгібітору фосфодіестерази-4, — ті терапев-

тичні заходи, що зменшують частоту загострень та госпіталізацій. Ранній початок легеневої реабілітації після госпіталізації із-за загострення ХОЗЛ безпечний і результати свідчать, що вона на 3 місяці достовірно покращує переносимість фізичних навантажень та статус здоров'я. Пацієнтів потрібно налаштовувати на підтримку фізичної активності, обговорювати з ними можливі тривожність, депресію, соціальні проблеми.

Супутні захворювання зустрічаються при усіх ступенях тяжкості ХОЗЛ та при диференціальній діагностиці можуть виникати утруднення. Наприклад, у пацієнта з ХОЗЛ та серцевою недостатністю загострення ХОЗЛ може супроводжуватись погіршенням серцевої недостатності.

Своєчасне виявлення та повноцінне лікування супутньої патології при ХОЗЛ в значній мірі покращує статус здоров'я, якість життя та прогноз.