

Д.Ю. Костенко, И.В. Зайкова-Хелимская

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ: ФОКУС НА ОБОСТРЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

В обзорной статье раскрываются проблемы, связанные с обострением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Анализируются основные причины обострений ХОБЛ и обосновывается серьёзность обострений для пациентов. Особое внимание уделено микробно-опосредованному воспалению в лёгких. Авторы указывают, что проблема хронической микробной колонизации клинически значима, но изучена неполно и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХОБЛ, хроническое системное воспаление, микробная колонизация.

D.Yu. Kostenko, I.V. Zaikova-Khelimskaia

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: ATTENTION TO EXACERBATION OF DISEASE

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The review article reveals the problems associated with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The main causes of COPD exacerbations are analyzed and the severity of exacerbations for patients is substantiated. Special attention is paid to microbial-mediated inflammation in the lungs. The authors point out that the problem of chronic microbial colonization is clinically significant, but not fully studied and demands further researches.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, chronic systemic inflammation, microbial colonization.

Согласно докладу Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) от 2017 г. хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) определяется как заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [3]. Распространённость ХОБЛ в Российской Федерации по данным исследования GARD (7 164 человека из 12 регионов, средний возраст пациентов – 43,4 года) среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, среди лиц общей популяции – 15,3 % [4].

Для ХОБЛ характерны обострения, которые определяют клиническую картину и прогноз заболевания. Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией и ацидозом, составляет приблизительно 10 %. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40 %, а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации составляет около 50 % [1]. Во время обострения данного респираторного заболевания резко снижается качество

жизни, и существенно возрастают риски фатальных для пациента событий со стороны других органов и систем. Так G.C. Donaldson, et al. у 25 857 больных ХОБЛ на протяжении 2 лет регистрировали при обострении появление сердечно-сосудистых событий: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) [5]. По результатам исследования было установлено, что обострение ХОБЛ ассоциировано с достоверным (более чем 2-кратным) увеличением отношения рисков (ОР) развития ИМ в первые 5 дней после обострения и значительным увеличением ОР (на 26 %) развития ИИ или ТИА в первые 49 дней после обострения.

Произошедшие сердечно-сосудистые катастрофы снижают качество и ухудшают прогноз жизни больного ХОБЛ, ограничивают набор и дозы препаратов для лечения основного заболевания. Также увеличиваются фармакоэкономические затраты на конкретного пациента, ввиду присоединения дополнительной лекарственной терапии приобретённых патологий. Поэтому предотвращение обострений становится одной из первостепенных задач в терапии ХОБЛ.

Для описания больных ХОБЛ традиционно пользуются понятием фенотип. Тенденцией последних лет является поиск новых фенотипов данного заболевания, основанных на различных критериях. Особый интерес представляет фенотип с частыми обострениями. Исследование этого фенотипа открывает новые данные о течении ХОБЛ и формирует понимание стратегии

ведения пациентов с данным заболеванием. Обоснованность выделения данного фенотипа подтверждена исследованием ECLIPSE, где из 2 138 пациентов с ХОБЛ на протяжении 3 лет анализировалась частота обострений ХОБЛ в зависимости от стадии болезни [6]. Обострение было определено как событие, сопровождающееся усилением симптомов, выходящими за рамки обычного, и приведшее к назначению антибиотиков и/или кортикостероидов или к госпитализации. Частота обострений в течение первого года наблюдения составила 0,85 на человека для пациентов со 2-й стадией (по GOLD) ХОБЛ, для пациентов с 3-й стадией – 1,34 и для пациентов с 4-й стадией – 2,00. В ходе исследования было также установлено, что обострения становятся более частыми (и более тяжелыми) по мере увеличения тяжести ХОБЛ. В тоже время оказалось, что при уже умеренно выраженном нарушении функции лёгких (ХОБЛ 2 стадии по GOLD) частые обострения (2 и более) имели 22 % пациентов. Среди пациентов с 3-й и 4-й стадией ХОБЛ частые обострения зарегистрированы у 33 % и 47 % соответственно. Таким образом, обострения становятся более частыми и более серьезными по мере прогрессирования ХОБЛ, однако скорость, с которой они происходят, отражает независимый фенотип восприимчивости болезни.

Существуют работы, где исследуются закономерности течения и прогноза ХОБЛ, в зависимости от частоты тяжелых осложнений. Например, S. Suissa, et al. наблюдали когорту из 73 106 больных ХОБЛ в течение 17 лет [7]. Тяжелое обострение ХОБЛ определялось как острое событие, потребовавшее госпитализации в стационар. В течение наблюдения 50 580 больных умерли. Смертность после тяжелого обострения достигла пика в первую неделю после поступления в стационар – 40 смертей на 10 000 человек в день и постепенно снижалась до 5 человек на 10 000 через 3 месяца. В течение 1-го года средняя частота тяжелых обострений ХОБЛ составила 37,8 случая на 100 пациентов. После 1-го тяжелого обострения медиана времени до следующего эпизода обострения составляла в среднем около 5,4 года, а после 9-го обострения этот период укорачивался до 0,2 мес., таким образом, интервал времени между следующими друг за другом тяжелыми обострениями сокращался с каждым новым эпизодом обострений. После второго тяжелого обострения риск наступления следующего тяжелого обострения увеличивался втрое, а после 10-го обострения в 24 раза, относительно первого. На основании полученных данных авторы приходят к следующим выводам: во-первых, течение ХОБЛ предполагает быстрое ухудшение состояния здоровья уже после второго тяжелого обострения и высокую смертность в течение нескольких недель после каждого тяжелого обострения; во-вторых, для лучшего управления ХОБЛ нужно отсрочить второе тяжелое обострение и интенсифицировать лечение тяжелых обострений, с целью сокращения ранней смертности пациентов. Представленные данные ещё раз подтвердили обоснованность выделения для клинической практики особого фенотипа «ХОБЛ с частыми обострениями».

Следует отметить, что хроническое воспаление у больных ХОБЛ способно провоцировать развитие си-

стемных осложнений, тем самым, утяжеляя течение ХОБЛ. Наличие системного воспаления при ХОБЛ продолжает активно изучаться. Так в крупном метаанализе определялась достоверность ассоциации ХОБЛ и маркеров системного воспаления. Материалом для работы стали исследования в базах MEDLINE, EMBASE, CINAHL и Cochrane, в которых оценивалась потенциальная связь между стабильной ХОБЛ и различными маркерами системного воспаления [8]. В результате было подтверждено, что в крови больных ХОБЛ по сравнению с субъектами контроля достоверно повышены концентрации С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-α). Количество циркулирующих лейкоцитов также оказалось выше, чем в группах контроля. Эти выводы могут отчасти объяснять высокую распространенность системных осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, кахексия, остеопороз среди пациентов с ХОБЛ.

Вместе с тем, активно исследуется вопрос об ослаблении системного воспалительного процесса и изменении при этом рисков осложнений ХОБЛ. В данной тематике показательно Роттердамское исследование [9]. В когорте из 7 983 человек оценивалась связь применения статинов со снижением смертности у пациентов с ХОБЛ от всех причин (пневмонии, смертность от сердечных заболеваний, новообразования) и выраженность данного эффекта от исходной концентрации маркера системного воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). Оказалось, что длительное применение статинов (>2 лет) было ассоциировано со снижением риска смерти на 39 % у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами, которые никогда не использовали статины. При уровне вч-СРБ >3 мг/л долгосрочное использование статинов было связано с 78 % снижением смертности, против 21 % – при уровне вч-СРБ ≤3 мг. Таким образом, в исследовании продемонстрировано, что показаниями для назначения статинов у больных ХОБЛ могут служить не только уровни показателей липидного спектра крови, но и маркеры системного воспаления (вч-СРБ).

Хроническое системное воспаление у больных ХОБЛ тесно связано с микробно-опосредованным воспалением в лёгких. Обострение ХОБЛ может начаться при *остром* инфицировании респираторной вирусной (ОРВИ) или бактериальной флорой. Так, T. Seemungal и соавторы, обнаружили, что у 64 % пациентов с ХОБЛ, обострению предшествовала ОРВИ [10]. Из вирусных агентов наиболее часто вызывают обострение ХОБЛ риновирусы [11]. Возбудителями при бактериальном обострении ХОБЛ, как правило, являются нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [12].

Однако, у больных ХОБЛ микробно-опосредованное воспаление в лёгких, как правило, имеет место в рамках *хронической* колонизации лёгких различными микроорганизмами. По данным ряда исследований микробиота, колонизирующая дыхательные пути в процессе течения ХОБЛ, может изменяться по видовому составу микрофлоры, по степени выраженности микробной нагрузки, обогащаться новыми штаммами микроорганизмов. Клиническая значимость, таких

особенностей подтверждена исследованиями. Так, в работах S. Sethi, T.F. Murphy, et al. оценен относительный риск обострения ХОБЛ в связи с приобретением нового, резидентного для лёгких, штамма микроорганизма: для *M. catarrhalis* он составил 2,96, для *S. pneumoniae* – 1,77, приобретение нового штамма *H. influenzae* было связано с 4-кратным увеличением частоты обострения ХОБЛ [13, 14]. В исследовании T.M. Wilkinson, et al. у больных ХОБЛ в течение года определялся уровень и степень видового разнообразия бактериальной нагрузки дыхательных путей, и объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), была определено, что снижение ОФВ₁ коррелировало как с увеличением средней бактериальной нагрузки, так и с приобретением нового вида бактерий [15]. У больных со стабильной ХОБЛ и бактериальной колонизацией выявлено повышение уровней маркёров воспаления в дыхательных путях, включая нейтрофилы, CXCL8, лейкотриен В₄, миелопероксидазу, матриксные металлопротеиназы, ФНО-α, ИЛ-1β, 6, 12 и нейтрофильную эластазу [16, 18, 19, 20]. Бактериальная колонизация также ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами и увеличением частоты обострений, нарушениями состояния здоровья и системным воспалением [17, 18, 19, 20].

В заключении хочется отметить, что наличие бактерий в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ

вне обострения обычно называют «колонизацией», а не «инфекцией», подразумевая, что присутствующие микроорганизмы не имеют никакого или имеют минимальное патологического значение. Однако установленная связь между наличием микробных агентов, воспалением дыхательных путей и неблагоприятными клиническими исходами (прежде всего из-за обострений) у больных ХОБЛ чётко формулирует необходимость серьёзного и углубленного пересмотра данной темы. Обострение ХОБЛ – это серьёзное явление, негативно влияющее на прогноз ХОБЛ и зачастую приводящее к фатальным осложнениям у пациента. Однако до 30 % причин обострения ХОБЛ установить не удастся [2]. Известно, что классические методы культивирования микроорганизмов страдают от ряда ограничений, являются очень трудоёмкими. При использовании стандартных условий можно культивировать только 30 % бактерий, не говоря о других возможных представителях колонизирующей лёгкие микрофлоры, таких как грибы, простейшие, вирусы [21]. В свете представленных данных, дальнейший поиск новых представителей микрофлоры колонизирующей лёгкие, и исследование их роли в системном воспалении и обострении ХОБЛ становится актуальным и перспективным направлением.

Литература

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5-19.
2. Федеральные клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни лёгких. Российское респираторное общество, под ред. А.Г. Чучалина, 2018. – 72 с. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/908> (дата обращения 11.03.2019).
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017 // <https://goldcopd.org/> (дата обращения 11.03.2019).
4. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. COPD. – 2014. – № 12. – P. 963-974.
5. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // Chest 2010. – № 137. – P. 1091-1097.
6. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2010. – № 363. – P. 1128-1138.
7. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // Thorax. – 2012. – № 67. – P. 957-963.
8. Gan W. Q., Man S.F.P., Senthilselvan A., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax. – 2004. – № 59. – P. 574-580.
9. Lahousse L., Loth D.W., Joos G.F., et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 212-217.
10. Seemungal T., Harper, Owen R., et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – № 164. – P. 1618-1623.
11. Rohde G., Wiethege A., Borg I., et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study // Thorax. – 2003. – № 58. – P. 37-42.
12. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD // COPD. – 2006. – № 3. – P. 109-115.
13. Sethi S., Evans N., Grant B.J., et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2002. – № 347. – P. 465-471.
14. Murphy T.F., Brauer A.L., Sethi S., et al. Haemophilus haemolyticus: a human respiratory tract commensal to be distinguished from Haemophilus influenzae // J. Infect. Dis. – 2007. – № 195. – P. 81-89.
15. Wilkinson T.M., Patel I.S., Wilks M., et al. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – № 167. – P. 1090-1095.
16. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L., et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis // Am. J. Med. – 2000. – № 109. – P. 288-295.

17. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M., et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations // *Thorax*. – 2002. – № 57. – P. 759-764.
18. Hurst J.R., Wilkinson T.M., Perera W.R., et al. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD // *Chest*. – 2005. – № 127. – P. 1219-1226.
19. Banerjee D., Khair O.A., Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD // *Eur. Respir. J.* – 2004. – № 23. – P. 685-691.

20. Marin A., Garcia-Aymerich J., Saucedo J., et al; PAC-COPD Study Group. Effect of Bronchial Colonisation on Airway and Systemic Inflammation in Stable COPD // *COPD*. – 2012. – № 9. – P. 121-130.
21. Suau A., Bonnet R., Sutren M., et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1999. – № 65. – P. 4799-4807.

Literature

1. Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonology*. – 2013. – № 3. – P. 5-19.
2. Federal clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. Russian respiratory society, ed. by A. G. Chuchalin, 2018. – 72 p.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017 // <https://goldcopd.org>.
4. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. COPD*. – 2014. – № 12. – P. 963-974.
5. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest* 2010. – № 137. – P. 1091-1097.
6. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 363. – P. 1128-1138.
7. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax*. – 2012. – № 67. – P. 957-963.
8. Gan W. Q., Man S.F.P., Senthilselvan A., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. – 2004. – № 59. – P. 574-580.
9. Lahousse L., Loth D.W., Joos G.F., et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 212-217.
10. Seemungal T., Harper, Owen R., et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 164. – P. 1618-1623.
11. Rohde G., Wiethage A., Borg I., et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease requiring hospitalisation: a case-control study // *Thorax*. – 2003. – № 58. – P. 37-42.
12. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD // *COPD*. – 2006. – № 3. – P. 109-115.
13. Sethi S., Evans N., Grant B.J., et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 347. – P. 465-471.
14. Murphy T.F., Brauer A.L., Sethi S., et al. *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae* // *J. Infect. Dis.* – 2007. – № 195. – P. 81-89.
15. Wilkinson T.M., Patel I.S., Wilks M., et al. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – № 167. – P. 1090-1095.
16. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L., et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis // *Am. J. Med.* – 2000. – № 109. – P. 288-295.
17. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M., et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations // *Thorax*. – 2002. – № 57. – P. 759-764.
18. Hurst J.R., Wilkinson T.M., Perera W.R., et al. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD // *Chest*. – 2005. – № 127. – P. 1219-1226.
19. Banerjee D., Khair O.A., Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD // *Eur. Respir. J.* – 2004. – № 23. – P. 685-691.
20. Marin A., Garcia-Aymerich J., Saucedo J., et al; PAC-COPD Study Group. Effect of Bronchial Colonisation on Airway and Systemic Inflammation in Stable COPD // *COPD*. – 2012. – № 9. – P. 121-130.
21. Suau A., Bonnet R., Sutren M., et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1999. – № 65. – P. 4799-4807.

Координаты для связи с авторами: Костенко Дмитрий Юрьевич – заочный аспирант кафедры госпитальной терапии ДВГМУ, тел. +7-999-085-85-95, e-mail: mitiacostencko@yandex.ru; Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ДВГМУ, тел. +7-914-776-06-80, e-mail: irinavh@mail.ru.