На правах рукописи

АУНГ КЬЯВ СО

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

14.01.25 – Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Чучалин Александр Григорьевич**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Лещенко Игорь Викторович**
профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

доктор медицинских наук, профессор **Трофимов Василий Иванович**
заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Чернoруцкого с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2019 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Дубровская М.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в Российской Федерации, распространенность ее достигает 6–10 % от общей популяции взрослого населения (Chuchalin A., 2014). Однако по данным Минздрава России в 2014 г. зарегистрировано всего 768421 больных ХОБЛ (< 1 % от общей популяции взрослого населения), среди них стационарное лечение по поводу обострения ХОБЛ получили только 31,9 % пациентов, что свидетельствует о недостаточной диагностике ХОБЛ (Биличенко Т.Н., 2017; Овчаренко С.И., 2011; Arshukova I., 2015). Согласно результатам исследования SUPPORT, установлено, что к фенотипам с частыми обострениями ХОБЛ относятся 51 % российских пациентов, 53 % имеют тяжелую или крайне тяжелую стадию ХОБЛ (GOLD III–IV) и 74,3 % относятся к группе D (GOLD) (Архипов В.В., 2016, 2017).

Тяжелые частые обострения ХОБЛ приводят к острой гиперкапнической дыхательной недостаточности (ДН), требующей проведения неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) (Авдеев С.Н., 2005, 2013). Эффективность НВЛ у больных с обострением ХОБЛ доказана многими рандомизированными исследованиями и метаанализами (Авдеев С.Н., 2017, 2018; Rochwerg B., 2017; Wedzicha J.A., 2017). По итогам исследования «*European COPD Audit*» 13 % больных с тяжелым обострением ХОБЛ нуждаются в проведении НВЛ в стационаре (López-Campos J.L., 2013; Roberts C.M., 2011). В крупных российских стационарах НВЛ используется статистически значимо реже – только у 9 % пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, что может быть обусловлено отсутствием соответствующей аппаратуры или специалистов для проведения НВЛ или тем, что газовый анализ артериальной крови (ГАК) проводится в 4 раза реже (Авдеев С.Н., 2018; Баймаканова Г.Е., 2013).

Проведение НВЛ не приводит к желаемым результатам у 30 % больных с тяжелым обострением ХОБЛ, неудачная НВЛ в 65 % случаев происходит в течение 1–48 часов, что определяет значимость этого временного интервала для дальнейшего прогноза (Ozyilmaz E., 2014). Таким образом, при обострении ХОБЛ важно выявить предикторы неблагоприятного исхода для проведения адекватной интенсивной терапии. В литературе встречаются разнозненные данные по оптимизации проведения НВЛ у больных с тяжелым обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН (Cushen B., 2016; Fontana V., 2016; Nicolini A., 2018), что и определило актуальность нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации с 1998 г. изучалось применение НВЛ при обострении ХОБЛ, также были определены предикторы неудачи проведения НВЛ у больных с обострением ХОБЛ: выраженность ацидоза, наличие пневмонии, уровень сознания по шкале Глазго, общая тяжесть заболевания по шкале APACHE II, приверженность к терапии и нутритивный статус пациента (Авдеев С.Н., 1996, 1997, 1998; Avdeev S.N., 1997).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению обострения ХОБЛ, НВЛ является единственным доказанным методом терапии, способным снизить летальность у больных

ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН. Несмотря на это, данный метод терапии все еще остается мало распространенным в российских стационарах (Авдеев С.Н., 2018). Кроме того, в РФ до сих пор практически отсутствуют научные исследования по оптимизации аэрозольной доставки бронхолитиков с помощью вибрационно-сетчатого небулайзера (ВСН) или дренажной функции с помощью интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких (ИПВ) или смешанных нарушений кислотно-щелочного состояния (КЩС) с помощью препарата ацетазоламида (АЦЕТ) во время проведения НВЛ при лечении обострения ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования являлась разработка диагностического алгоритма и тактики ведения больных хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью.

В **задачи** исследования входило:

1) провести ретроспективный анализ результатов стационарного лечения больных с тяжелым обострением ХОБЛ для выявления предикторов неблагоприятного исхода;

2) оценить эффективность доставки аэрозольной терапии с помощью ВСН во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН в отношении клинических параметров и параметров ГАК;

3) выявить возможность улучшения дренажа дыхательных путей с помощью ИПВ во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН;

4) определить эффективность и безопасность применения АЦЕТ для коррекции смешанного нарушения КЩС (респираторный ацидоз – метаболический алкалоз) во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН;

5) на основании полученных данных разработать патофизиологически обоснованные диагностический и лечебный алгоритмы для оптимизации проведения НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН.

Научная новизна

Проведена комплексная оценка больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ, с целью определения необходимого набора диагностических исследований и выявления предикторов неблагоприятного исхода. Оценено влияние различных форм ОДН и тяжести обострения на неблагоприятные исходы и прогноз больных ХОБЛ.

Впервые изучены эффективность нового метода доставки бронхолитиков с помощью ВСН и возможность улучшения дренажа дыхательных путей с помощью ИПВ во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН.

Впервые оценена эффективность и безопасность коррекции смешанного нарушения КЩС (респираторный ацидоз – метаболический алкалоз) с помощью АЦЕТ во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН.

На основе полученных данных впервые разработан патофизиологически обоснованный диагностический алгоритм и тактика ведения больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН с целью уменьшения риска неудач традиционной терапии ХОБЛ и оптимизации проведения НВЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Методические алгоритмы, разработанные на основании данной работы, могут быть использованы в терапевтических, пульмонологических отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии для оптимизации ведения больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН. Значительный экономический эффект состоит в сокращении длительности стационарного лечения, уменьшении необходимости перевода в ОРИТ, снижении внутрибольничной летальности, и улучшении качества жизни больных.

Методология и методы исследования

В период 2015 г. по 2018 г. обследованы 265 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделение пульмонологии ГКБ им. Д.Д. Плетнева. На предварительном этапе из исследования были исключены пациенты, не соответствующие критериям включения или при наличии критериев исключения, в исследование были включены 191 больных (35 женщин и 156 мужчин).

Исследование состояло из двух этапов, и на I этапе проведен ретроспективный анализ медицинских карт 121 больного (всего обследовано 170 больных, 49 пациентов исключены) с тяжелым обострением ХОБЛ для определения предикторов неблагоприятного исхода. На II этапе проведены проспективные исследования с целью оптимизации проведения НВЛ путем использования нового метода доставки аэрозольной терапии (ВСН) у 30 больных (всего обследовано 40 больных, 10 пациентов исключены); улучшения дренажа дыхательных путей (ИПВ) у 20 больных (всего обследовано 27 больных, 7 пациентов исключены); а также коррекции смешанного нарушения КЩС (респираторный ацидоз – метаболический алкалоз) с помощью препарата АЦЕТ у 20 больных (всего обследовано 28 больных, 8 пациентов исключены).

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA10 StatSoft®. Распределение величин проверялось на нормальность с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Для сравнения величин с нормальным характером применялся парный t-критерий Стьюдента. В противном случае, использовался U-критерий Манна – Уитни для сравнения величин 2 независимых выборок или W-критерий Вилкоксона для сравнения 2 зависимых выборок. Использован ROC анализ для изучения предсказательной ценности. Показатель отношения шансов и границы 95%-го доверительного интервала рассчитывались исходя из таблиц сопряженности. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Положения, выносимые на защиту

1. Предикторами неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ, респираторная поддержка, смерть, длительная госпитализация и повторная госпитализация) у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, госпитализированных в течение предыдущего года являются: низкие показатели pH (< 7,35), более низкие показатели PaO_2 (< 55 мм рт. ст.) и более высокие показатели $PaCO_2$ (> 45 мм рт. ст.).

2. Пациенты с неблагоприятным исходом были 1,5 раза чаще доставлены в больницу по каналу скорой медицинской помощи и госпитализированы в предыдущем году, и в 2 раза чаще получали кислородотерапию.

3. Высокие показатели по нескольким прогностическим шкалам (APACHE II, DECAF и BODEx) при поступлении в стационар ассоциированы с более тяжелым обострением и неблагоприятным исходом у больных ХОБЛ, такие больные нуждаются в более интенсивной терапии и тщательном наблюдении.

4. Аэрозольная терапия во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН с помощью вибрационно-сетчатого небулайзера (ВСН) эффективна и привела к клинически значимым улучшениям оценки тяжести диспноэ по Боргу (уменьшение на 1,8 vs 1,0 балла), газовых параметров (pH, $PaCO_2$ и PaO_2), приросту ФЖЕЛ в 3,5 раза (увеличение на 400 мл vs 110 мл) и приросту пиковой скорости кашля в 1,5 раза (увеличение на 38 л vs 24 л) через 4 часа.

5. Применение ИПВ во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН приводит к клинически значимому улучшению газовых параметров (pH, $PaCO_2$ и PaO_2), и показателей тяжести по шкале APACHE II и оценки состояния здоровья по шкале CAT и BCSS при выписке. При этом баллы по шкалам APACHE II и BCSS уменьшились в 2 раза, что отражает эффективность проводимой терапии. Кроме того, ИПВ значительно уменьшает риск дальнейшего ухудшения, в том числе перевода в ОРИТ, и сокращает срок пребывания в стационаре в среднем на 5 дней.

6. Адъювантное применение АЦЕТ во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН представляется эффективным и безопасным. Оно значительно улучшает показатели газовых параметров (pH, $PaCO_2$ и PaO_2), предотвращает алкалоз после НВЛ и способствует сокращению времени пребывания в стационаре в среднем на 3 дня при наличии смешанного нарушения КЩС (респираторный ацидоз – метаболический алкалоз).

Степень достоверности и апробации результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медико-биологической статистики.

Основные положения работы, а также материалы исследования были представлены и обсуждены на XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016), на совместных научно-практических конференциях молодых учёных ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (г. Покров, Владимирская область, 2016 и 2017), на международных конгрессах ERS (Милан, 2017; Париж, 2018), на XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2018) и на совместных заседаниях кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, кафедры пульмонологии факультета дополнительного последипломного образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, и пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично проведена работа по анализу медицинских карт стационарных больных, клинико-инструментальному обследованию пациентов, проведению анализа газового состава артериальной крови, спирометрии, неинвазивной вентиляции легких, аэрозольной терапии во время НВЛ и интрапульмональной перкуссионной вентиляции, а также статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.25 – пульмонология. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3, 4, 5 паспорта научной специальности пульмонология (медицинские науки).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 40 отечественных и 184 зарубежных источников, всего 224 источника. Работа содержит 19 таблиц и 23 рисунка. Диссертация изложена на русском языке.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 265 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделение пульмонологии ГКБ им. Д.Д. Плетнева после получения информированных письменных согласий.

Разработанные протоколы исследования были одобрены Этическим Комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 154 от 11.04.2016. Работа состояла из двух этапов.

Этапы и дизайн исследования

На первом этапе для определения предикторов неблагоприятного исхода нами было проведено ретроспективное, наблюдательное когортное исследование медицинских карт 121 пациента (21 женщин и 100 мужчин, средний возраст – 64,5±8,9 года) с тяжелыми обострениями ХОБЛ, госпитализированных в 2015 г.

К критериям включения относились пациенты с тяжелой и крайне тяжелой степени ХОБЛ по критериям GOLD ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ < 70 % и $ОФВ_1$ < 50 % от должного) с доказанным обострением ХОБЛ по критерии Anthonisen N.R., 1987 (наличие, по меньшей мере, 2 следующих признаков и симптомов: увеличение объема мокроты, увеличение гнойности мокроты и усиление одышки в течение не менее трех суток). К критериям исключения относились пациенты с любым другим диагнозом, пациенты с $ОФВ_1$ > 50 % от должного или при отсутствии данных о ФВД и газовом составе крови.

Больные были распределены в две группы по исходам заболевания согласно классификации Rothberg M.B., 2010. Неблагоприятным исходом обострения ХОБЛ считалось наличие одного из следующих событий: необходимость респираторной поддержки (ИВЛ или НВЛ), перевод в ОРИТ, смерть от респираторных причин во время госпитализации, повторная госпитализация в связи с ХОБЛ в течение 2 месяцев после выписки из стационара. Благоприятным исходом считалось отсутствие вышеупомянутых событий. Демографические, анамнестические и клинические показатели пациентов приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики больных с обострением ХОБЛ (n=121)

Показатели	**Значение (M±м)**
Возраст, лет	64,5±8,9
ИМТ, кг/м^2	26,7±5,6
Индекс курения, пач/лет	38,8±14,2
$ОФВ_1$, % от должного	34,3±9,7
ФЖЕЛ, % от должного	64,7±18,6
$ОФВ_1$/ ФЖЕЛ	47,5±14,6
Индекс Чарлсона, баллы	3,9±1,7

На втором этапе в исследование проспективно были включены 70 пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ и явлениями острой гиперкапнической ДН, находившихся на неинвазивной вентиляции легких в период 2016–2018 гг.

К критериям включения относились пациенты с доказанным обострением ХОБЛ, симптомами ОДН (выраженная одышка в покое, ЧДД > 24/мин, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, парадоксальное дыхание) и признаками нарушения газообмена (PaO_2 < 60 мм рт. ст. и $PaCO_2$ ≥ 45 мм рт. ст.). К критериям исключения относились пациенты с признаками нарушения сознания, нарушения кашлевого рефлекса и глотания, нестабильной гемодинамики и отказавшиеся от участия в исследовании. Схема второго этапа

исследования по оптимизации проведения НВЛ у больных с обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН приведены в Рисунке 1.

Рисунок 1 – Схема второго этапа исследования по оптимизации проведения НВЛ

Среди 70 больных с тяжелым обострением ХОБЛ преобладали мужчины (> 75 %), средний возраст составлял 63,8±7,2 года, стаж курения составил в среднем 40,6±8,3 пачек/лет, у всех пациентов отмечалась тяжелая обструкция дыхательных путей со средним показателем $ОФВ_1$ 30,4±8,8 % от должного. Исходные характеристики, спирометрические и газовые параметры всех включенных в исследование пациентов с обострением ХОБЛ на НВЛ приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Основные характеристики больных с обострением ХОБЛ на НВЛ

Показатели / значение (М±м)	**Аэрозольная терапия (n=30)**	**Дренаж дыхательных путей (n=20)**	**Коррекция КЩС (n=20)**
Возраст, лет	65,5±8,9	62,5±7,1	65,8±9,2
ИМТ, кг / $м^2$	26,7±3,5	25,1±4,8	26,7±3,5
Индекс курения, пачка/лет	43,6±6,3	36,5±10,1	44,6±13,3
$ОФВ_1$, % от должного	32,2±12,8	31,6±9,9	30,3±5,7
ФЖЕЛ, % от должного	50,1±13,1	57,1±8,8	50,1±13,1
$ОФВ_1$/ ФЖЕЛ	47,4±12,3	53,1±11,5	49,4±10,3
pH	7,336±0,031	7,299±0,034	7,339±0,04
PaO_2, мм рт. ст.	52,7±8,3	54,7±7,5	48,7±5,3
$PaCO_2$, мм рт. ст.	61,2±10,5	67,5±15,3	70,2±10,5
Параметры НВЛ			
IPAP, см вод. ст.	24±3	26±2	25±3
EPAP, см вод. ст.	6±1	6±1	6±1

Методы исследования

Коморбидные состояния оценивались по индексу Чарлсона, тяжесть заболевания была рассчитана и оценена по шкале APACHE II и DECAF, в течение первых 24 часов после поступления в стационар. На основе имеющейся информации были рассчитаны несколько многомерных прогностических шкал: индекс DOSE, индекс BODEx и индекс ADO.

Тяжесть одышки была измерена с помощью шкалы Борга, уровень кашля и мокроты был проанализирован по шкале BCSS, а показатели уровней повседневной активности и состояния здоровья были определены по оценочному тесту ХОБЛ (CAT).

Забор артериальной крови производился с помощью автоматически наполняющихся шприцев (PICO70® Radiometer, Дания) из лучевой артерии (pH, $PaCO_2$, PaO_2, Na^+, K^+ и HCO_3^- и лактат). Результаты лабораторных исследований венозной крови были получены из медицинских карт стационарных больных. ФВД проводилась путем анализа кривой «поток-объем» и показателей спирометрии с использованием спирометр (Spirolab II, MIR Medical, Италия). Пиковая скорость кашля измерялась с помощью пикфлоуметра, установленного на полнолицевой маске.

Всем пациентам проводилась терапия в соответствии с Российским и международными стандартами лечения обострений ХОБЛ: ингаляция бронхолитиков небулайзером, системные глюкокортикостероиды, эмпирическая антибиотикотерапия, контролируемая кислородотерапия, профилактика тромбоза и лечение сопутствующих заболеваний. НВЛ проводилась с помощью двухуровневыми вентиляторами, поддерживающими режим вентиляции с поддержкой давлением (PSV) (Vivo®30 bi-level, BREAS™, Швеция) как минимум 12–16 часов в сутки с использованием ороназальных масок. Постоянное положительное давление на вдохе (IPAP) и выдохе (EPAP) титровали до тех пор, пока не были достигнуты терапевтический эффект или до порога переносимости пациента. Терапия считалась успешной, если она приводила к избеганию дальнейшего прогрессирования ДН и снижения pH < 7,2, тяжелой гемодинамической нестабильности и позволяла избежать перевода больного в ОРИТ (что требовало бы проведение ИВЛ).

Небулайзеры (ВСН или СН) располагались между портом утечки и невентилируемой маской во время двухуровневой одноконтурной вентиляции без увлажнения. Прием сальбутамола прекращался как минимум за 12 часов до начала исследования; в течение этого периода пациенты получали только ипратропия бромид. Альтернативное лечение назначалось через 12 часов после периода выведения.

Пациенты в группе ИПВ дополнительно проводились два ежедневных сеанса ИПВ с использованием IPV®-HC™ Biphasic™ Impulsator® и Phasitron® (Percussionaire Corporation). Пациенты дышали через мундштук, и продолжительность каждого сеанса ИПВ составляла 30 минут. Пациенты в группе АЦЕТ дополнительно получали разовую дозу ацетазоламид 500 мг перорально (Diacarb®, Polpharma, Польша) под контролем результатов ГАК и электролитов ежедневно и прием ацетазоламида прекращался через 3 дня или при полном регрессировании метаболического алкалоза или явлениях декомпенсированного ацидоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких

При проведении анализа медицинских карт 121 стационарного больного с тяжелым обострением ХОБЛ (1 этап) была выявлена относительно невысокая смертность (5 %) за время или через 2 месяца после госпитализации, вероятно обусловленная эффективностью терапии.

Однако неблагоприятные исходы (перевод в ОРИТ, респираторная поддержка, смерть, длительная госпитализация и повторная госпитализация) наблюдались у 37 % (n=45) больных с тяжелым обострением ХОБЛ (Рисунок 2).

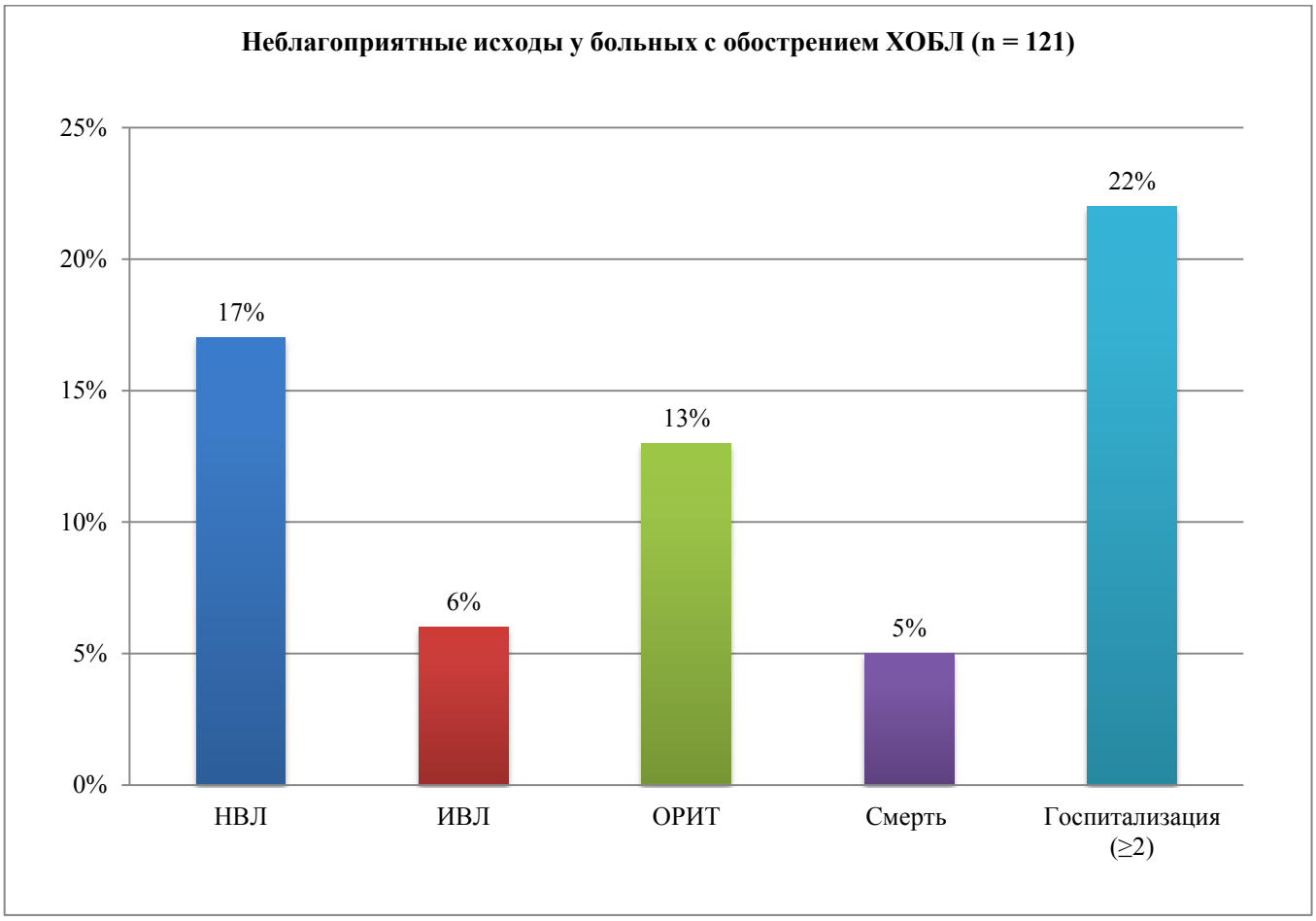

Рисунок 2 – Частота неблагоприятных исходов у больных с тяжелым обострением ХОБЛ

У пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами с благоприятным исходом при поступлении в стационар статистически значимо чаще встречались тахикардия ($p < 0,001$), тахипноэ ($p < 0,001$) и гипоксемия ($p < 0,001$), повышение уровня лейкоцитов в крови ($p < 0,001$) и уровень СРБ ($p < 0,001$).

Пациенты с неблагоприятным исходом были в 1,5 раза чаще доставлены в больницу по каналу скорой медицинской помощи (62 % vs 40 %, $p = 0,003$), в 1,5 раза чаще были госпитализированы в предыдущем году (69 % vs 45 %, $p < 0,001$) и 2 раза чаще получали

кислородотерапию (87 % vs 46 %, p = 0,001). Необходимость повторной госпитализации в нашем исследовании наблюдалась у 22 % (n=27) пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ.

Наши данные совпадают с результатами других исследователей (Авдеев С.Н., 2015, 2016; Chapman K.R., 2006), показавших, что внутрибольничная смертность пациентов с обострением ХОБЛ составляет 2–8% (до 15 % для пациентов, находящихся в ОРИТ), а частота повторных госпитализаций в первый год после выписки колеблется от 25 до 58 %.

Нами было установлено, что вероятность неблагоприятного исхода значительно возрастает при наличии pH меньше 7, 35 (ОШ 50,6; 95%-й ДИ: 11,1–232,4), $PaCO_2$ больше 45 мм рт. ст. (ОШ 17; 95%-й ДИ: 6,5–44,4) и PaO_2 меньше 55 мм рт. ст. (ОШ 6,4; 95%-й ДИ: 2,1–19,4).

Полученные нами результаты не противоречат исследованию Lun C.T., 2016, в котором показано, что высокий уровень $PaCO_2$, декомпенсированный респираторный ацидоз и необходимость НВЛ являются прогностически неблагоприятными факторами. Выраженный ацидоз (pH < 7,3) является предиктором неудачи проведения НВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ (Avdeev S.N., 1997).

Высокие баллы по прогностическим шкалам, оцененным у больных ХОБЛ при поступлении в стационар, ассоциировались с более тяжелым обострением и неблагоприятным исходом (Рисунок 3).

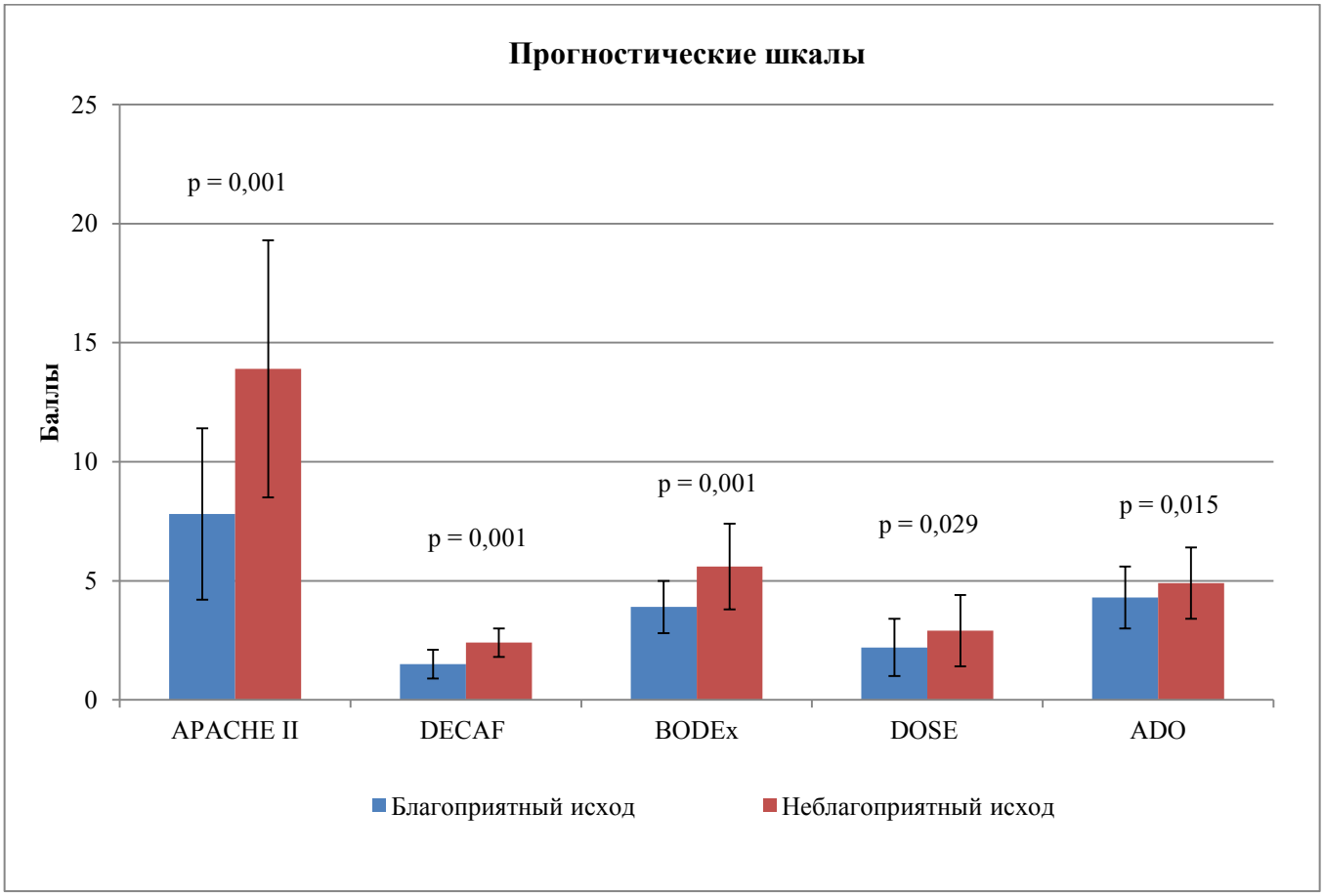

Рисунок 3 – Сравнение показателей прогностических шкал по исходам обострения ХОБЛ

При сравнении шкал с помощью ROC- анализа шкалы APACHE II (AUC – 0,821), DECAF (AUC – 0,810) и BODEx (AUC – 0,771) имели наибольшую прогностическую ценность, чем шкалы

DOSE и ADO (Рисунок 4). Однако Matkovic Z., 2012 считает, что предшествующие обострения ХОБЛ, гиперкапния и гипоксемия имеют более значимую прогностическую ценность, чем использование прогностических шкал у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ.

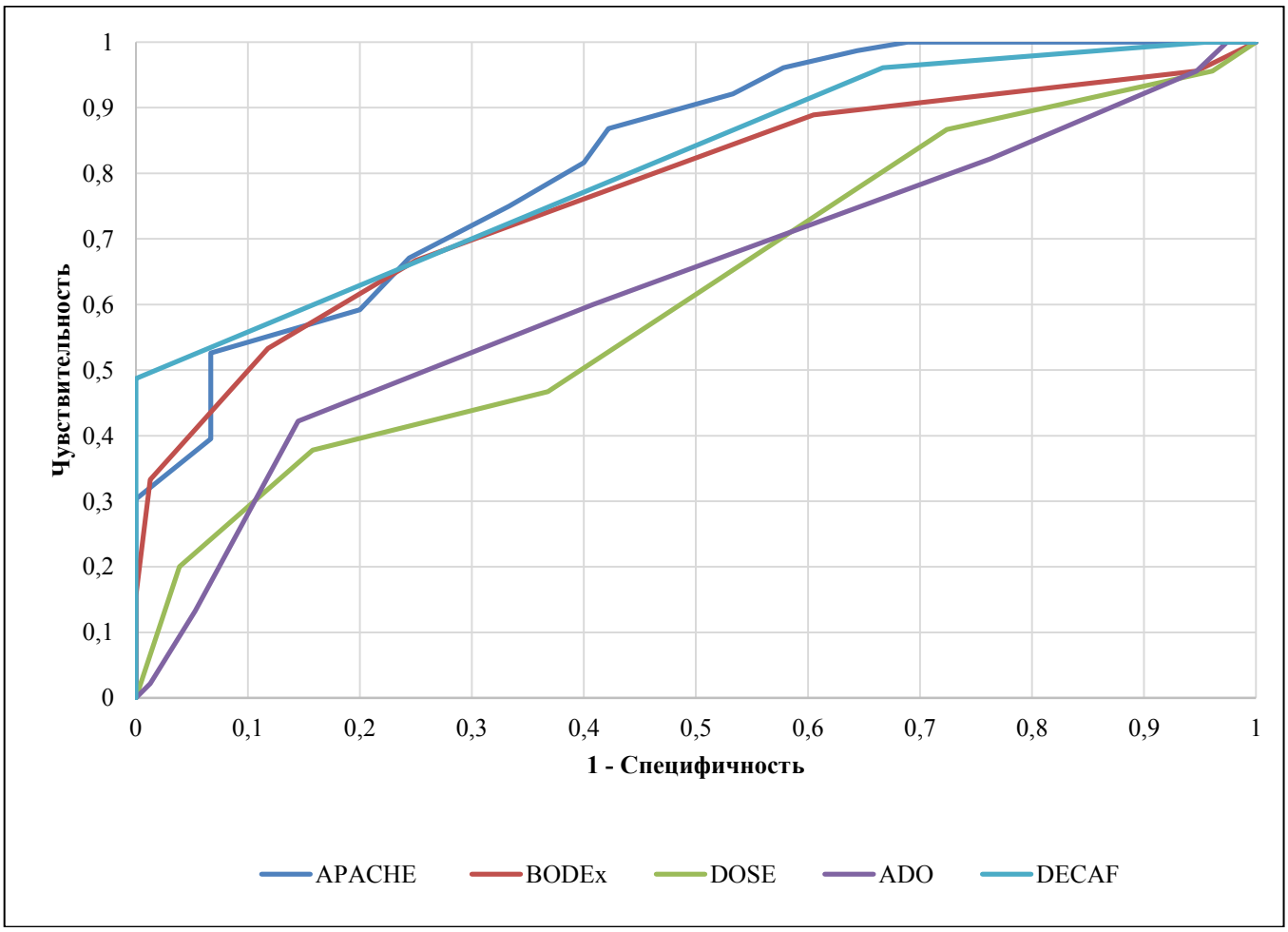

Рисунок 4 – Предсказательная ценность различных шкал (ROC-анализ)
у больных с обострением ХОБЛ

Таким образом, при поступлении больных с тяжелым обострением ХОБЛ в стационар рекомендуется проводить газовый анализ артериальной крови и использовать оценочные многомерные прогностические шкалы для проведения своевременной адекватной интенсивной терапии и тщательного наблюдения в стационаре.

Сравнение эффективности аэрозольной терапии во время неинвазивной вентиляции легких

У 30 пациентов с обострением ХОБЛ проведена НВЛ с помощью одноконтурного bi-level-респиратора. Для сравнения эффективности аэрозольной терапии во время НВЛ использовались 2 вида устройства доставки сальбутамолом (2,5 мг) - сетчатый небулайзер (СН) и вибрационно-сетчатый небулайзер (ВСН), которые помещали между маской и портом утечки. Оба вида

устройства доставки привели к улучшению функциональных показателей, уменьшению выраженности одышки по шкале Борга и снижению частоты дыхания.

Терапия с использованием ВСН через 4 часа привела к клинически значимому уменьшению одышки по шкале Борга (1,8 vs 1,0 балла, $p < 0,001$), увеличению прироста ФЖЕЛ в 3,5 раза (400 мл vs 110 мл, $p < 0,005$) и пиковой скорости кашля в 1,5 раза (38 л vs 24 л, $p < 0,005$) (Рисунок 5).

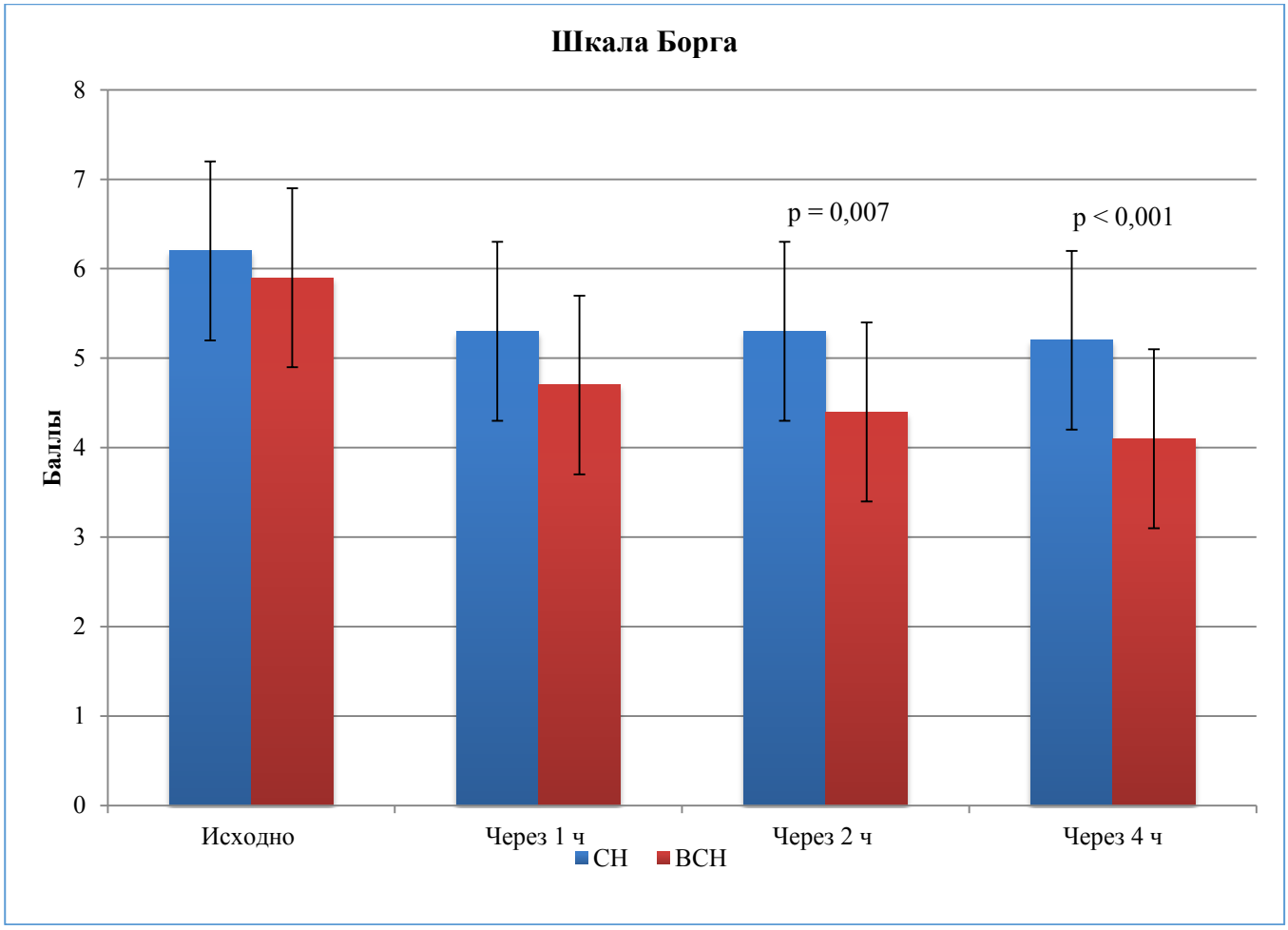

Рисунок 5 – Динамические изменения одышки по шкале Борга

Исследования Cushen B.,2016 и Dunne R.B., 2018 показали, что использование ВСН для доставки бронходилататоров у пациентов с обострением ХОБЛ улучшает функциональные показатели объема легких, уменьшает клинические симптомы ДН и сокращает срок пребывания в стационаре.

В группе ВСН также отмечалось статистически достоверное улучшение газовых параметров (SpO_2, PaO_2 и $PaCO_2$) (Рисунок 6, Рисунок 7). Статистически значимые различия между группами в отношении pH, HCO_3^- и лактата не были обнаружены.

При одновременном использовании НВЛ и ингаляционной небулайзерной терапии у больных с обострением ХОБЛ отмечалось значительное улучшение параметров ГАК (в 1,5 раза) в течение первого часа терапии, также в 3,5 раза уменьшилась частота перевода на ИВЛ и сократились сроки нахождения в ОРИТ в 1,8 раза (Бородулина Е.А., 2018).

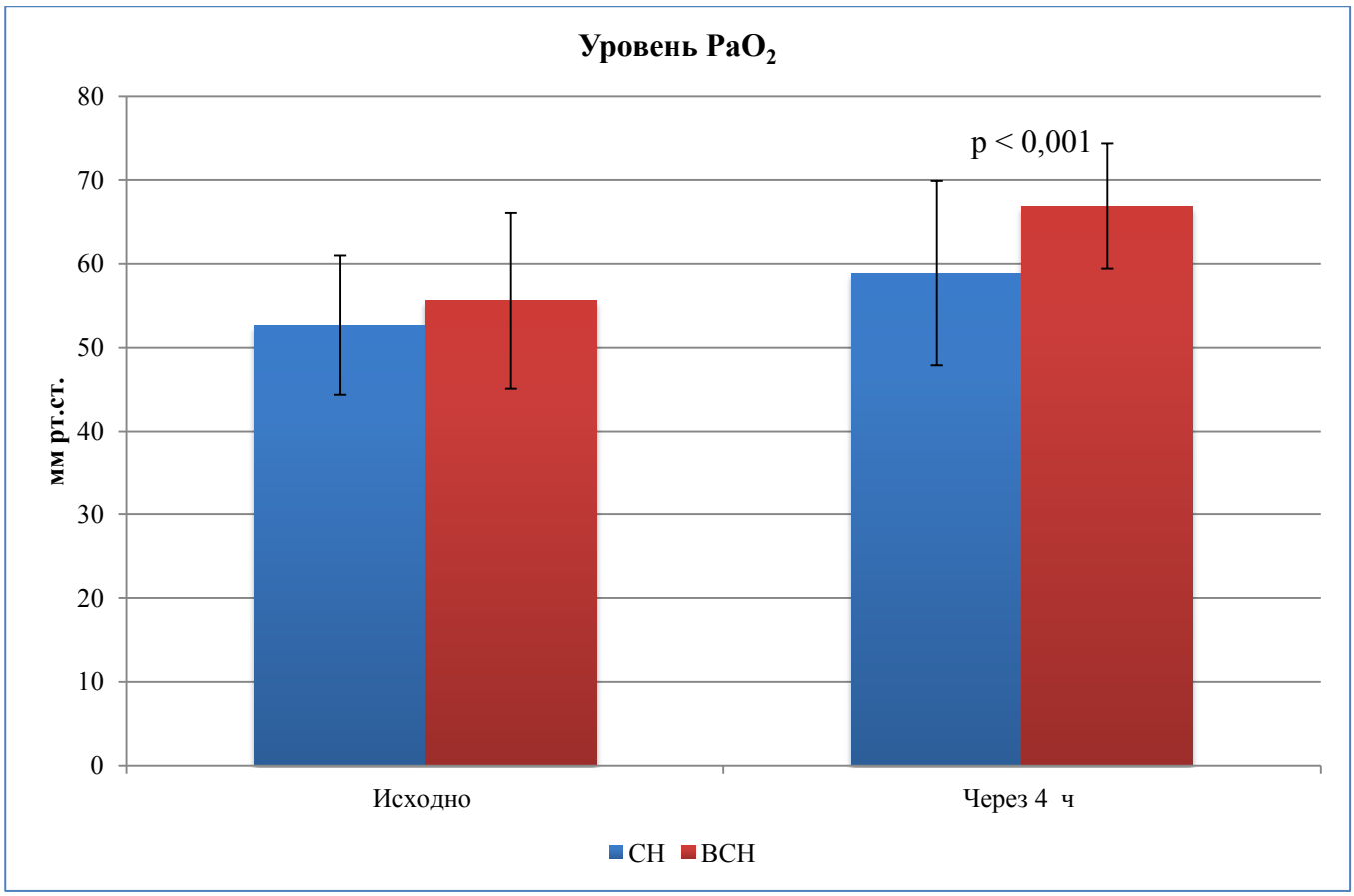

Рисунок 6 – Динамические изменения уровни PaO_2

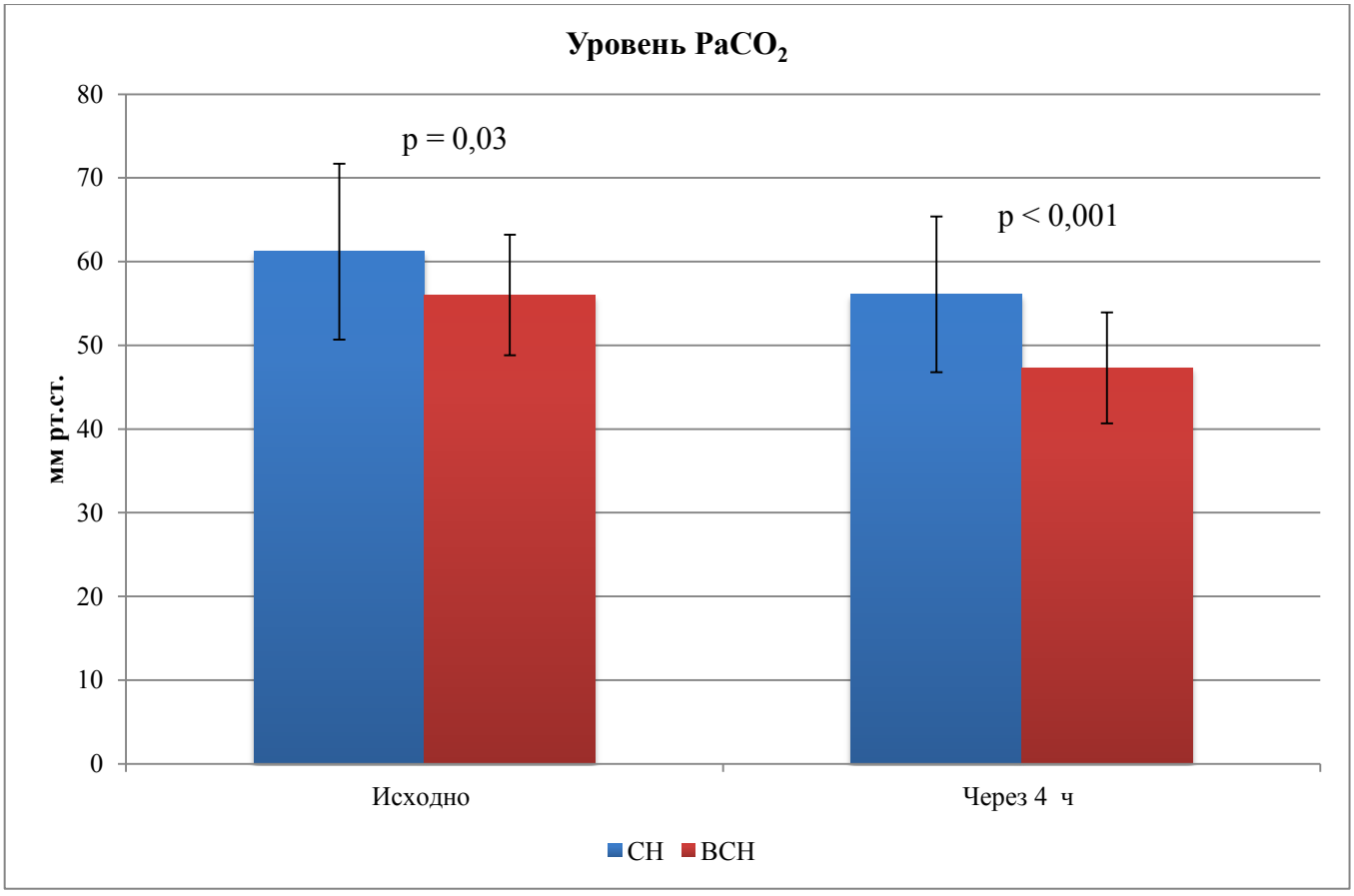

Рисунок 7 – Динамические изменения уровни $PaCO_2$

Таким образом, пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН при которой невозможно прерывание неинвазивной респираторной поддержки, целесообразно назначение бронходилататора в контур респиратора с использованием вибрационно-сетчатого небулайзера, что сопровождается дополнительными функциональными и клиническими эффектами.

Сочетанное использование интрапульмональной перкуссионной вентиляции во время неинвазивной вентиляции легких

При оценке эффективности лечения больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН, находившихся на НВЛ, двух ежедневных сеансов ИПВ привело к клинически значимому быстрому улучшению показателей оксигенации (SpO_2), клинических симптомов (ЧДД) и параметров газового состава крови (PaO_2, $PaCO_2$, pH). Улучшения наступили сразу после первого сеанса ИПВ и эффект поддерживался в течение 48 часов, что, вероятно, свидетельствует об улучшении проходимости дыхательных путей на фоне ИПВ (Рисунок 8).

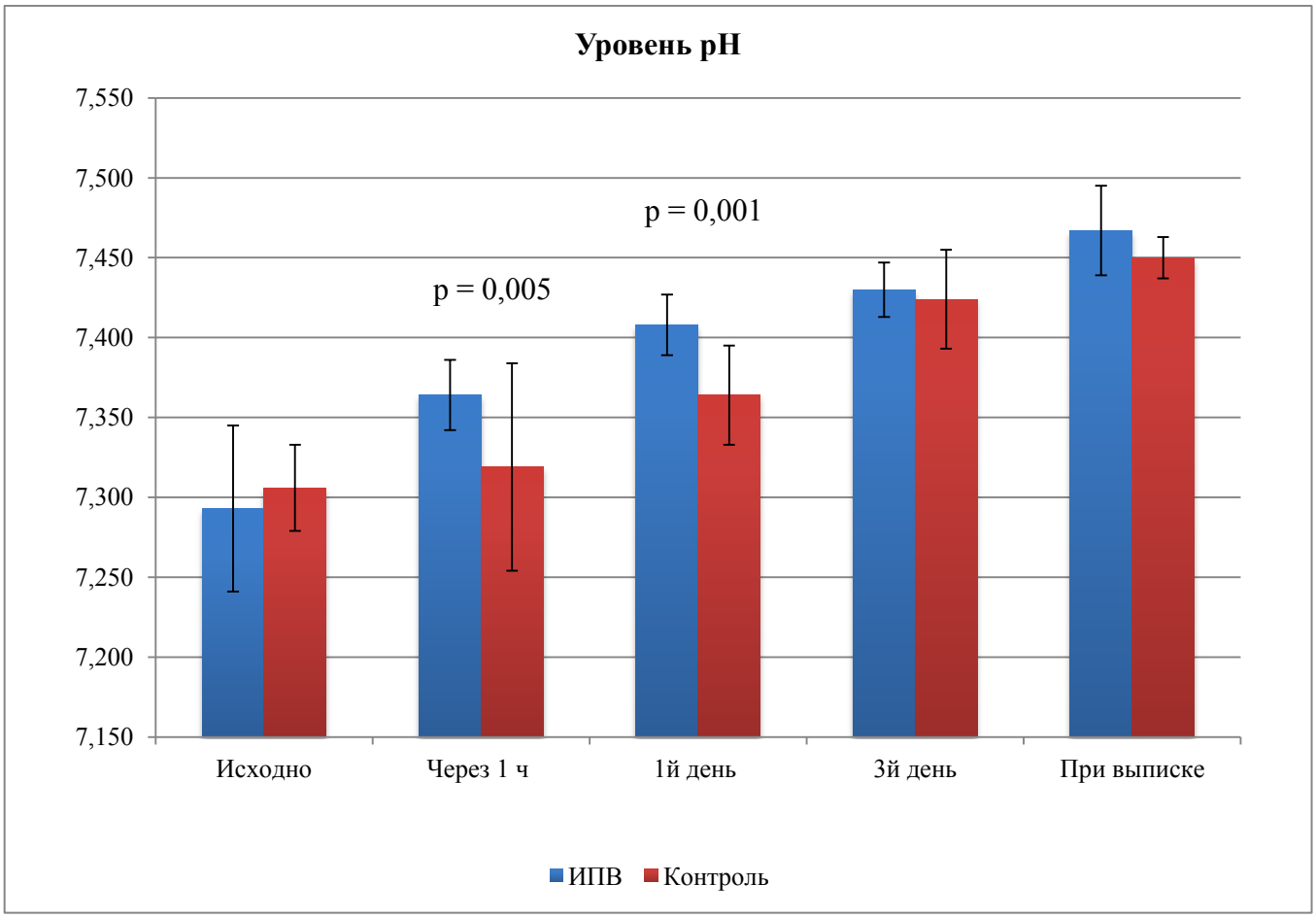

Рисунок 8 – Динамические изменения уровни pH

Результаты исследования показали, что применение ИПВ в 3 раза снизило частоту переводов в ОРИТ и необходимость ИВЛ (10 % vs 30 %, $p < 0,001$), и сократило срок госпитализации в среднем на 5 дней по сравнению с группой контроля (Рисунок 9).

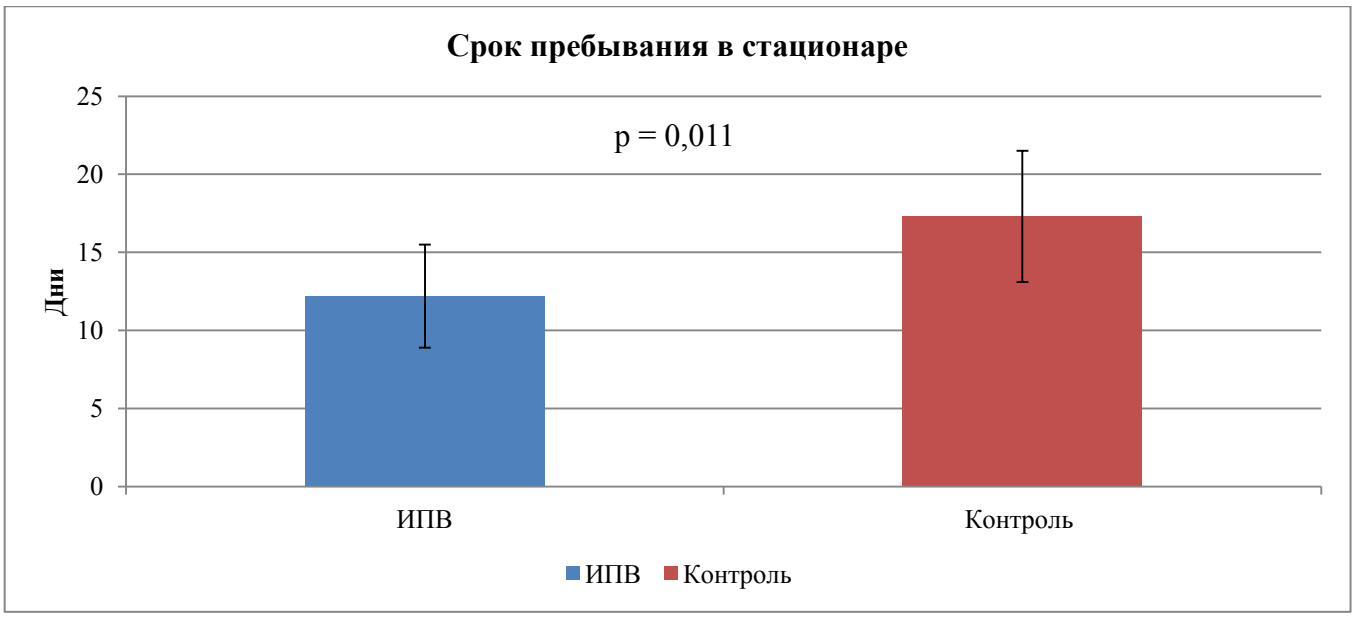

Рисунок 9 – Сроки пребывания в стационаре

Наши данные полностью согласуются с результатами исследований Antonaglia V., 2006 и Vecellio L., 2006. Кроме того, использование ИПВ достоверно снижала тяжесть состояния по шкале APACHE II и выраженность респираторных симптомов по шкале BCSS и CAT при выписке. При этом баллы по шкалам APACHE II и BCSS уменьшились в 2 раза в группе ИПВ по сравнению исходными данными, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии (Рисунок 10).

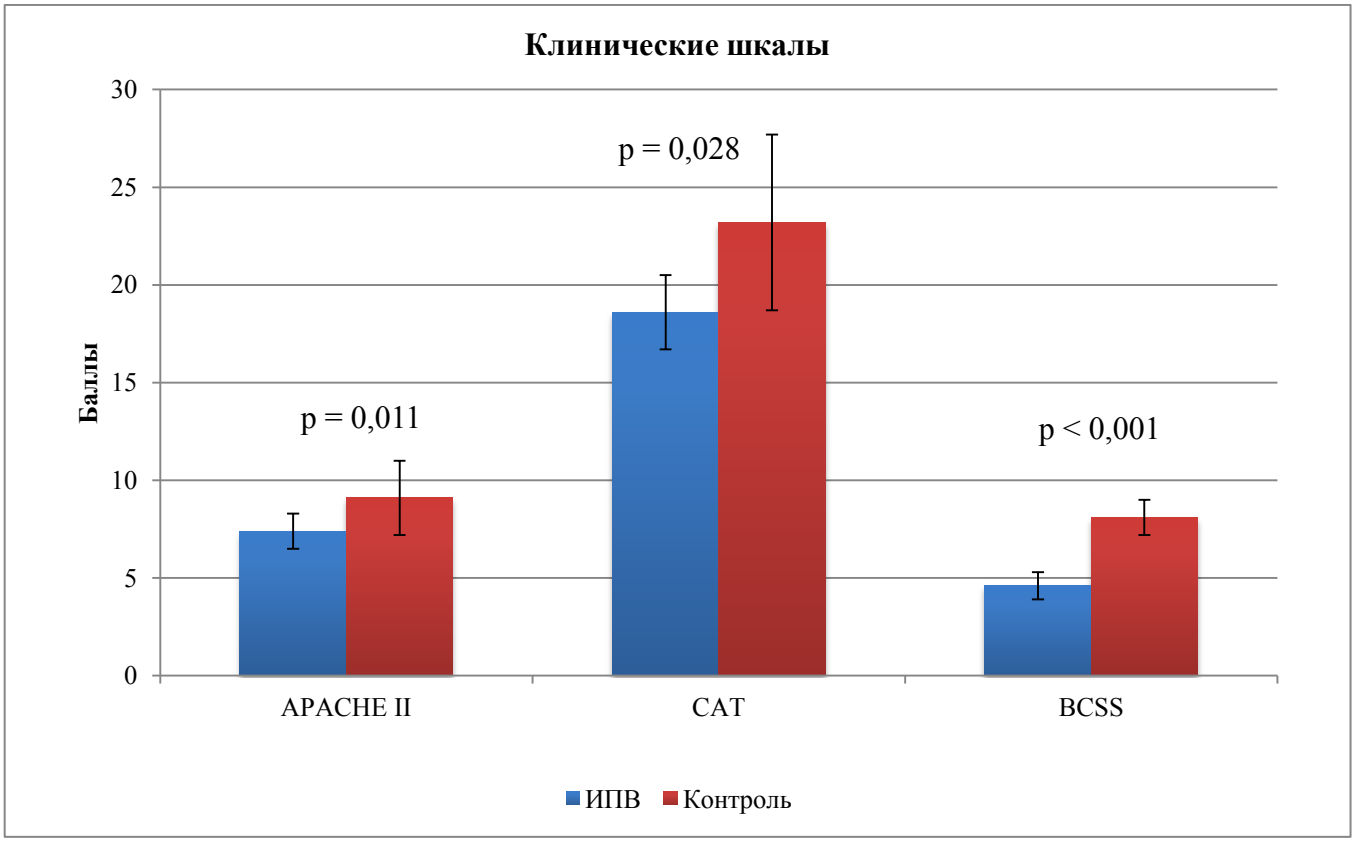

Рисунок 10 – Динамические изменения клинических шкал

В исследовании Nicolini A., 2018 показано, что в группе ИПВ отмечалось значительное уменьшение одышки, улучшение газового состава крови, функциональных тестов и оценки состояния здоровья и качества жизни (BCSS и CAT) в сравнении с контрольной группой.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что включение метода ИПВ в программу терапии обострения ХОБЛ, получающих НВЛ, позволяет повысить эффективность лечения пациентов ХОБЛ с гиперпродукцией бронхиального секрета или нарушением мукоцилиарного транспорта. ИПВ хорошо переносилась пациентами, и не наблюдалось никаких ухудшений после отмены и может стать дополнительной терапией во время НВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Влияние адъювантного применения ацетазоламида во время неинвазивной вентиляции легких

Среди 70 больных с тяжелым обострением ХОБЛ у 20 пациентов (28%) выявлено смешанное нарушение КЩС: респираторный ацидоз – метаболический алкалоз, что может быть связано с наличием множественных сопутствующих заболеваний, приводящих к необходимости назначения большого количества лекарственных препаратов для лечения. Распространенность смешанных нарушений КЩС при обострениях ХОБЛ колеблется от 30 % до 45 % (Saini V., 1993).

Адъювантное применение ацетазоламида в дозировке 500 мг в сутки в течение трех дней значительно улучшило как клинические показатели (ЧДД, АД и SpO2), так и параметры ГАК (pH и HCO_3^-), особенно на 5-й день терапии (Рисунок 11).

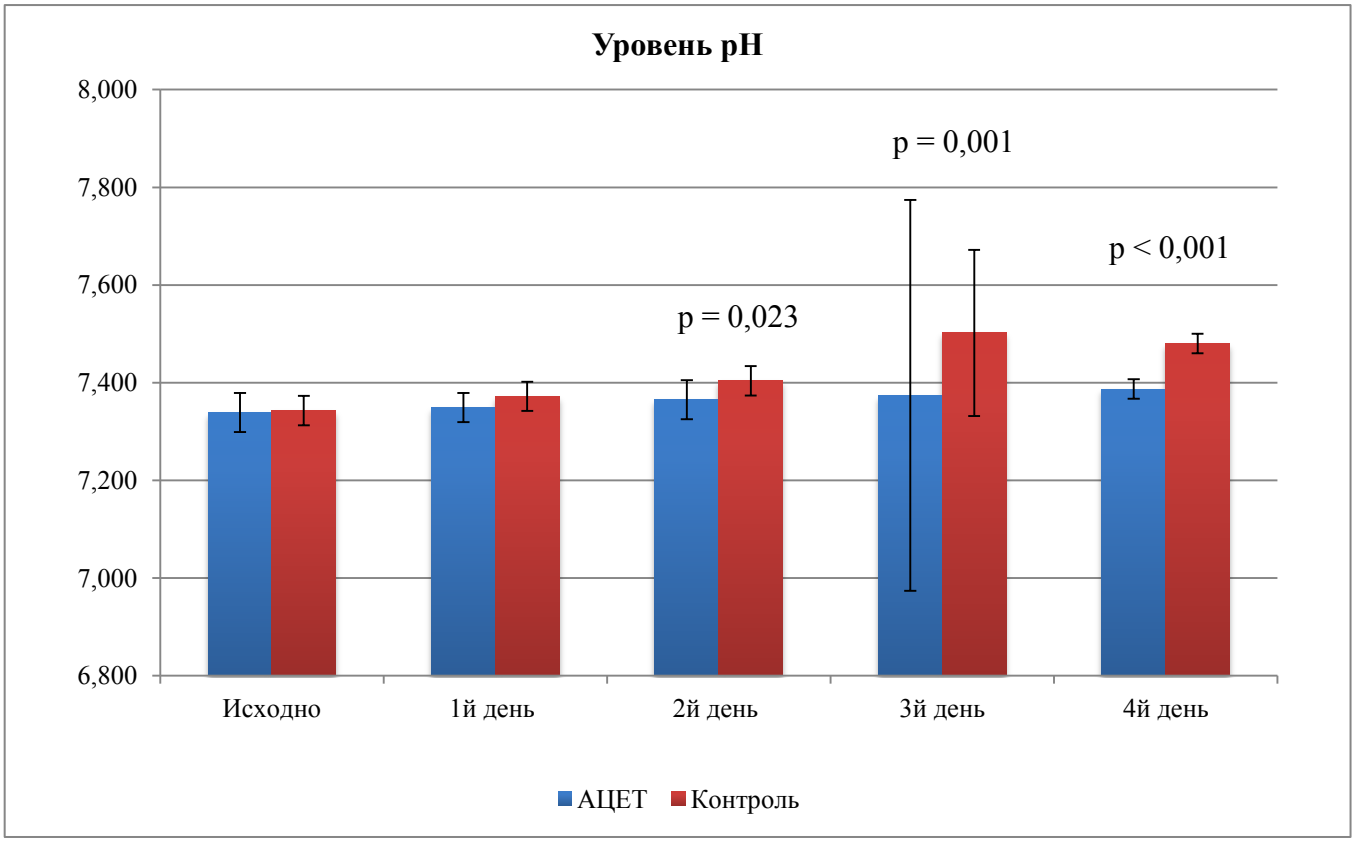

Рисунок 11 – Динамические изменения уровни pH

Значительное снижение показателей pH в группе АЦЕТ началось с 3-го дня, но в контрольной группе со 2-го дня они, наоборот, начали подниматься, что привело к пост-НВЛ метаболическому алкалозу.

Длительность нахождения на НВЛ и продолжительность госпитализации была в среднем на 3 дня короче в группе АЦЕТ (Рисунок 12). Никаких побочных эффектов не регистрировалось, кроме тенденции к незначительному снижению уровня калия, что свидетельствует о надежности и безопасности этого способа лечения.

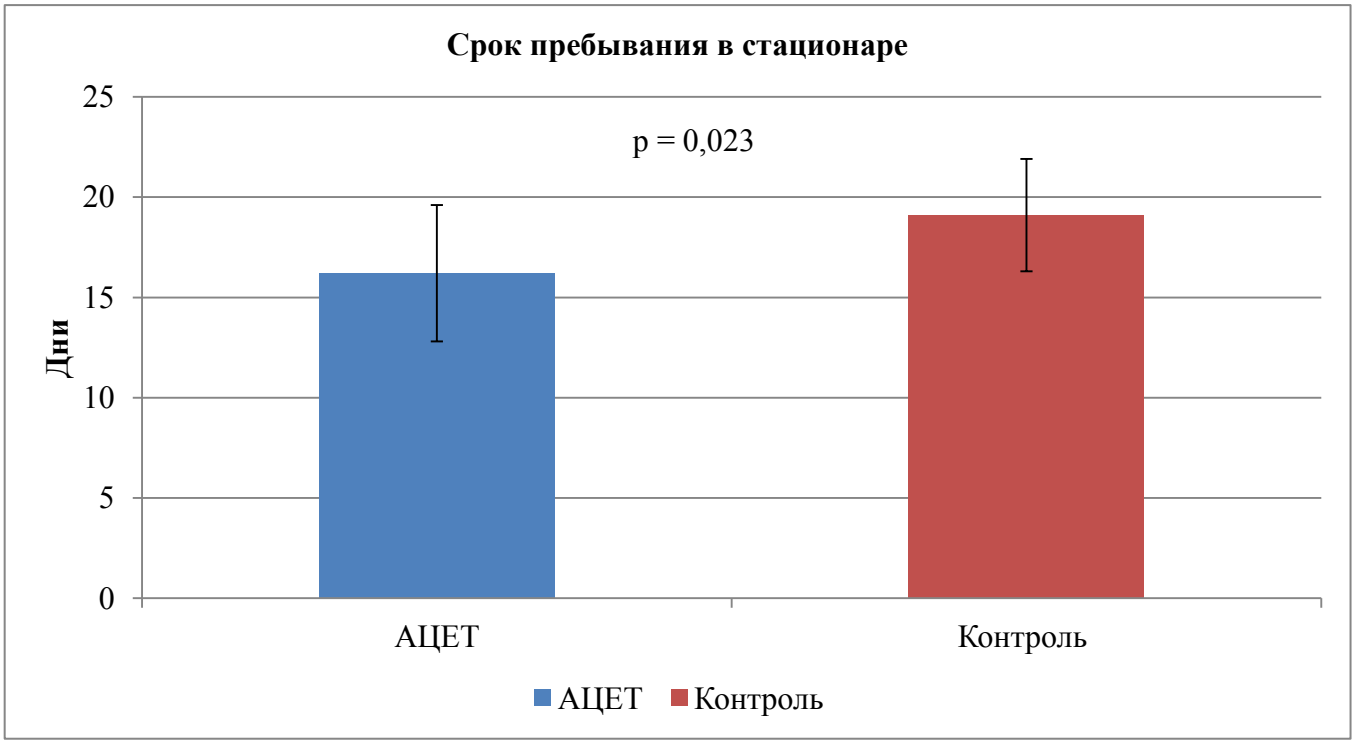

Рисунок 12 – Сроки пребывания в стационаре

Наши результаты согласуются с данными зарубежных исследователей. В своем исследовании Gulsvik R., 2013 продемонстрировал, что у пациентов с ДН (90% -с обострением ХОБЛ) и метаболическим алкалозом, получавших перорально ацетазоламид в дозе 250 мг 3 раза в день на 5-й день лечения, отмечалось значимое улучшение оксигенации, снижение BE и pH.

В исследовании Fontana V., 2016 показал, что у больных с обострением ХОБЛ и пост-НВЛ метаболическим алкалозом применение ацетазоламида в дозировке 500 мг один раз в день в течение двух дней существенно улучшило клинические показатели, параметры газов крови (pH, $PaCO_2$, HCO_3^-) и pH мочи уже через 24 часа после первого приема. После 48-часового введения ацетазоламида наблюдалось одновременное снижение уровней HCO_3^- и $PaCO_2$. Применение ацетазоламида в дозировке 500 мг один раз в день в течение двух дней сократило продолжительность проведения НВЛ в 3 раза.

Таким образом, у больных с тяжелым обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН целесообразно использовать ацетазоламид в течение 3 дней в сочетание с НВЛ для коррекции смешанного нарушения КЩС (респираторный ацидоз – метаболический алкалоз).

Диагностический алгоритм и тактика ведения больных хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью

На основании проведенных нами исследований составлен диагностический алгоритм и предложены подходы к оптимизации проведения НВЛ у больных с обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН. Разработанный алгоритмы при поступлении больных с обострением ХОБЛ в стационар представлены на Рисунке 13 и 14.

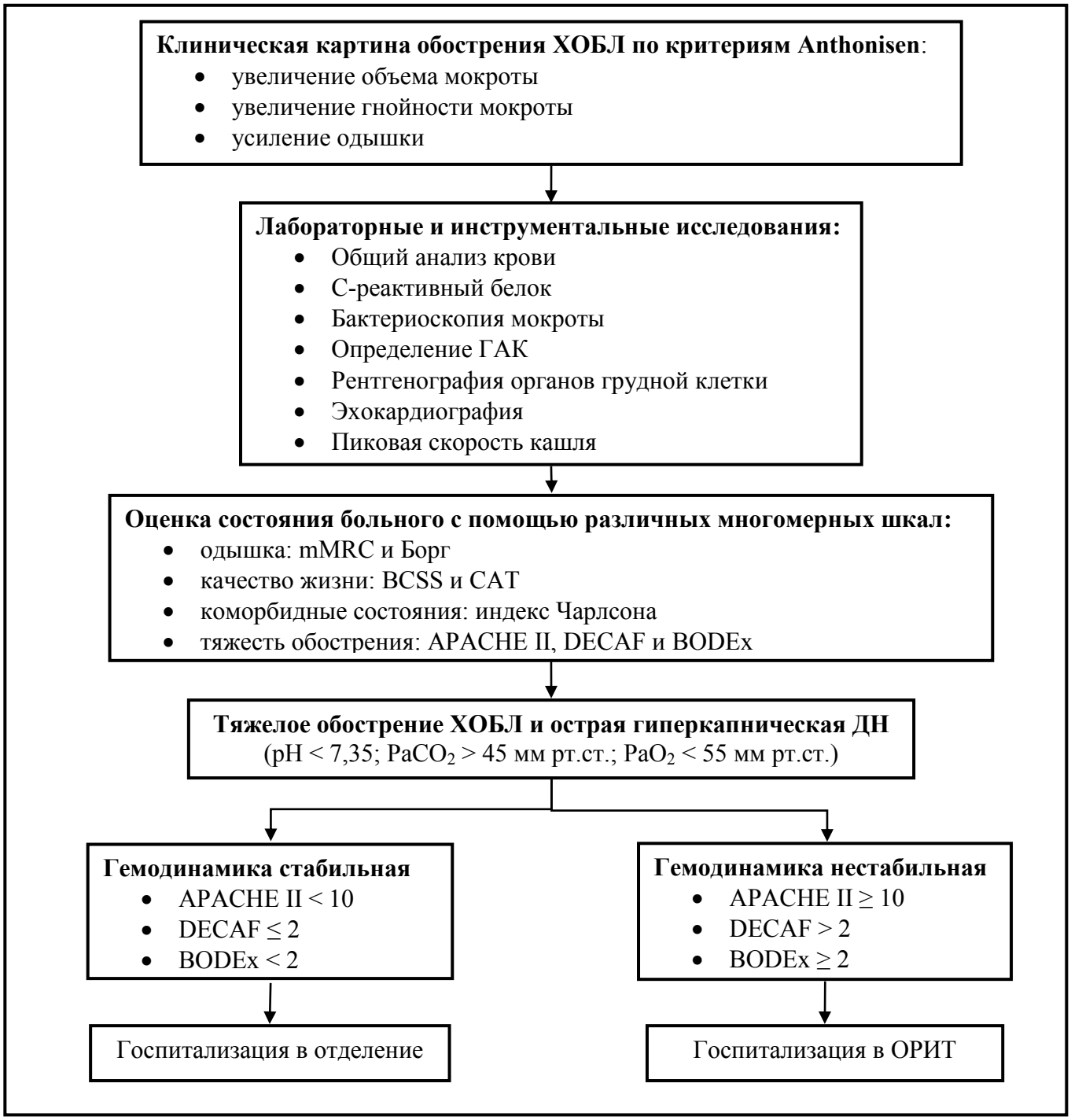

Рисунок 13-Диагностический алгоритм оценки состояния пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ при поступлении в стационар

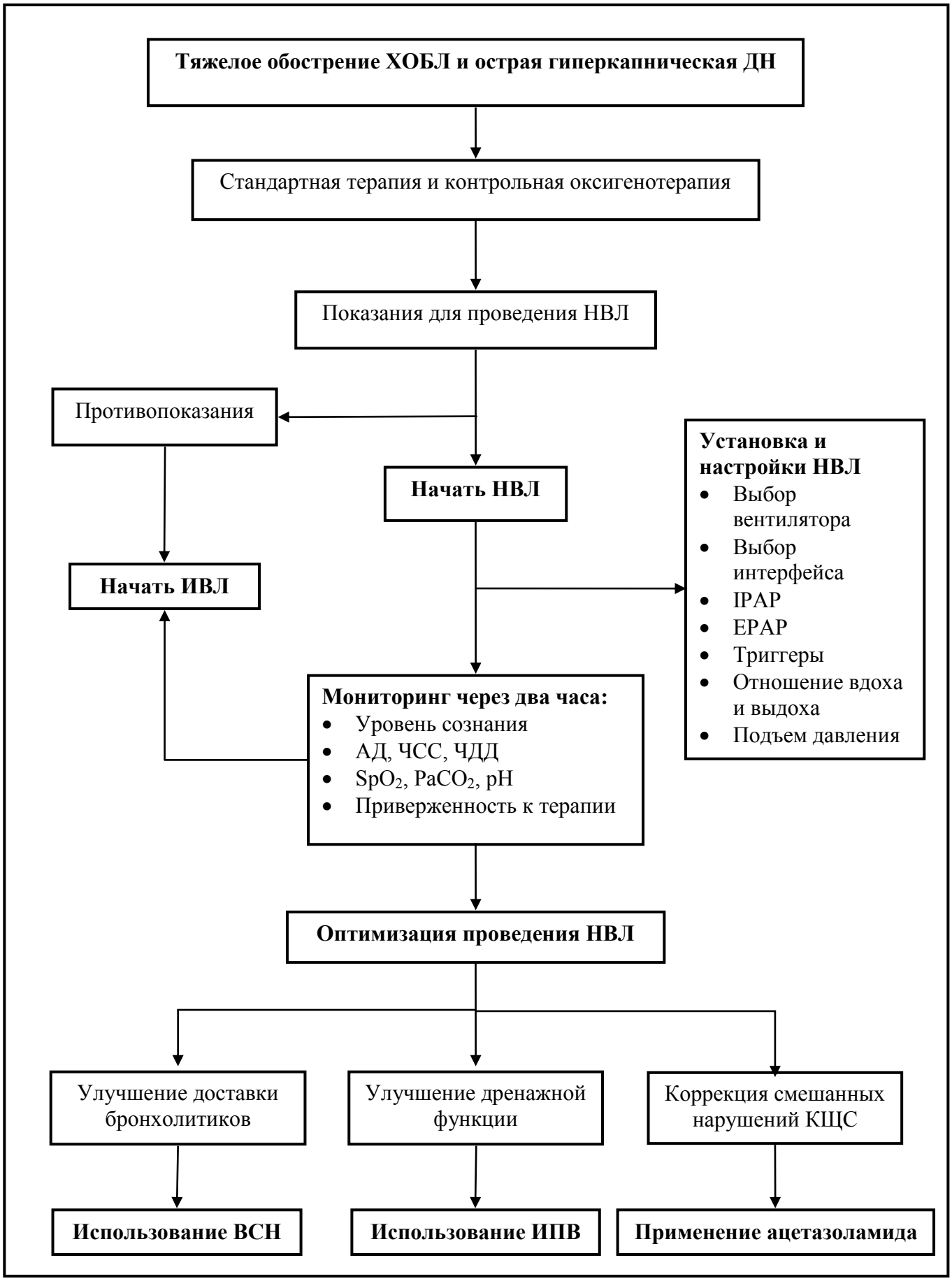

Рисунок 14 – Лечебный алгоритм и схема оптимизации проведения НВЛ у больных с тяжелым обострением ХОБЛ

ВЫВОДЫ

1. Предикторами неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ, респираторная поддержка, смерть, длительная госпитализация и повторная госпитализация) у больных с тяжелым обострением ХОБЛ, госпитализированных в течение предыдущего года являются: уровень pH меньше 7,35, уровень PaO_2 меньше 55 мм рт. ст. и уровень $PaCO_2$ выше 45 мм рт. ст.

2. Пациенты с неблагоприятным исходом были в 1,5 раза чаще доставлены в больницу по каналу скорой медицинской помощи (62 % vs 40 %, p = 0,003), в 1,5 раза чаще были госпитализированы в предыдущем году (69 % vs 45 %, p < 0,001) и 2 раза чаще получали кислородотерапию (87 % vs 46 %, p = 0,001).

3. Высокие показатели по прогностическим шкалам (APACHE II, DECAF и BODEx) при поступлении в стационар ассоциированы с более тяжелым обострением и неблагоприятным исходом у больных ХОБЛ, и наивысшая предиктивная ценность установлена у прогностических шкал APACHE II с AUC 0,821 и DECAF с AUC 0,810 и затем у шкалы BODEx – AUC 0,771.

4. Бронхолитическая терапия во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН при использовании вибрационно-сетчатого небулайзера клинически значимо уменьшает одышку при оценке по Боргу (уменьшение на 1,8 vs 1,0 балла), улучшает газовые параметры (pH, $PaCO_2$ и PaO_2), отмечается прирост ФЖЕЛ в 3,5 раза (увеличение на 400 мл vs 110 мл) и прирост пиковой скорости кашля в 1,5 раза (увеличение на 38 л vs 24 л) через 4 часа.

5. Применение ИПВ во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН приводит к клинически значимому улучшению газовых параметров (pH, $PaCO_2$ и PaO_2) сразу после первого сеанса и показателей тяжесть состояния по шкале APACHE II и выраженность респираторных симптомов по шкале BCSS и CAT при выписке. При этом баллы по шкалам APACHE II и BCSS уменьшились в 2 раза, что отражает эффективность проводимой терапии. Кроме того, ИПВ значительно уменьшает риск дальнейшего ухудшения (10 % vs 30 %, p < 0,001), в том числе перевод в ОРИТ и необходимость ИВЛ, и сокращает срок госпитализации в среднем на 5 дней.

6. Адъювантное применение АЦЕТ во время НВЛ у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН представляется эффективным и безопасным. Оно ведет к значительному улучшению газовых параметров (pH, $PaCO_2$ и PaO_2), предотвращает алкалоз после НВЛ и сокращает срок госпитализации в среднем на 3 дня при наличии смешанного нарушения КЩС (респираторный ацидоз – метаболический алкалоз).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо учитывать наличие предикторов неблагоприятного исхода при поступлении больных с тяжелым обострением ХОБЛ в стационар, таких как повторные госпитализации, в предыдущем году, госпитализация по каналу СМП, pH < 7,35, PaO_2 < 55 мм рт. ст. и $PaCO_2$ < 45 мм рт. ст.

2. При поступлении больных с тяжелым обострением ХОБЛ в стационар рекомендуется проводить газовый анализ артериальной крови и использовать оценочные многомерные

прогностические шкалы такие, как APACHE II, DECAF и BODEx для проведении своевременной адекватной интенсивной терапии и тщательном наблюдении в стационаре.

3. При проведении НВЛ в первые 48 часов целесообразно использовать вибрационно-сетчатый небулайзер для доставки аэрозольной терапии бронхолитиков и интрапульмональную перкуссионную вентиляцию легких для оптимизации дренажной функции дыхательных путей у больных с тяжелым обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН.

4. При наличии смешанного нарушения КЩС (респираторный ацидоз – метаболический алкалоз) у больных с тяжелым обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН эффективно и безопасно использовать ацетазоламид в течение трех дней со сочетанием НВЛ для коррекции.

5. При ведении больных с тяжелым обострением ХОБЛ и острой гиперкапнической ДН в стационаре целесообразно использовать разработанные диагностический и лечебный алгоритмы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Со, А.К. (Аунг Кьяв Со)** Дыхательная недостаточность и роль гиперкапнии при обострении хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со // Практическая пульмонология. М. – 2017. – № 4. – С. 14-20.
2. **Со, А.К. (Аунг Кьяв Со)** Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со // Пульмонология. М. – 2018. – № 28 (1). – С. 104-109.
3. **Со, А.К. (Аунг Кьяв Со)** Влияние адъювантного применения ацетазоламида с неинвазивной вентиляцией легких у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. М. – 2018. – № 28 (2). – С. 177-184.
4. **Со, А.К. (Аунг Кьяв Со)** Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со, С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева, В.В. Гайнитдинова, А.Г. Чучалин // Пульмонология. М. – 2018. – № 28 (4). – С. 446-452.
5. Авдеев, С.Н. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких /С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, В.В. Гайнитдинова, **А.К. Со (Аунг Кьяв Со)**, Г.С. Нуралиева // Терапевтический архив. М. – 2018. – № 90 (12). – С. 69-75.
6. Avdeev, S.N. Comparison of response to aerosol drug delivery with mesh and jet nebulizers during non-invasive ventilation (NIV) in acute exacerbation of COPD / S.N. Avdeev, G.S. Nuralieva, **A.K. Soe (Aung Kyaw Soe)**, J. Fink // European Respiratory Journal. – 2017. – № 50 (61). URL: https:// erj.ersjournals.com/ content/ 50/ suppl_61/ PA 1894
7. **Soe, A.K. (Aung Kyaw Soe)** Blood eosinophilia (BE) and outcomes in patients with acute severe exacerbations of COPD (AECOPD) / A.K. Soe, M.S. Kevorkova, G.S. Nuralieva *et al.* // European Respiratory Journal. – 2018. – № 52 (62). URL: https:// erj.ersjournals.com/ content/ 52/ suppl_62/ OA5382
8. Fisser, C. European Respiratory Society International Congress 2018: highlights from Assembly 2 on respiratory intensive care / C. Fisser, G. Spoletini, **A.K. Soe (Aung Kyaw Soe)** *et al.* // ERJ Open Research. – 2019. – № 5 (1). – P. 8. URL: https://openres.ersjournals.com/ content/5/1/ 00198-2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АЦЕТ – ацетазоламид
ВСН – вибрационно-сетчатый небулайзер
ГАК – газовый анализ артериальной крови
ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
ИПВ – интрапульмональная перкуссионная вентиляция
КЩС – кислотно-щелочное состояние
НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
HCO_3^- – бикарбонат в сыворотке крови
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
$ОФВ_1$– объем форсированного выдоха за одну секунду
ОШ – отношение шансов
СН – струйный небулайзер
СРБ – С-реактивный белок
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД – частота движения дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ADO (*Age, Dyspnoea, Obstruction*) – возраст, одышка, обструкция
APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) – система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья
AUC (*Area under the curve*) – площадь под характеристической кривой
BCSS (*Breathlessness, Cough and Sputum Score*) – шкала по одышке, кашле и мокроте
BE (*Basal Excess*) – рассчитанный дефицит либо избыток оснований
BODEx (*BMI, Obstruction, Dyspnoea, Exacerbations in the previous year*) – индекс массы тела, обструкция, одышка, число обострений в предыдущем году
CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест ХОБЛ
CO_2 (*Carbon dioxide*) – углекислый газ
DECAF (*Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidosis, Fibrillation*) – одышка, эозинопения, консолидация, ацидоз, мерцательная аритмия
DOSE (*Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation*) – одышка, обструкция, курение, обострение
EPAP (*Expiratory Positive Airway Pressure*) – положительное давление на выдохе
GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких
IPAP (*Inspiratory Positive Airway Pressure*) – положительное давление на вдохе
mMRC – (*modified Medical Research Council*) Модифицированная шкала медицинского исследовательского совета по оценке одышки
$PaCO_2$ (*Partial pressure of alveolar CO_2*) – парциальное давление двуокиси углерода
PaO_2 (*Partial pressure of alveolar O_2*) – парциальное давление кислорода
PSV (*Pressure support ventilation*) – режим поддержкой давлением
ROC (*Receiver Operator Characteristic*) – функциональные характеристики приемника
SpO_2 (*Saturation of O_2*) – насыщение кислорода в крови