

Л.І. Швайко, к.м.н., Науковий центр радіаційної медицини АМН України, м. Київ

Епідеміологічні, діагностичні, клінічні аспекти ХОЗЛ в осіб, які не курять

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з найбільш розповсюджених хвороб і провідна причина смерті у світі, епідеміологічні показники якої продовжують зростати на відміну від багатьох інших хвороб. Основними причинами розвитку ХОЗЛ вважають вплив зовнішніх поллютантів, у першу чергу тютюнового диму, пилу, забруднювачів атмосферного повітря. ХОЗЛ характеризується частково зворотнім, а надалі – незворотнім обмеженням повітряного потоку, індукованим особливою запальною реакцією на інгаляційні патогенні частки або гази. Прийнято вважати, що на ХОЗЛ хворіють чоловіки похилого віку, які багато і тривалий час курять і мають респіраторні симптоми. Проте, останнім часом, стереотип хворого на ХОЗЛ почав змінюватися. Цей діагноз все частіше ставлять жінкам, які курять помірно, й особам, які зовсім не курять. Куріння асоціюється з ризиком розвитку ХОЗЛ з початку 1950-х років, коли за результатами проспективного дослідження Глетчера і Пето ця звичка була визнана основним фактором ризику хвороби. Подальші клінічні дослідження за участі переважно курців зі значним стажем та інтенсивністю стосувалися куріння як найбільш важливого фактору ризику ХОЗЛ. Проте, останнім часом, все більше уваги приділяється іншим факторам ризику ХОЗЛ, таким як атмосферні поллютанти, інгаляція пилу на робочих місцях, наявність в анамнезі або в дитинстві легеневого туберкульозу, бронхіальної астми, внутрішньоутробної затримки росту, низький соціальний статус, недостатнє харчування, вдихання випарів біопалива та інше.

Фактори ризику ХОЗЛ, не пов'язані з курінням

Крім куріння тютюну, не менш важливу роль у захворюваності на ХОЗЛ відіграє забруднення навколишнього середовища. Майже 3 млрд осіб у світі використовують біоорганічне паливо та вугілля як основне джерело енергії для приготування їжі, опалення та інших господарських потреб, що є причиною розповсюдження ХОЗЛ серед жінок, які не курять, у країнах Середнього Сходу, Азії та Африки. За даними Світового Банку, погана екологія житла – забруднення повітря всередині приміщень внаслідок спалення біоорганічного палива – щорічно стає причиною смерті 2 млн жінок і дітей.

Вплив зовнішніх факторів, таких як забруднення навколишнього середовища, реалізується за наявності генетичної передумови і не тільки. Дефіцит α_1 -антитрипсину (ААТ) – єдина генетично зумовлена патологія, яка призводить до розвитку ХОЗЛ. У курців, які мають такий генетичний дефект, значно швидше відбувається розвиток та прогресування емфіземи, формування стійкого бронхообструктивного синдрому. Хоча дефіцит ААТ стосується невеликої популяції (наприклад, у США серед хворих на ХОЗЛ вроджений дефіцит ААТ виявляють менш ніж в 1% випадків), він ілюструє взаємодію між генами і факторами впливу навколишнього середовища, які призводять до ХОЗЛ. Крім того, емфізема легень трапляється приблизно у кожного десятого хворого на дифузні хвороби сполучної тканини, такі як синдром Марфана, синдром Елерса-Данло.

На розвиток ХОЗЛ впливає гіперреактивність бронхів, наявність якої асоціюється з прискореним прогресуванням хвороби. Зазвичай гіперреактивність бронхів характерна для бронхіальної астми або інших алергічних захворювань як серед жінок, так і серед чоловіків. Крім того, у жінок такі явища трапляються під час репродуктивного періоду, коли відбуваються циклічні зміни з боку респіраторного тракту, що дозволяє говорити про особливу роль гормонального фону жінок у розвитку схильності до захворювань системи органів дихання.

Вважають, що естрадіол опосередковано впливає на зміни концентрації ацетилхоліну, характеру секретованого бронхіального слизу, продукції простагландинів і щільності β_1 - та β_2 -адренергічних рецепторів у легеневої тканині. У зв'язку з циклічною гормональною активністю жінок визначається більш висока концентрація прозапального інтерлейкіну-8 порівняно з чоловіками.

Серед факторів ризику ХОЗЛ слід згадати про харчування та низький соціально-економічний статус. Хоча харчування – це не первинний і незалежний фактор ризику розвитку обструктивних порушень, відомо, що харчовий дефіцит

та недостатня маса тіла можуть призвести до зниження сили та витривалості дихальної мускулатури головним чином за рахунок втрати респіраторних м'язів та зниження сили м'язових волокон. Тому порушення режиму харчування можуть сприяти прогресуванню ХОЗЛ. Соціально-економічний статус можна віднести до ендогенних факторів і до факторів впливу навколишнього середовища. Показано, що чим нижчий рівень життя людини, тим вищий ризик розвитку ХОЗЛ. Перелік основних факторів ризику ХОЗЛ, крім куріння, наведений у таблиці 1.

Фактори ризику ХОЗЛ у новонароджених і дітей

У країнах, які розвиваються, вплив диму під час приготування їжі як для матерів, так і для дітей, які знаходяться поряд з ними, має істотне значення. Експозиція диму в цей час триває від 3 до 7 год на добу впродовж року. Так, у дослідженні, проведеному в Гватемалі, було доведено, що діти, народжені від матерів, які зазнавали впливу поллютантів від відкритих печей або газу, мали загалом на 60-70 г меншу вагу при народженні, ніж у популяції. Для порівняння – вага тіла при народженні дітей, чиї матері зазнавали впливу диму від куріння, була всього на 30-40 г нижчою, ніж у популяції.

Низька маса тіла при народженні – доведений незалежний фактор ризику ХОЗЛ, пов'язаний з недорозвиненням легень і зниженням легеневої функції у дитинстві.

Забруднення повітря у приміщенні продуктами згоряння дерева, екскрементами тварин або іншим біопаливом – основний фактор ризику розвитку інфекцій нижніх дихальних шляхів та основна причина смерті дітей у країнах з економікою у стані розвитку. Такі інфекції стають причиною близько 20% із 12 млн смертей дітей віком до 5 років.

Після перенесених інфекцій діти стають вразливими до будь-яких факторів, які впливають на органи дихання, що у подальшому житті може спричинити виникнення ХОЗЛ. Низький соціально-економічний статус та недостатнє харчування також можуть вплинути на розвиток ХОЗЛ у дітей.

Використання біоорганічного палива та ризик ХОЗЛ

У всьому світі майже 50% сімей та 90% жителів села використовують біоорганічне паливо (дерево, вугілля, рослинне паливо, екскременти тварин) як основне джерело енергії. Якщо курінням зловживає лише 1 млрд осіб на планеті, то впливу біоорганічного палива зазнають втричі більше людей. Тому можна припустити, що дим від спалювання біомаси може бути одним з найважливіших факторів ризику ХОЗЛ. Біля 50% померлих від ХОЗЛ у країнах, що розвиваються, серед

яких близько 75% жінок, зазнавали впливу диму від спалювання біомаси. Зменшення використання біопалива відбувається дуже повільно і в розвинених країнах, особливо в бідних сім'ях. В умовах економічної кризи навіть у таких розвинених країнах, як Канада, Австралія та східні штати США, підвищення вартості енергії призводить до збільшення використання біопалива для опалення житла.

Вплив туберкульозу на розвиток ХОЗЛ

Туберкульоз часто супроводжує бронхіальна обструкція внаслідок розвитку легеневого фіброзу, запалення дихальних шляхів, викликаного мікобактерією. Ступінь бронхіальної обструкції корелює з виразністю рентгенологічних змін, продукцією мокрот, тривалістю захворювання, періодом після закінчення лікування. Наявність бронхіальної обструкції при легеневому туберкульозі варіює від 28% до 68%. В одному з досліджень, яке охопило 13 826 дорослих осіб з Південної Африки, доведено, що туберкульоз є основним фактором ризику ХОЗЛ, який мав більше значення, ніж куріння або вплив біопалива. Наявність в анамнезі легеневого туберкульозу підвищує ризик ХОЗЛ у 4,1 раза у чоловіків і в 1,7 раза у жінок незалежно від віку, освіти, етнічної приналежності, впливу аерозолів, схильності до хвороб органів дихання у дитинстві. Більше 2 млрд осіб у наш час інфіковані мікобактерією туберкульозу, щороку діагностують ще 9,2 млн нових випадків хвороби. Близько 80% інфікованих туберкульозом осіб проживають у 22 країнах світу, в основному азійських, африканських, латино-американських регіонах. Україна відноситься до країн з високим рівнем захворюваності туберкульозом. Так, за перерахунками ВОЗ, захворюваність на туберкульоз у нашій країні становить 92,0, а смертність – 13 на 100 тис. населення.

Бронхообструктивний синдром виявляють за всіх форм туберкульозу легень, частота його залежить від тривалості лікування специфічного процесу та виразності залишкових змін у легенях. У разі вогнищового туберкульозу бронхіальну обструкцію спостерігають у 52,7% випадків, інфільтративного – 56,6%, фіброзно-кавернозного – 76,9%, дисемінованого – 88,2%. Розповсюдженість бронхообструктивного синдрому серед пацієнтів із післятуберкульозними змінами в легенях відмічають у 2-3 рази частіше, ніж серед іншого населення, вона становить 59,5-83,9%.

Діагностика ХОЗЛ у некурців

Діагноз ХОЗЛ необхідно включити до диференційно-діагностичного пошуку в кожного пацієнта з продуктивним або непродуктивним хронічним кашлем, тривалою або прогресуючою задишкою, з наявністю в анамнезі впливу факторів ризику захворювання.



Л.І. Швайко

У дослідженні К. Chapman та співавт. було проаналізовано роботу лікарів первинної ланки США та Канади і виявлено схильність діагностувати ХОЗЛ частіше у чоловіків, ніж у жінок. У цьому дослідженні лікарям пропонували сценарії діагностичних випадків. Половині лікарів сказали, що гіпотетичний пацієнт був жіночої статі, другій половині – що чоловічої статі. Їм запропонували встановити вірогідний діагноз у ситуації, коли пацієнт курить і страждає від задишки та кашлю. Після опитування та фізикального обстеження хворих діагноз ХОЗЛ був запідозрений у 64,6% чоловіків і 49% жінок, після отримання даних спірометрії такий діагноз було встановлено ще у 10% чоловіків і 15,6% жінок (без статистичної різниці між групами). Повідомляли, що на наступному етапі гіпотетичний пацієнт отримав двотижневий курс лікування пероральними кортикостероїдами без ефекту, після чого різниця ще більше невеличалася: ХОЗЛ розпізнана у 85,4% чоловіків і 78,1% жінок. Дослідження довело, що проведення спірометрії знижує ризик гіподіагностики захворювання. Спірометрія є золотим стандартом діагностики ХОЗЛ і моніторингу прогресування хвороби. За даними L. Watson і J. Vestbo, жінкам з меншою вірогідністю призначають проведення спірометрії: співвідношення ризику становить 0,84 для жінок порівняно з чоловіками, які страждають на ХОЗЛ. Вочевидь жінкам та чоловікам, які не курять і мають респіраторні симптоми, ще рідше призначають проведення спірометрії.

Таблиця 1. Перелік основних факторів ризику ХОЗЛ, крім куріння

| |
|---|
| Забруднення повітря у житлових приміщеннях |
| Дим від спалювання біопалива (деревини, сіна, вугілля з деревини) |
| Дим від вугілля |
| Забруднення повітря на робочих місцях |
| Землеробство (органічні та неорганічні добрива) |
| Тваринництво (органічний пил, амоніт, добрива) |
| Пилловий фактор (вугільна промисловість, бетонне виробництво, будівництво, видобування золота, виробництво заліза та сталі) |
| Вплив хімічних речовин (виробництво пластмаси, текстилю, резини, харчова промисловість) |
| Вплив поллютантів (робота на транспорті) |
| Наслідки перенесеного легеневого туберкульозу |
| Інфекції нижніх дихальних шляхів у дитинстві |
| Бронхіальна астма |
| Атмосферне забруднення поллютантами, монооксидом вуглецю, діоксидом азоту, частками розміром <10 нм |
| Низький соціально-економічний статус |
| Низький освітній рівень |
| Недостатність харчування |

не враховуючи існування інших факторів ризику ХОЗЛ, крім куріння.

! Тому проведення спірометрії має бути обов'язковим методом обстеження у хворих, які мають хронічні респіраторні симптоми, незалежно від фактору куріння.

Клінічна картина

Для більшості пацієнтів діагностика ХОЗЛ починається із симптомів, зумовлених патологією органів дихання: задишки, кашлю, виділення мокротиння, хрипів, відчуття стиснення у грудній клітці, а також тривоги, депресії, втрати маси тіла. Проте ХОЗЛ тривалий час може перебігати без виражених клінічних проявів. До участі в дослідженні, проведеному з метою кращого розуміння патофізіологічних рис ХОЗЛ у некурців, вчені з Великої Британії залучили 22 особи з ознаками хронічної обструкції дихальних шляхів. Пацієнтів опитували стосовно симптомів, роду занять, наявності пасивного куріння на момент опитування та у минулому, що дозволило виявити низку рентгенологічних особливостей та змін у лабораторних дослідженнях.

Подальший аналіз отриманих результатів виявив багато подібних характеристик перебігу ХОЗЛ у курців та некурців, проте було виявлено і ряд особливостей. Однією з найцікавіших знахідок було те, що 19 із 22 пацієнтів були жінки, середній вік яких становив 70 років. Тільки шість осіб відмічали в анамнезі звичку курити, щоправда період куріння тривав менше, ніж п'ять років. Жоден з хворих не відмічав пасивного куріння на момент опитування, але в 14 з них було пасивне куріння у минулому. Такий рівень впливу фактору був нижчим, ніж серед населення Великої Британії та Європи. Пацієнти також не відзначали значного впливу диму від згорання транспортного палива. Тільки п'ятеро пацієнтів відмічали наявність бронхіальної астми або бронхіту в сімейному анамнезі.

Рентгенологічна картина та результати легеневої функціональних тестів в обстежених некурців були співставними з хворими на ХОЗЛ, які курили. Однак результати дослідження індукованої мокротиння дозволили виділити дві групи хворих. У дев'ятох пацієнтів відмічали еозинофілію мокротиння. У 13 хворих з нормальною кількістю еозинофілів у мокротинні кількість нейтрофілів сягала вищої межі норми або була вище норми. Шестеро пацієнтів з перевагою нейтрофілів у мокротинні мали низький рівень лімфоцитів периферійної крові, тоді як у групі з переважанням еозинофілів – тільки у двох траплялися подібні зміни. У шістьох з 13 пацієнтів без еозинофілії у мокротинні спостерігалася органспецифічна імунна дисфункція (зазвичай патологія щитоподібної залози). У чотирьох пацієнтів з цієї групи було виявлено антитіла до щитоподібної залози, тоді як тільки в одного хворого з групи з еозинофілією мокротинні спостерігалася органспецифічна імунна дисфункція, і в жодного з них не було виявлено антитіл.

На думку авторів, найкращим поясненням наявності стійкої бронхіальної обструкції у групі хворих з еозинофілією мокротиння може бути ремоделювання дихальних шляхів унаслідок тривалої бронхіальної астми, хоча пацієнти мали відносно коротку тривалість симптомів хвороби та відсутність симптомів бронхіальної астми в анамнезі. Іншою можливою причиною може бути наявність еозинофільного бронхіту в анамнезі у хворих на ХОЗЛ з еозинофілією мокротиння. Автори також припускали можливість асоціації органспецифічного аутоімунного захворювання та обструкції дихальних шляхів за рахунок того, що активовані клітини запалення надходять у легені, спричиняють

запалення стінки дихальних шляхів та призводять до бронхіальної обструкції.

Відмінності фенотипу ХОЗЛ у курців та некурців вивчені недостатньо. З одного боку, результати досліджень мексиканських жінок, які зазнавали впливу біоорганічного палива, мали такі самі клінічні характеристики, якість життя, смертність, як і ті пацієнти, які захворіли на ХОЗЛ унаслідок куріння. В іншому дослідженні було виявлено, що жінки, які зазнають впливу біоорганічного палива та страждають на ХОЗЛ, мають більш виразний пневмофіброз, більшу депозицію пігменту, потоншені артеріальні судини, ніж ті, хто курить. У той же час для курців, хворих на ХОЗЛ, характерною була більша виразність емфіземи та більш виражене ураження бронхіального епітелію.

! Слід також зазначити, що зменшення тривалості життя більше стосувалося курців, хворих на ХОЗЛ, ніж тих, хто не курить.

Оскільки хворі на ХОЗЛ, які не курять, представляють старшу вікову групу, у характеристиці перебігу хвороби мають значення прояви системного запалення та наявності супутніх хвороб, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, остеопороз, нормохромна анемія, рак легень та цукровий діабет. Хворі на ХОЗЛ мають у 3-4 рази більший ризик захворіти на рак легень, ніж курці з нормальною легеневою функцією. Рак легень є досить частою причиною смерті хворих на ХОЗЛ, особливо за тяжкої стадії хвороби. Ризик раку легень зростає і в когорті хворих на ХОЗЛ, які не курять. Так, у великому проспективному дослідженні з участю приблизно 500 тис. осіб, які не курили, рак легень траплявся частіше у тих, хто страждає на ХОЗЛ. Відомо, що перебіг ХОЗЛ часто супроводжує ішемічна хвороба серця. Ризик смерті від інфаркту міокарда за наявності бронхіальної обструкції зростає, причому незалежно від віку, статі та фактору куріння.

Лікування

! ХОЗЛ уже не вважають невиліковною та швидко прогресуючою хворобою. Важливим доповненням до сучасного формулювання захворювання стало положення про те, що ХОЗЛ – хвороба, яку можна попередити та лікувати.

Стратегія лікування ХОЗЛ містить медикаментозний та немедикаментозний вплив. До немедикаментозних слід віднести зниження впливу факторів ризику, проведення освітніх програм, легеневої реабілітацію.

Медикаментозне лікування відповідно до міжнародних та вітчизняних клінічних рекомендацій визначається стадією хвороби, тяжкістю симптомів, виразністю бронхіальної обструкції, наявністю дихальної або правощуночкової недостатності, супутніми хворобами. Спектр лікарських засобів, рекомендованих для базисної терапії хворих на ХОЗЛ, складається з інгаляційних тривало діючих бронхолітиків, інгаляційних глюкокортикостероїдів, комбінованих препаратів, антиоксидантів.

! Основне місце у лікуванні ХОЗЛ посідають бронхолітики. При цьому бронхолітики короткої дії, перш за все β_2 -агоністи, застосовують для зняття гострих симптомів у хворих на ХОЗЛ першої стадії. Починаючи з другої стадії хвороби як базисне лікування рекомендують застосовувати препарати тривалої дії (холінолітики або β_2 -агоністи). До найбільш ефективних бронхолітиків у лікуванні ХОЗЛ відноситься антихолінергічний препарат тривалої дії – тіотропія бромід (Спірива®). Перевагою тіотропія є його

селективність стосовно M_1 - і M_3 -рецепторів і тривалість дії впродовж 24 год, що дає можливість призначати його один раз на добу.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium – Розуміння тривалого впливу тіотропія на функцію легень) проводилось у 37 країнах світу впродовж 4 років з участю 5993 осіб з ХОЗЛ. Головною метою дослідження було визначення впливу антихолінергічного препарату тіотропія бромід – уповільнення падіння об'єму форсованого видиху на першій секунді (ОФВ₁). Хворих

на ХОЗЛ, які не курять, оксидативний стрес має менше значення, про це свідчать результати досліджень, під час яких здійснювався порівняльний аналіз серед курців та тих, які не курять. Враховуючи те, що підвищений ризик раку легень при ХОЗЛ може відображати запалення в легенях, теоретично протизапальні засоби та антиоксиданти мають зменшувати ризик раку легень. Застосування інгаляційних кортикостероїдів не знижує смертності від раку легень, можливо, тому, що вони мало впливають на виразність запалення у хворих на ХОЗЛ. Аналіз ефективності деяких методів лікування ХОЗЛ у некурців порівняно з курцями наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Ефективність деяких методів лікування ХОЗЛ у некурців порівняно з курцями

| Вид засобу | Вплив на перебіг ХОЗЛ | Ефективність залежно від куріння |
|-----------------------|--|---|
| Бронхолітики | Поліпшення легеневої функції | Не відрізняється |
| | Зменшення статичної та динамічної гіперінфляції | |
| | Зменшення частоти загострень | |
| | Підвищення толерантності до фізичного навантаження | |
| ІКС + БАТД | Зменшення задишки | Більша ефективність у тих, хто не курить (теоретично) |
| | Поліпшення легеневої функції | |
| | Зменшення статичної та динамічної гіперінфляції | |
| | Зменшення CD8+ лімфоцитів у біоптатах слизової оболонки дихальних шляхів | |
| Метилксантини | Зменшення частоти загострень | Більша ефективність у тих, хто не курить |
| | Підвищення толерантності до фізичного навантаження | |
| | Зменшення задишки | |
| Легенева реабілітація | Зменшення загострень | Невідомо |
| | Незначний бронхолітичний ефект | |
| | Зменшення легеневої гіпертензії, посилення діурезу, стимуляція центральної нервової системи, поліпшення тону дихальних м'язів (дискутується) | |
| Киснева терапія | Зменшення динамічної гіперінфляції | Більша ефективність у тих, хто не курить (теоретично) |
| | Підвищення толерантності до фізичних навантажень | |
| | Зменшення задишки під час навантажень | |

Примітка: ІКС – інгаляційні кортикостероїди, БАТД – β -агоністи тривалої дії.

рандомізували на дві групи: першій групі пацієнтів як доповнення до основної терапії призначали тіотропія (Спіриву) 18 мкг один раз на добу, хворі другої групи отримували плацебо. Середній вік пацієнтів становив 65 років. Лише 30% учасників були активними курцями. Дослідження продемонструвало дуже хороші віддалені результати: уповільнення зниження ОФВ₁, зменшення ризику загострень, які призводили до госпіталізації, збільшення періоду до першого загострення ХОЗЛ, поліпшення якості життя пацієнтів. У групі тіотропія відмічалася статистично значиме зниження показника смертності від усіх причин, поліпшення функції легень після 4 років лікування, зниження респіраторної та серцево-судинної смертності. Не було виявлено достовірної різниці в ефективності тіотропія бромід у хворих на ХОЗЛ, які курили, та тих, хто не кував.

Запальні захворювання легень характеризуються значним посиленням окислювальних процесів у легеневій тканині. Оксидативний стрес додатково впливає на ушкодження бронхів та паренхіми легень, крім того, окислювальні процеси призводять до змін локальної імунної відповіді, підвищують ризик інфекції, сприяють прогресуванню ХОЗЛ. Вірусні інфекції також викликають оксидативний стрес. Головним джерелом окислювачів, що активує приплив нейтрофілів і макрофагів у бронхи, є сигаретний дим. Лейкоцити курців утримують більше оксидантів (супероксиданіон, H₂O₂), ніж тих, хто не курить. Проте це не означає, що у хворих

Висновки

Якщо раніше ХОЗЛ в осіб, які не курять, діагностували лише у 10-15% від загальної кількості випадків у розвинених країнах, останнім часом з'явилися відомості, що атрибутивний ризик ХОЗЛ, пов'язаний з курінням, становив усього 44-45%, відображаючи, що більше половини випадків не були пов'язані з курінням. Під час дослідження BOLD, яке проводилося у 12 країнах світу, також було виявлено широке розповсюдження ХОЗЛ в осіб, які ніколи не курили. Таким чином, приблизно половина випадків ХОЗЛ не пов'язана з курінням.

До найбільш вагомих факторів ризику ХОЗЛ у некурців відноситься вплив біопалива, професійний контакт із поллютантами, наявність в анамнезі туберкульозу, бронхіальної астми, забрудненість повітря, низький соціально-економічний статус. Вплив окремих із цих факторів у різних країнах неоднаковий.

Залишається нез'ясованим питання стосовно того, чи відрізняється ХОЗЛ в осіб, які не курять, за прогнозом, рентгенологічними та фізіологічними характеристиками, супутніми хворобами від перебігу хвороби в осіб, які курять.

Отже, можна визначити деякі особливості. Так, при ХОЗЛ у некурців більшого значення набуває аутоімунний компонент запалення, для них є характерною більша тривалість життя, більша вираженість пневмофіброзу та менша – емфіземи легень, краща відповідь на лікування.

Список літератури знаходиться в редакції. 