И.Ю.Визель¹, Е.И.Шмелев², А.А.Визель¹

Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения

1 – Казанский медицинский университет Росздрава, г. Казань;

2 – Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

I. Yu. Visel, E. I. Shmelev, A. A. Visel

Evaluation of patients with chronic bronchitis and COPD during 7-year follow-up

Summary

Recent guidelines define chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a preventable and treatable disease characterized by airflow limitation and systemic consequences. Airflow limitation in COPD worsens over years as assessed by FEV₁. Parametric and nonparametric statistic techniques were used to analyze prognostic influence of acute exacerbations of COPD, smoking, compliance, and type of treatment on forced spirometric parameters in a cohort of 191 consecutive patients with COPD and chronic bronchitis followed up during 1, 2, 3, 4, 5, and 6-7 years. This study showed that acute exacerbations of COPD, smoking, and low compliance have negative impact on the patient's prognosis. We conclude that deterioration of health status in patients with COPD and chronic bronchitis could be reduced by the treatment adherence to the GOLD guidelines, smoking cessation and improvement in the patient's compliance.

Резюме

Последние руководства определяют хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) как предотвратимое и курабельное заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока и системными последствиями. Снижение бронхиальной проходимости, нарастающее с годами, оценивают посредством измерения объема форсированного выдоха за 1-ю с. Были использованы параметрические и непараметрические методы статистики для оценки прогноза и влияния обострений ХОБЛ, курения, терапевтического сотрудничества, характера проводимого лечения на параметры форсированного выдоха у 191 больного ХОБЛ и хроническим бронхитом (ХБ), наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет. Проведенное исследование показало, что обострения ХОБЛ, курение и низкий уровень комплаентности оказывают отрицательное влияние на прогноз состояния пациентов. Был сделан вывод о том, что интенсивность снижения статуса здоровья при ХОБЛ и ХБ может быть уменьшена при лечении в соответствии с рекомендациями GOLD, прекращении курения и улучшении терапевтического сотрудничества.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется частично обратимым ограничением скорости воздушного потока. ХОБЛ можно предупредить и лечить [1], однако эксперты глобальной инициативы GOLD подчеркивают, что ни один из существующих способов лечения ХОБЛ не способен существенно повлиять на снижение функции легких со временем (уровень доказательности А), и потому фармакотерапия ХОБЛ направлена на снижение выраженности симптомов и / или осложнений [2]. C. Fletcher, R. Peto в 1977 г. констатировали неуклонное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в течение жизни взрослого человека, ускорение снижения у курящих и замедление — при прекращении курения [3]. Но уже в 2002 г. N.R. Anthonisen et al. [4] описали улучшение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ, бросивших курить. Отечественные исследователи, изучавшие эффективность применения ипратропия, фенотерола / ипратропия и тиотропия, отмечали, что активная и ранняя бронхолитическая терапия позволяет стабилизировать, а в определенном проценте случаев — и улучшить показатели функции дыхания у больных ХОБЛ I–IV стадий [5]. По мнению американских исследователей, основанному на результатах рандомизированных контролируемых испытаний, приме-

нение тиотропия на ранних стадиях ХОБЛ может не только улучшать функцию внешнего дыхания, но и изменять клиническое течение болезни [6]. Контролируемые клинические испытания современных лекарственных препаратов свидетельствуют о возможности положительной динамики ОФВ₁ у больных ХОБЛ. Так, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием > 1 000 пациентов было показано, что спустя год применения холиноблокатора тиотропия произошло достоверное увеличение ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и емкости вдоха в сравнении с плацебо [7]. Все это позволило считать актуальной оценку динамики показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ при многолетнем наблюдении в реальной клинической практике.

Целью работы была оценка динамики ОФВ₁ у больных хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ, наблюдавшихся от 1 до 7 лет у пульмонолога в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Было проведено сопоставление состояния больных ХБ и ХОБЛ, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4

года, 5 и 6-7 лет. Это были разные подгруппы пациентов из одной общей группы, обследованной в исходном состоянии. Из исследования были исключены пациенты с другими сопутствующими заболеваниями органов дыхания. В исследовании участвовали 124 мужчины и 67 женщин при 1-й записи спирометрии и оценке клинического состояния которых в 42,9 % случаев имел место ХБ, в 11,2 % — ХОБЛ I стадии, в 25,1 % — II стадии, в 13,6 % — III стадии и в 6,8 % — IV стадии. Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 1,1$ года (от 18 до 79 лет), время с момента выявления до начала наблюдения — $10,7 \pm 0,7$ года (от 1 года до 42 лет). В 96,3 % случаев первый визит пациента к кафедральному пульмонологу соответствовал обострению, и только в 3,7 % случаев состояние было стабильным. Исходная комплаентность пациентов в 2,1 % случаев была низкой, в 65,4 % — умеренной и в 32,5 % — высокой.

Материал был обработан с помощью параметрических (критерий Стьюдента для связанных и несвязанных вариантов) и непараметрических методов статистики (расчет критерия χ^2 для таблиц "2 × 2", отношение шансов (ОШ), а также сравнение частот 2 явлений).

Результаты и обсуждение

На рис. 1 показана динамика ОФВ₁ у больных, у которых в 1-й точке обследования были установлены диагнозы ХОБЛ и хронического необструктивного бронхита.

Было выявлено, что как у больных ХБ, так и ХОБЛ происходило снижение средних значений ОФВ₁, однако спирометрические параметры, соответствующие ХБ и ХОБЛ, под влиянием лечения заметно менялись, и наблюдался переход как от ХБ к ХОБЛ, так и обратно. Так, спустя год у 25 % больных со спирометрическими критериями ХБ функцио-

Рис. 1. Средние значения изменений ОФВ₁ у больных ХБ и ХОБЛ, наблюдавшихся с интервалами в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

нальный статус стал соответствовать ХОБЛ, через 2 года — у 36,7 %, через 3 года — у 11,1 %, через 4 года — у 15,3 %, через 5 лет — у 25,0 %, через 6-7 лет — у 23,5 %. Обратная картина, т. е. изменение спирометрических критериев от ХОБЛ к ХБ, наблюдалась спустя год — у 20,6 % больных, через 2 года — 11,4 %, через 3 года — 16,2 %, через 4 года — 16,0 %, через 5 лет — 9,1 %, через 6-7 лет — 7,1 %. Следует отметить, что среди пациентов с переходом от ХБ к ХОБЛ по спирометрическим критериям не было больных ХОБЛ крайне тяжелого течения, равно как и в подгруппе с переходом от критериев ХОБЛ к ХБ.

Наибольшими различия в динамике ОФВ₁ у пациентов с исходными диагнозами ХБ и ХОБЛ были на 1-м году наблюдения, причем среднее значение этого показателя снизилось только у больных с ХБ. Интенсивность лечения в группах ХОБЛ и ХБ существенно различалась. Больные ХОБЛ применяли ингаляционные бронхолитики короткого действия в 71,4 % случаев, а пациенты с ХБ — в 38,9 % ($p < 0,05$), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) — в 36,5 и 13,9 % случаев соответственно.

Диссоциация диагнозов в разных периодах наблюдения позволила продолжить анализ состояния больных по годам по группе пациентов ХБ и ХОБЛ в целом (ХБ / ХОБЛ). На рис. 2 показана динамика ОФВ₁, ЖЕЛ и пиковой объемной скорости (ПОС) в подгруппах с разными сроками наблюдения. Только средние значения ОФВ₁ имели прогрессирующую отрицательную динамику, тогда как в отношении ЖЕЛ отмечалась тенденция к положительной динамике в течение первых 2 лет, а ПОС — первых 3 лет, и только на более поздних сроках средние значения этих показателей принимали отрицательные значения.

В ходе анализа влияния статуса курения на динамику ОФВ₁ было установлено, что у курящих и куривших ранее бронхиальная обструкция нарастала, начиная с 1-го года наблюдения (рис. 3), наиболее выраженным снижением ОФВ₁ было у куривших женщин, а наибольшая продолжительность этого показателя во времени и даже некоторое временное

Рис. 2. Средние значения изменений ОФВ₁, ЖЕЛ и ПОС у больных ХБ / ХОБЛ, наблюдавшихся с интервалами в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

Рис. 3. Средние значения изменений ОФВ₁, ЖЕЛ и ПОС у больных ХБ / ХОБЛ мужчин и женщин с разным статусом курения, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

улучшение отмечались у некурящих мужчин. ОШ снижения со временем у куривших на 1-м году наблюдения составило 1,96, а к 7-му году исследования – 3,08.

Терапевтическое сотрудничество (комплаентность) оказывало очень существенное влияние на динамику ОФВ₁. На рис. 4 отчетливо прослеживается разница в средних значениях изменений этого показателя, которая была достоверной с 1-го до 5-го года наблюдения.

При анализе годового наблюдения у пульмонолога у больных ХБ / ХОБЛ с высокой комплаентностью средние изменения ОФВ₁ составили $+0,010 \pm 0,096$ л, а у остальных пациентов – $-0,369 \pm 0,158$ л ($p < 0,05$). Влияние комплаентности на динамику ОФВ₁ утрачивало статистическую значимость только спустя 6-7 лет наблюдения.

Применение непараметрических методов статистики подтвердило влияние терапевтического сотрудничества на изменения показателя бронхиальной проходимости. Отношение шансов (ОШ) повышения ОФВ₁ в течение года составило 2,55, а между комплаентностью и изменениями ОФВ₁ за этот период зарегистрирован высокий уровень сопряженности ($\chi^2 = 4,11$; d. f. = 1; $p < 0,05$). Спустя 6 лет наблюдения эти показатели были еще выше: ОШ = 6,0; $\chi^2 = 4,62$; d. f. = 1; $p < 0,05$.

При оценке влияния обострений на динамику ОФВ₁ было отмечено, что при ≥ 3 обострениях в течение года бронхиальная проходимость ухудшалась быстрее (рис. 5). ОШ ухудшения ОФВ₁ у больных с ≥ 3 обострениями за последний год при наблюдении с интервалом в 1 год составило 2,31; с интервалом в

2 года – 4,86 ($\chi^2 = 5,91$; d. f. = 1; $p < 0,05$), спустя 6-7 лет – 4,17. При сопоставлении пациентов без обострений в течение года и с ≥ 1 обострений высокое значение ОШ отмечалось только на 1-м году наблюдения (3,25).

Рис. 4. Средние значения изменений ОФВ₁ у больных ХБ / ХОБЛ с высоким и невысоким терапевтическим сотрудничеством, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и
продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

**Безопасный клинический
профиль** за счет снижения
дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромид **21 мкг** и фенотерола **50 мкг**.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в представительство компании "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ":
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingelheim.com

Boehringer
Ingelheim

Ar. image: 7 160332/01 at 14.08.2005

Рис. 5. Средние значения изменений ОФВ₁ у больных ХБ / ХОБЛ с ≥ 3 обострений в год и с < 3 обострений в год, наблюдавшихся с интервалом в 1, 2, 3, 4 года, 5 и 6-7 лет

Сохранность значений и замедление темпов снижения ОФВ₁ достигались усилением проводимого лечения. Изменения частоты назначений ряда препаратов, рекомендованных GOLD, отражены в таблице.

Анализ влияния лекарственных препаратов позволил выявить достоверные параметры преимущественно на 1-м году наблюдения. Достоверно лучшие средние значения ОФВ₁ отмечались у больных, получавших постоянную бронхолитическую терапию (ипратропий, фенотерол / ипратропий) в сочетании с иГКС, муколитиками или макролидами. Особенно отчетливо проявилось влияние фиксированной комбинации фенотерола / ипратропия в подгруппе, исследуемой в течение 4 лет: средняя динамика ОФВ₁ среди получавших этот препарат составляла $+0,069 \pm 0,083$ л, а у остальных пациентов $-0,259 \pm 0,111$ л ($p < 0,05$). Расчет отношения шансов увеличения ОФВ₁ при использовании тиотропия бромидом также дал обнадеживающие результаты (ОШ = 2,52 при

сроке наблюдения 3 года и ОШ = 2,71 при сроке 5 лет). В выборке пациентов, постоянно наблюдавшихся у пульмонолога не менее 4 лет, ОШ увеличения ОФВ₁ в течение года при применении тиотропия повышалось до 6,50. Среди этих пациентов средние значения динамики ОФВ₁ за 1 год у получавших тиотропий составили $+0,173 \pm 0,167$ л, а среди не получавших $-0,136 \pm 0,095$ л.

Среди больных, принимавших ксантины, отчетливой была тенденция к ухудшению прогноза в отношении динамики ОФВ₁ как по средним величинам, так и по расчету ОШ для снижения ОФВ₁ (например, на 2-м году наблюдения ОШ = 6,59).

Заключение

Проведенное исследование подтвердило, что современные подходы к ведению больных ХОБЛ позволяют замедлить, а в ряде случаев и улучшить состояние бронхиальной проходимости. Наиболее эффективными по воздействию факторами благоприятной динамики были прекращение курения и приверженность назначенному лечению (комплаентность). Ранее было показано, что обучение пациентов с ХОБЛ приводит к улучшению качества жизни больных, позволяет сократить количество вызовов скорой помощи и является необходимой частью лечебного процесса [8]. Работа подтвердила также высокую степень такого отрицательного прогностического фактора, как частые (≥ 3 в течение года) обострения ХОБЛ. Это согласуется с результатами 5-летнего проспективного когортного исследования 304 мужчин с ХОБЛ. Наиболее высоким был риск летального исхода у больных, имевших ≥ 3 обострений за год [9]. Отчетливая положительная динамика параметров форсированного выдоха была отмечена в первые годы рационального лечения у пульмонолога среди пациентов, которые получали бронхолитики холиноблокирующего действия или фиксированную комбинацию фенотерола / ипратропия. Среди средств, влияющих в той или иной степени на патогенез обструкции, положительно действовали иГКС, макролидные антибиотики и муколитики. Однако все эти пациенты получали и бронхорасширяющие средства. Это согласуется с результатами зарубежных исследований, в которых доказана значимость применения бронхолитиков при ХОБЛ, тогда как иГКС играли меньшую роль в динамике показателей [10].

Таблица 1
Частота назначения лекарственных препаратов в исходном состоянии и на различных сроках наблюдения пациентов

Сроки наблюдения	Фенотерол / ипратропий, %		Ипратропия бромид, %		Тиотропия бромид, %		Амброксола гидрохлорид, %	
	до	после	до	после	до	после	до	после
1 год	9,1	24,2	1,0	21,1	0	9,1	11,1	17,2
2 года	5,4	23,0	1,4	23,0	0	5,4	4,1	17,6
3 года	7,8	20,3	1,6	21,9	0	7,8	7,8	12,5
4 года	10,5	26,3	2,6	21,3	0	10,5	5,3	18,4
5 лет	4,5	54,5	4,5	27,2	0	13,7	3,3	16,7
6-7 лет	3,6	43,3	7,1	26,7	0	8,9	4,4	8,9

Проведенное исследование показало также значительную вариабельность параметров спирометрии у больных ХОБЛ с существенным ухудшением ОФВ₁ при низкой комплаентности, непрерывном курении и частых обострениях и некоторым улучшением при рациональной терапии, приверженности к ней пациента, полном прекращении курения и редких обострениях. Степень этих колебаний достигала значений ОФВ₁ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ, которые являются критериями степени тяжести ХОБЛ и даже ХБ. Это позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время есть реальная перспектива добиться контроля ХОБЛ в условиях повседневной врачебной практики.

Литература

1. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: Издательство "Атмосфера", 2005. 96 с.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2007. MCR VISION, Inc., 2007. 88 p.
3. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br. Med. J. 1977; 1 (6077): 1645–1648.
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (5): 675–679.
5. Ракита Д.Р., Заикина Е.В. Возможности длительной бронхолитической терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях. Пульмонология. 2005. Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Реф. № 863. С. 233.
6. Anzueto A. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. Am. J. Med. 2006; 119 (10), Suppl 1: 46–53.
7. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur. Respir J. 2006; 27 (3): 547–555.
8. Семенюк С.А., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Эффективность обучения у больных ХОБЛ. Пульмонология. 2007; 6: 43–48.
9. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005; 60 (11): 925–931.
10. Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L., Aaron S.D. Methodological issues in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir J. 2008; 31 (5): 927–933.

Поступила 01.08.2008

© Коллектив авторов, 2008

УДК [616.233-002.2 + 616.24-036.12]-07