

Ю. І. Феценко АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

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

Основні нозологічні форми, на дослідженні яких сфокусовані наукові напрямки в галузі пульмонології, це хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, пневмонія та інтерстиціальні захворювання легень. Всі ці недуги на сьогоднішній день залишаються вкрай важливими і актуальними медико-соціальними проблемами в усьому світі, і їм приділяється значна увага багатьох фахівців різних спеціальностей.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією із найбільш поширених патологій внутрішніх органів. За даними ВООЗ, розповсюдженість ХОЗЛ в різних країнах коливається в широкому діапазоні і приблизно у дорослих осіб виявляється в 22 % випадків. При цьому, ризик розвитку ХОЗЛ складає 27,6 %. Серед працездатного населення реальна поширеність ХОЗЛ становить 6 %.

Зараз ХОЗЛ займає 4 місце серед провідних причин смерті, а в 2020 році вийде на 3 місце. В США ХОЗЛ є причиною 1/5 випадків непрацездатності; економічний збиток від цієї патології грандіозний — 316 тис. доларів на людину в рік. Середня вартість лікування тяжкого загострення захворювання — близько 7300 доларів, а непрямі витрати сягають 3,5 тисяч доларів на одного пацієнта.

В науковому та практичному плані сьогодні в світі ведуться дослідження по вивченню окремих ланок патогенезу ХОЗЛ, створенню високоефективних протизапальних, бронхолітичних та інших патогенетичних засобів, визначається роль фенотипів, загострень захворювання, ускладнень та коморбідності в перебігу даної патології.

Все це знаходить своє відображення в міжнародних та національних рекомендаціях по веденню пацієнтів із ХОЗЛ. Головним документом серед них є Глобальна стратегія діагностики, лікування і профілактики захво-

рювання, скорочено — GOLD. Важливі зміни в положення GOLD були внесені в 2017 році. В рекомендаціях редакції 2017 року проголошений принцип персоналізації надання допомоги хворим на ХОЗЛ, заснований на використанні методів об'єктивної оцінки суб'єктивних проявів хвороби за допомогою опитувальників і шкал оцінки задишки та інших суб'єктивних симптомів.

Особлива увага сьогодні в багатьох країнах світу приділяється загостренню ХОЗЛ, що обумовлено тим, що вони є головною причиною прогресування захворювання, звертання пацієнтів за медичною допомогою і госпіталізацією, а також погіршення якості життя хворих і зростання смертності від ХОЗЛ. Наявність хоча б одного загострення, яке потребувало госпіталізації, підвищує ризик смерті в 2 рази, а наявність 3 і більше загострень — в 4 рази, по відношенню до пацієнтів, у яких не було загострень (рис. 1).

В Україні активно проводяться фундаментальні дослідження природи ХОЗЛ, поєднання його із синдромом обструктивного апное-гіпноное сну, серцево-судинною патологією, депресією, поєднанням астми та ХОЗЛ. Вивчається роль вірусів у виникненні загострень цієї недуги. За нашими даними, вірусний збудник приймає участь у виникненні загострення захворювання в 32,5 % випадків. Найбільш поширеними серед них є риновірус, вірус грипу А та короно вірус (рис. 2).

Бронхіальна астма (БА) залишається одним із найбільш розповсюджених захворюванням людини. На планеті зараз нею хворіють близько 300 млн. осіб, причому до 2025 року кількість таких пацієнтів збільшиться на 100 млн. Поширеність БА в різних країнах коливається в широкому діапазоні — від 1% до 16% і вона є причиною 346 000 смертей в усьому світі

Часті загострення ХОЗЛ значно зменшують виживаність хворого

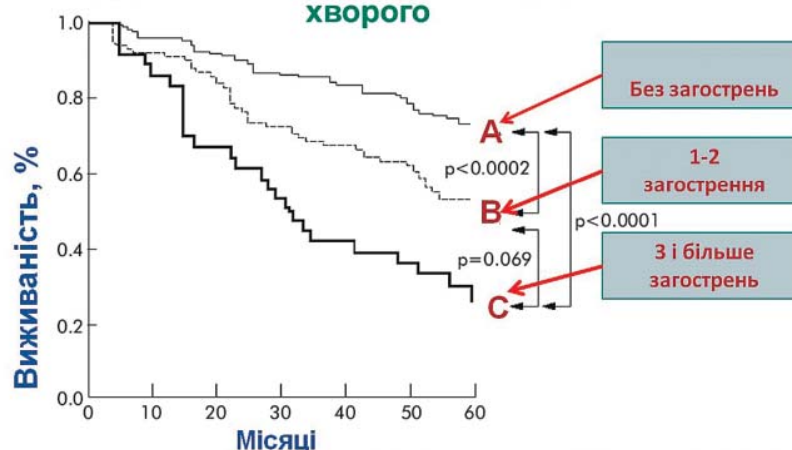


Рис. 1. Вплив загострень ХОЗЛ на виживаність хворих.

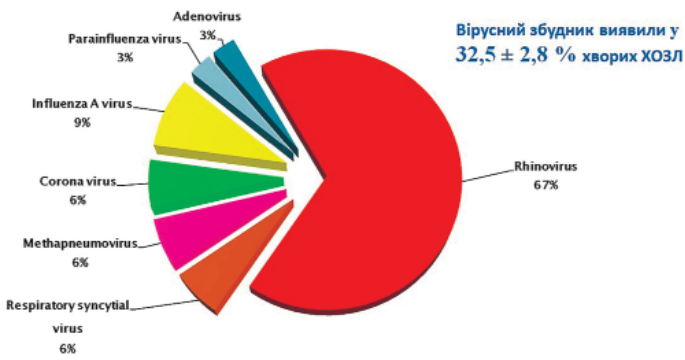


Рис. 2. Структура вірусних збудників у хворих із загостренням ХОЗЛ.

В Україні щорічно БА вперше діагностується приблизно у 8 тис. хворих. За офіційними статистичними даними, розповсюдженість захворювання серед дорослого населення в 2014-2016 рр. залишалася приблизно на одному рівні і не перевищувала 0,5 %. Однак, на думку експертів ВООЗ, в нашій країні цей показник занижений приблизно в 10 разів, тобто кількість хворих на БА повинна складати 2,3 млн. осіб.

Смертність від БА в Україні серед дорослих за останні три роки становила 0,3 випадки на 100 тис. населення та не перевищувала відповідний показник в розвинутих країнах світу. Особливо високим цей показник був в Чернівецькій, Тернопільській та Хмельницькій областях.

Всесвітня організація охорони здоров'я, яка до недавнього часу формулювала свої позиції відносно БА у вигляді окремих положень, зараз аналізує її як компонент єдиної проблеми комунікабельності.

Комунікабельні захворювання не передаються від людини людині. Вони мають довгу тривалість і, як правило, повільно прогресують. Чотирма їх основними типами є серцево-судинні та онкологічні захворювання, хронічні респіраторні хвороби (БА і ХОЗЛ) та діабет (рис. 3). До факторів ризику відносяться: нездорове харчування, недостатня фізична активність, вплив тютюнового диму і надмірне вживання алкоголю.

Рушійними силами цих захворювань є глобалізація, швидка урбанізація і старіння населення, над якими ні пацієнти, ані система практичної охорони здоров'я не владні. Гуманітарні, соціальні та економічні наслідки цієї епідемії болючі для всіх без винятку країн, але особливо від них страждають бідні та вразливі верстви населення.

Прийнято вважати, що некомунікабельні захворювання мають свою етіологію, фактори ризику, патогенез, клінічну картину і обумовлені окремими генами.

Сучасні дослідження і результати мета-аналізу демонструють наявність перехрещення в модулях, відповідальних за запальні, проліферативні та обмінні порушення, що пояснює розвиток поєднаної хронічної патології у одного хворого, що дуже важливо розглядати при веденні пацієнта з тяжким бронхообструктивним захворюванням (рис. 4).

При БА супутня патологія зустрічається рідше, ніж при ХОЗЛ, тому що, як правило, в епідеміологічні дослідження включається населення всіх вікових груп. У дітей до 18 років і у молоді БА може протікати як єдине захворювання. У дорослих же і літніх пацієнтів найбільш частими супутніми захворюваннями при БА є артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, діабет, депресія і артрит.

Таким чином, БА потрібно оцінювати як компонент складної поліморбідності і застосовувати системний підхід до пацієнтів, щоб виключити фрагментацію медичної допомоги.

Все частіше в останні роки говорять, що бронхіальна астма — не єдиний діагноз, а клінічний синдром, гетерогенний за своїми проявами, патофізіологічними механізмами, особливостями запалення. Гетерогенна природа БА сьогодні підкреслюється в керівництві GINA в новому визначенні захворювання, а в клінічну практику все більш активно впроваджується поняття фенотипу БА, який слід враховувати при виборі схеми лікування.

Для виділення фенотипів БА використовують два основних підходи — оцінку клініко-біологічних параметрів і кластерний аналіз. Перший метод використовується



Рис. 3. Основні типи некомунікабельних захворювань.

Схема модулів різних захворювань в мережі взаємодії протеїн-протеїн

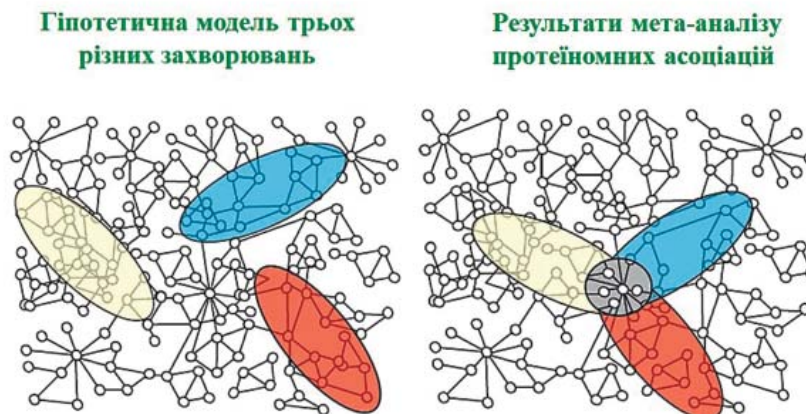


Рис. 4. Схема перехрещення в модулях, відповідальних за запальні, проліферативні та обмінні порушення.

досить давно і визначає клінічні, етіологічні та біологічні фенотипи астми. Наприклад, біологічні фенотипи БА відображають тип запалення дихальних шляхів — еозинофільний, нейтрофільний або низькогранулоцитарний (рис. 5).

Перспективним і об'єктивним методом ідентифікації фенотипів БА є кластерний аналіз. Це статистичний метод, який передбачає розподіл великої сукупності об'єктів на більш-менш однорідні групи, так звані кластери. Кластерний аналіз враховує безліч змінних, за якими оцінюються об'єкти у досить великій вибірці, і з цієї точки зору даний підхід має безумовні переваги, будучи менш тенденційним. Хоча визнати його повністю неупередженим теж неможливо, тому що вибір змінних залишається за авторами аналізу.

Цей метод дозволив виділити 5 кластерів астми у дорослих і 4 у дітей, що розрізняються за тригерами, клінічним перебігом, інтенсивністю і типом запалення і, безумовно, відповіддю на терапію, а також прогнозом.

Для того щоб віднести пацієнта до якого-небудь кластера і вибрати відповідну схему терапії і адекватні дози препаратів, необхідно оцінити не тільки клінічні, але й

біологічні параметри.

З цією метою мають ширше використовуватися так звані біомаркери бронхіальної астми. Серед біомаркерів, що застосовуються вже досить давно, слід зазначити вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі, визначення клітин запалення (еозинофілів, нейтрофілів) в індукованому мокротинні, рівень еозинофілів і IgE в сироватці крові.

З відносно нових біомаркерів еозинофільного запалення цікавий періостин — компонент позаклітинного матриксу, що виділяється фібробластиками дихальних шляхів у відповідь на вплив інтерлейкінів 13 і 4.

Біомаркери відіграють важливу роль у веденні хворих БА. Вони — індикатор патогенетичних процесів та відповіді на лікування, або навпаки, на ушкоджуючий чинник. Вони дозволяють окреслити популяцію пацієнтів із найбільшою відповіддю на запропоновану терапію, а також є предиктором вектору перебігу захворювання, ефекту терапії та клінічного наслідку.

Сьогодні фахівці багатьох країн світу в своїй практичній діяльності використовують міжнародні рекомендації GINA — Global Initiative for Asthma. Крім того, в

Біоклінічні фенотипи БА



Рис. 5. Біоклінічні фенотипи БА.

Україні в 1999, 2003, 2007 та 2013 рр. для раціонального ведення хворих БА були розроблені вітчизняні інструктивні документи, затверджені наказами МОЗ.

Останнім документом із БА є уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, який затверджено рішенням Президії Національної академії медичних наук України, протокол № 12/6 від 10.11.2016 р.

Не дивлячись на значні успіхи, досягнуті людством у діагностиці та лікуванні негоспітальної пневмонії (НП), ця недуга продовжує залишатись вкрай важливою і до кінця не вирішеною медико-соціальною проблемою. НП, також як ХОЗЛ і БА, відноситься до групи найбільш розповсюджених захворювань людини та є провідною причиною смерті від інфекційних хвороб і асоційована з суттєвими соціальними і економічними збитками. Так, в США щорічно реєструється 4–5 млн хворих на НП, а захворюваність у Великій Британії, Фінляндії та Північній Америці коливається від 5 до 11 випадків на 1 тис. населення, причому біля 80 % хворих на цю недугу лікуються в амбулаторних умовах.

В Україні, за даними офіційної статистики, захворюваність на пневмонію в 2016 р. склала 458 випадків на 100 тис. дорослого населення, що перевищила відповідний показник в 2015 р. на 16 %.

Смертність від пневмонії в 2016 р. в Україні дорівнювала 14,1 випадку на 100 тис. дорослого населення і була на 22 % вища ніж у 2015 р.

В США пневмонія займає 6 місце серед усіх причин летальності та 1 місце серед інфекційних захворювань. Строки перебування хворого на пневмонію у відділенні терапії (пульмонології) складають 5,6 дня, а у нашій країні — біля 15 днів.

Витрати на лікування хворого на НП в США у відділеннях терапії (пульмонології) та інтенсивної терапії відповідно дорівнюють 7,5 тис. та 21 тис. доларів. Загальні економічні збитки, що пов'язані тільки з госпіталізацією пацієнтів, в США складають 8,4–10 млрд. доларів, а в країнах Європи — 10 млрд. євро.

В теперішній час у світі особлива увага приділяється розробці нових стратегій в діагностиці НП. Це і пошук маркерів активності запального процесу в легенях, а також встановлення бактеріальної етіології захворювання (сурфактантний протеїн D, прокальцитонін), і створення сучасної апаратури для променевих та непроме-

невих методів дослідження, і розробка передових технологій для етіологічної діагностики захворювання та багато іншого. При цьому використання сучасних мікробіологічних та молекулярно-біологічних методів дозволило встановити, що поряд з бактеріальними збудниками НП все більшу роль починають відігравати вірусні патогени та асоціації мікроорганізмів.

Крім того, багато фахівців різних спеціальностей зайняти зараз пошуком нових і вдосконаленням вже існуючих методів лікування хворих на НП. Це призвело до появи високоефективних антимікробних (антибіотики, протівірусні препарати) і патогенетичних засобів.

Використання останніх досягнень науки і техніки дало можливість розробити ряд національних і міжнародних рекомендацій по веденню хворих на НП. Вони сьогодні є одними з основних та найавторитетніших джерел інформації для лікарів. З 1993 р. по сьогоднішній день найбільш часто подібні рекомендації розроблялись Європейським респіраторним товариством — 3 рази та США і Великою Британією — по 4 рази.

В 2016 році колектив авторів, більшість з яких склали співробітники НІФП, розробив адаптовані клінічні настанови, засновані на доказах, і які були затверджені рішенням Президії Національної академії медичних наук України, протокол № 12/6 від 10.11.2016 р. Відмінність цього документа полягає в тому, що він є мультидисциплінарним. В його підготовці приймали участь не тільки терапевти і пульмонологи, але і фахівці з сімейної медицини, інфекційних хвороб та інтенсивної терапії. Також необхідно відмітити, що в настановах вперше запропоновані схеми терапії хворих на НП, які базуються на власних даних про антибіотикорезистентність основних збудників цього захворювання.

В останні роки в Україні проведено дослідження по вивченню етіології НП. Суттєвий вклад співробітники НІФП внесли і в вивчення етіології НП. Так ними встановлено, що в амбулаторних умовах в 2014 р. найбільш частими бактеріальними збудниками захворювання були пневмокок, гемофільна паличка, клебсієла та золотистий стафілокок (рис. 6).

Серед вірусних збудників у хворих на НП в цьому році переважали аденовіруси та риновіруси. Слід відмітити, що в ході проведеного дослідження вперше в Україні були ідентифіковані такі збудники як метапневмовірус, бокавірус та короно вірус (рис. 7).

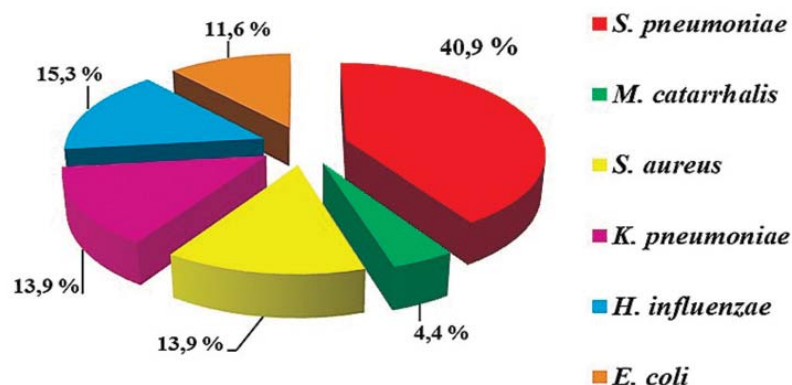


Рис. 6. Спектр бактеріальних збудників у хворих на НП.

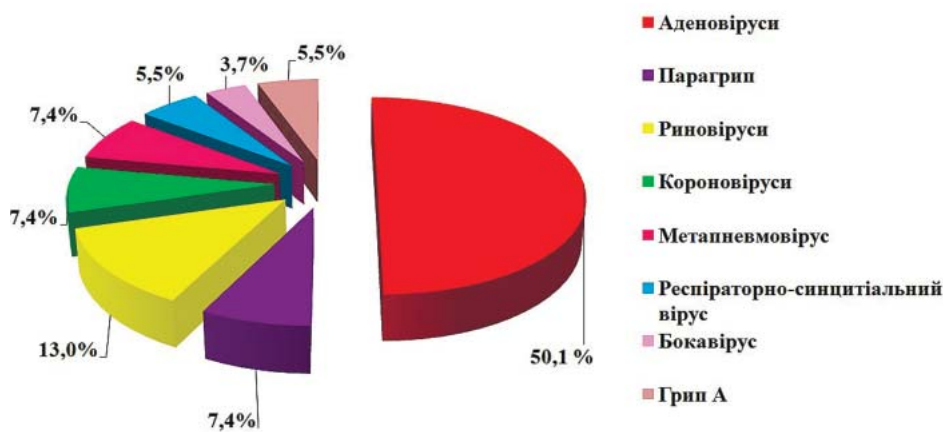


Рис. 7. Структура вірусних збудників у хворих на НП.

В зв'язку з тим, що використання класичних мікробіологічних методів дослідження, дозволяє верифікувати збудник в кращому разі лише в 50 % випадків, нашими співробітниками був розроблений алгоритм етіологічної діагностики НП на основі нових технологій із використанням бактеріоскопії і посіву матеріалу на поживні середовища, а також моноплексної і мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (на 19 вірусних і 7 бактеріальних збудників) в режимі реального часу та експрес-тестування швидкими ІХА-тестами, що дало можливість встановити причину цього захворювання в 84,9 % випадків.

Сьогодні в усьому світі, в тому числі і в Україні, вкрай важливою проблемою є ріст резистентності бактеріальних і вірусних збудників до антимікробних препаратів. Причому зростання стійкості ключових патогенів НП (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) до антибіотиків розглядається як глобальна екологічна катастрофа. Резистентність мікроорганізмів має величезне соціально-економічне значення і в розвинутих країнах світу вважається загрозою національній безпеці.

В Україні до останнього часу були відсутні достовірні відомості про розповсюдженість антибіотикорезистентних штамів основних збудників негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, і не проводився повноцінний мікробіологічний моніторинг, що негативно впливало на розробку клінічних рекомендацій із

ведення пацієнтів на НП. Тому співробітниками НІФП разом з іншими провідними фахівцями України в 2010 р. було організовано і почато проведення першого повноцінного мікробіологічного скринінгового дослідження по вивченню розповсюдженості антибіотикорезистентних штамів *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, що були виділені у дітей та дорослих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів, у різних регіонах нашої країни. Воно виконувалось в рамках міжнародної програми SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) за підтримки фармацевтичної компанії "GSK" (Велика Британія) і було побудоване за схемою багаточентрового порівняльного контролюваного дослідження.

Визначення чутливості пневмококів до антибіотиків проводили відповідно рекомендаціям Американського інституту клінічних та лабораторних стандартів, запропонованих в 2013 році (CLSI, 2013). Аналіз результатів показав, що пеніцилін зберігає досить високий рівень активності відносно пневмококів — 87,3 %. Абсолютну активність проти *S. pneumoniae* продемонстрували захищені амінопеніциліни, цефтриаксон та левофлоксацин. Активність макролідів відносно пневмококів знаходиться на рівні 88,1. Чутливість збудника до ко-тримоксазолу була дуже низькою — лише 9,7 % протестованих штамів (рис. 8).

Більшість антибіотиків, що вивчались, були активними по відношенню до 100 % штамів *H. influenzae*. Лише 6

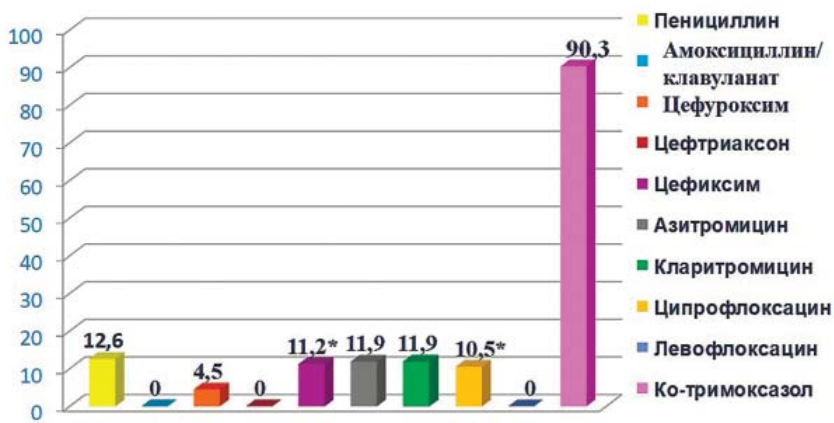


Рис. 8. Резистентність *S. pneumoniae* до антибіотиків в Україні.

% штамів збудника були нечутливими до ампіциліну, що пов'язано з продукуванням ними β -лактамаз. Звертає на себе увагу низька активність ко-тримоксазолу до гемофільної палички: 40,3 % штамів були стійкими до цього препарату (рис. 9).

Мікробіологічні скринінгові дослідження по вивченню розповсюдженості антибіотикорезистентних штамів *S. pneumoniae* і *H. influenzae* в рамках міжнародної програми SOAR були продовжені в 2014–2016 рр. Воно виконувалось в двох центрах (Національний інститут фтизіатрії і пульмонології та Дніпропетровська медична академія) по тій же методиці, що і в 2010–2013 рр. Сумарні результати свідчать про подальше зниження активності пеніциліну, цефуроксиму та макролідів до пневмококу. В той же час значно зменшився відсоток нечутливих штамів цього збудника до ко-тримоксазолу, що пов'язано, в першу чергу, із значним обмеженням використання даного препарату у хворих на НП.

Що стосується гемофільної палички то слід відмітити, що в 2014–2016 рр. дещо збільшилась кількість штамів зі зниженою чутливістю до ампіциліну, цефаклору, азитроміцину та цефуроксиму. Найбільшу загрозу визиває суттєве зниження активності кларитроміцину — лише 61,5 % штамів зберігали чутливість до цього антибіотика.

Отримані дані відносно етіології НП та чутливості збудників до антибактеріальних препаратів, а також результати рандомізованих проспективних досліджень по вивченню ефективності лікування цього контингенту пацієнтів, проведених у НІФП, дали можливість запропонувати диференційовані схеми антибактеріальної терапії. В залежності від тяжкості перебігу НП, наявності супутньої патології та попереднього прийому антибіотиків на протязі 3 міс. до виникнення основного захворювання хворі були розподілені на 4 клінічні групи. При цьому хворі першої і другої групи можуть лікуватись в амбулаторних умовах, а пацієнти третьої і четвертої груп — в стаціонарі.

Важливе місце в пульмонології займають інтерстиціальні захворювання легень, при цьому більше половини пацієнтів з цієї патологією складають хворі на саркоїдоз та ідіопатичний легеневий фіброз.

Саркоїдоз потенційно здатний вражати всі без винятку органи і системи, але найбільш часто (у 95 %

випадків) — органи дихання. Природа саркоїдозу невідома, його морфологічним субстратом є імуноактивна гранульома в інтерстиції бронхо-судинних пучків.

Захворюваність на саркоїдоз в різних країнах коливається від 0,1 до 24 випадків на 100 тис. дорослого населення та залежить від географічного чинника — число випадків збільшується в напрямку з півдня на північ (рис. 10). А в таких країнах, як Швеція, Норвегія, Фінляндія, Данія захворюваність на саркоїдоз в 2,5–3,5 рази перевищує аналогічний показник по туберкульозу.

Саркоїдоз вражає медіастинальні і прикореневі лімфатичні вузли і паренхіму легень у вигляді дрібновузливої дисемінації. Гострий початок саркоїдозу з ураженням прикореневих лімфатичних вузлів, вузлуватої еритемою і артритами відомий під назвою синдрому Лефгрена.

В Інституті протягом 8 років проводяться дослідження з проблеми саркоїдозу — завершено епідеміологічне дослідження з оцінкою рівня захворюваності та поширеності саркоїдозу в Україні, розроблені режими глюкокортикостероїдної терапії хворих. Результати робіт лягли в основу адаптованої настанови і клінічного протоколу «Саркоїдоз».

В даний час найбільш актуальною є проблема прогресуючого саркоїдозу легень — приблизно у 10 % хворих, незважаючи на лікування, розвивається прогресуючий фіброз легень і тяжка респіраторна недостатність. Основна причина — це резистентність до глюкокортикостероїдної терапії, яка реєструється в середньому у 17 % хворих. У зв'язку з цим в даний час в Інституті розробляються методи альтернативної терапії, засновані на застосуванні імуносупресивних препаратів.

Ідіопатичний легеневий фіброз — одна з найсерйозніших проблем пульмонології. Це обумовлено значним рівнем захворюваності осіб похилого та старечого віку та смертності від цього захворювання — медіана виживаності від моменту встановлення діагнозу становить в середньому від 2,5 до 3,5 року.

Встановлено фактори ризику розвитку ідіопатичного фіброзу, однак етіологія захворювання до теперішнього часу невідома. Єдине, що достовірно встановлено — це механізми патогенезу, в основі яких лежить не запалення, а пошкодження альвеоло-капілярних мембран невідомим фактором.

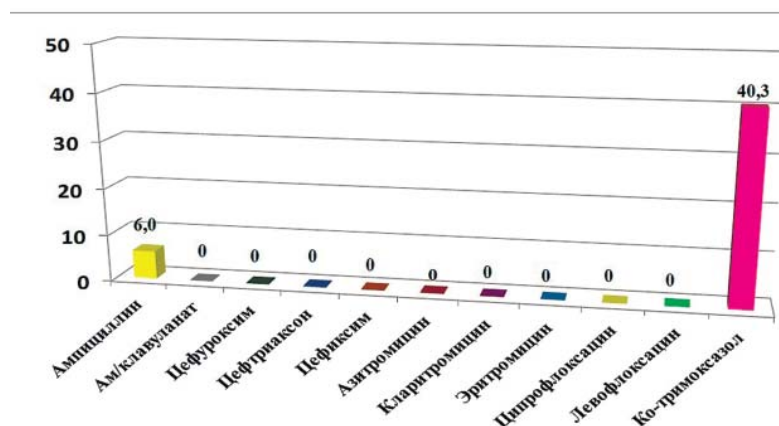


Рис. 9. Росповсюдженість (%) нечутливих штамів *H. influenzae* до антибіотиків в Україні.

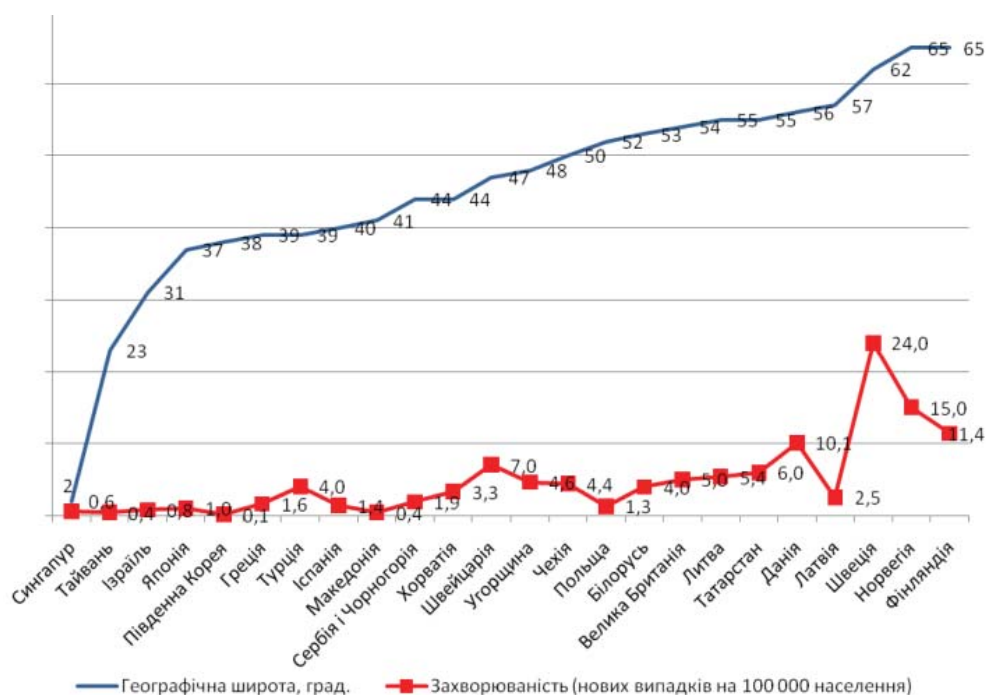


Рис. 10. Графічне зображення величин захворюваності на саркоїдоз у різних країнах, ранжованих за збільшенням середнього значення географічної широти.

Основні клінічні прояви ідіопатичного фіброзу — це прогресуюча задишка і непродуктивний кашель. При цьому задишка виникає непомітно для хворого — пацієнт не в змозі вказати терміни її появи з точністю до півгоду.

Діагностика ідіопатичного легеневого фіброзу не представляє значних труднощів — сучасна комп'ютерна томографія легень дозволяє в більшості випадків встановити діагноз без застосування хірургічної біопсії легень. Необхідно відзначити, що характер змін на комп'ютерній томограмі у хворих ідіопатичним легенеvim фіброзом вельми специфічний, він не спостерігається при інших інтерстиціальних захворюваннях легень. Це стосується змін по типу бджолиних сот в периферичних (субплевральних) областях в базальних відділах легень. Якщо картинку, представлену на слайді, поба-

чить і запам'ятає терапевт або сімейний лікар, він в більшості випадків не допустить помилки в підозрі на ідіопатичний легенеvim фіброз.

В даний час в лікуванні хворих ідіопатичним легенеvim фіброзом застосовуються тільки два препарати — це пірфенідон і нінтеданіб. Треба сказати, що ці препарати здатні уповільнити прогресування процесу, на жаль, тільки на ранніх стадіях захворювання.

Питання діагностики і терапії ідіопатичного легеневого фіброзу викладені в міжнародних погоджувальних документах. На основі цих документів, а також з урахуванням власного досвіду ведення хворих, фахівцями Інституту розроблена і на V З'їзді фтизіатрів і пульмонологів України прийнята Національна угода «Ідіопатичний легенеvim фіброз: клініка, діагностика, лікування».