

ХОББ: Белодробна или мултисистемна болест

Коста Костов

Военномедицинска академия

koro_55@vma.bg



Болница “Токуда” 12 ноември 2011



?

Предизвикателството при ХОББ – мултиплените прояви

*“Clinical practice guidelines are designed largely by
speciality-dominated committees for managing single
diseases*

*– these guidelines provide little guidance for caring for
patients with multiple chronic diseases’*

Дефиниция

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable disease state characterised by airflow limitation that is not fully reversible.

- **The airflow limitation is usually progressive and is associated with an *abnormal inflammatory response of the lungs* to noxious particles or gases, primarily caused by cigarette smoking.**

- **Although COPD affects the lungs, it also produces significant *systemic consequences* *ERJ 2004***

Significant *extra pulmonary effects and co-morbidities* which may contribute to the severity of the disease in individual patients *GOLD 2007*

Системни фактори и ХОББ

Снижен функционален капацитет

(снижени резултати от 6MWD), за който са отговорни:

- **Белодробни фактори** (статична и динамична хиперинфлация, снижените нива на O_2 и увеличени на CO_2)
- **Системни фактори** (загуб на мускулна маса, лошо хранене, анемия, остеопороза, сърдечно-съдова патология)

FEBRUARY 23, 2004

TIME

BUSH'S
MILITARY RECORDS
IS DISNEY MOUSETRAPPED?

THE SECRET KILLER

- The surprising link between **INFLAMMATION** and HEART ATTACKS, CANCER, ALZHEIMER'S and other diseases
- What you can do to fight it

Системна инфламация



Системна болест

- Лош физически статус
- Снижен БМИ
- Скелетна мускулатура
 - слабост
 - загуба
- Сърдечна патология, диабет
- Анемия
- Остеопороза

СИСТЕМНА ИНФЛАМАЦИЯ

Има нарастващи доказателства, че системната инфламация може да доведе до **депресия** като тук значение имат повишените нива на IL-6, доказано в човешки и животински модели.

P.J. Barnes and B.R. Celli. Systemic inflammation and comorbidities of COPD. Eur Respir J, 2009; 33: 1165-85

Системната инфламация трябва да се добави към диагнозата ХОББ.

1. McKinstry B., et al. Br J Gen Pract, 2009; 59: 433-441
2. Beasley R., et al. Lancet, 2009; Vol 374: 670-673

Системната инфламация засяга и регионалните лимфни възли и системната циркулация!

Baraldo S. and M. Saetta. To reg or not to reg: that is the question in COPD. ERJ, 2008; 31: 486-488

ХОББ и системна инфламация

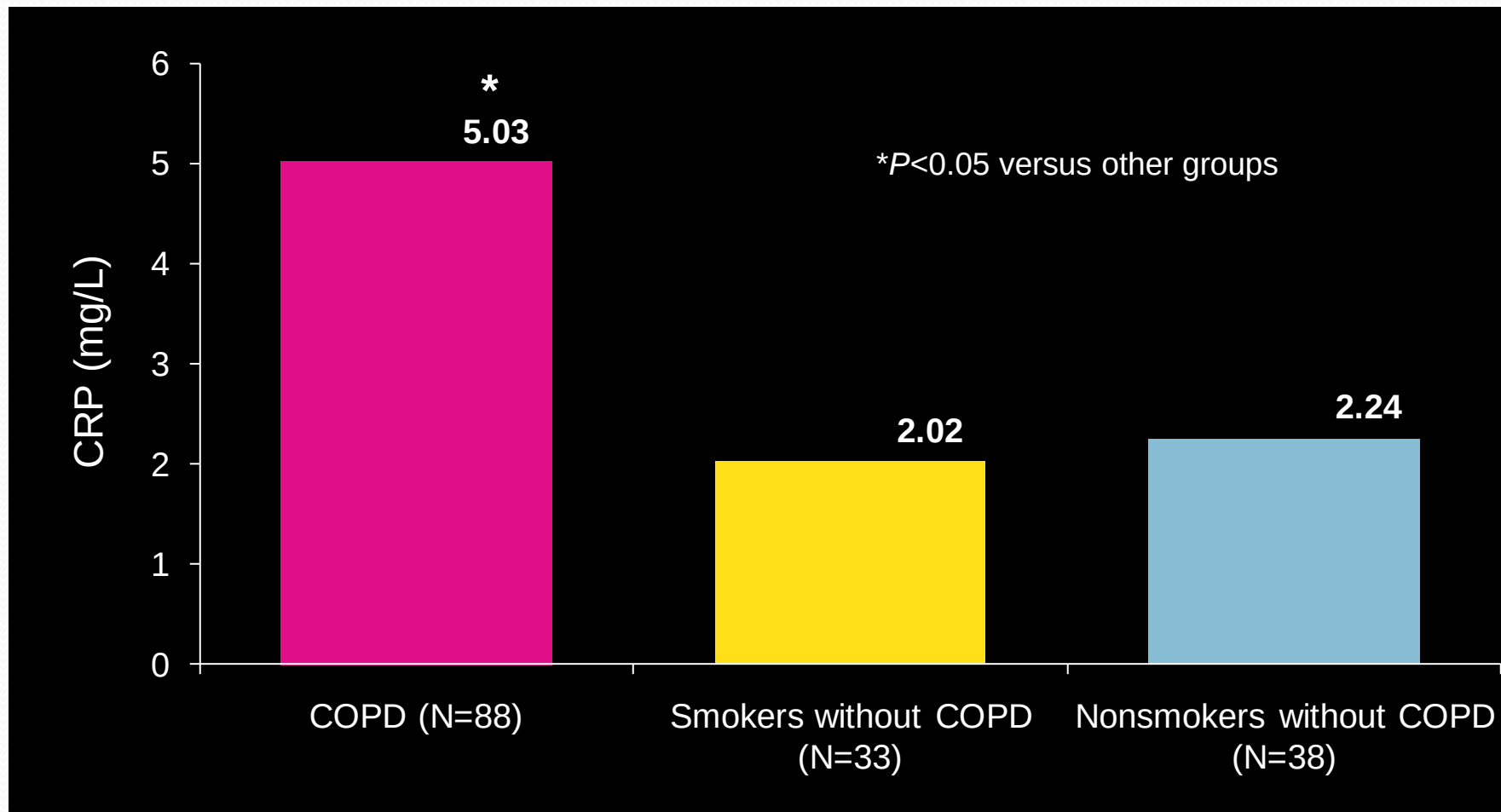
- ↑ Цитокини (IL-6, TNF α , IL-1 β , хемокини като IL-8, адипокини)
- ↑ Острофазови протеини при екзацербации (CRP, фибриноген, серумен амилоид А, сърфъктантен протеин D)
- Циркулиращи клетки (НТР, МО, ЛИ, естествени килъри)

Системната инфламация е в основата на широката коморбидност при ХОББ. Тя е причина и за честото съвместното протичане на ХОББ с коронарна атеросклероза и артериална хипертония. Болните с умерена ХОББ са с по-висок риск за смърт от коронарен инцидент, отколкото от дихатерна недостатъчност.

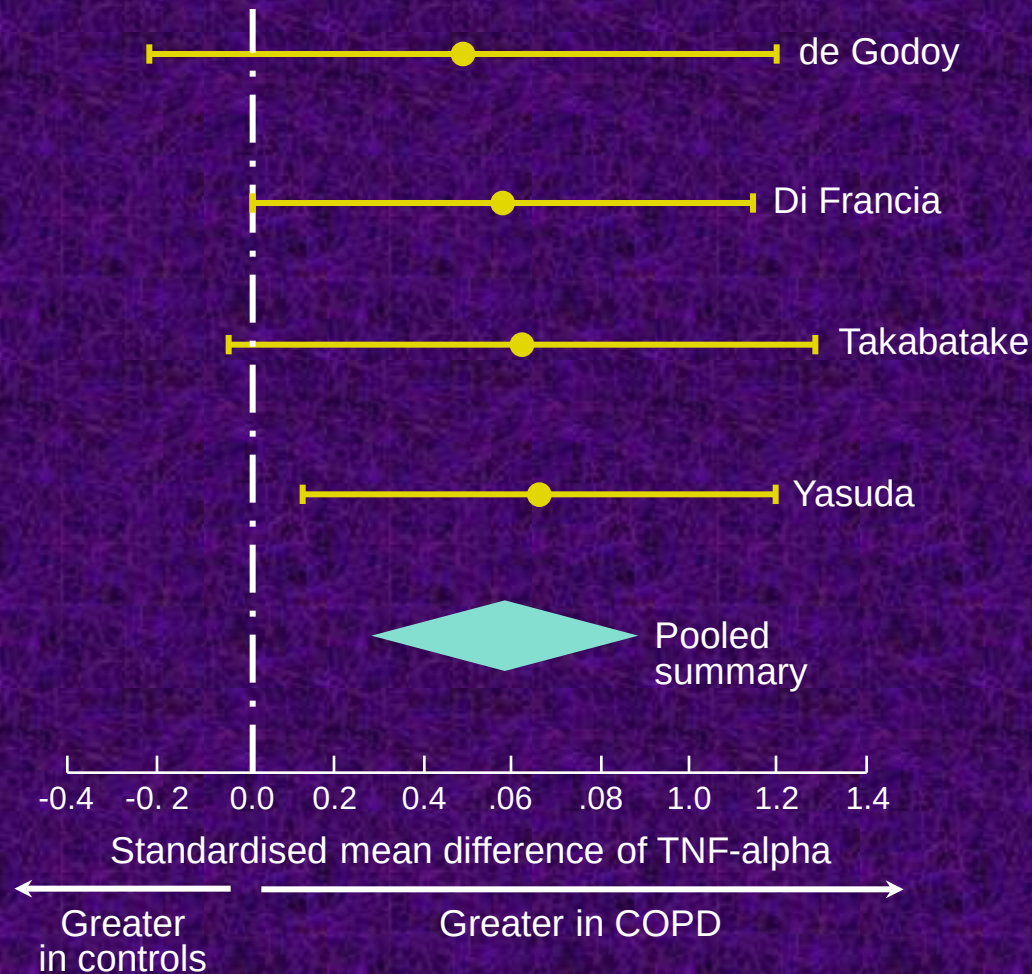
ХОББ и системна инфламация

-  IL-6 води до нарастване на CRP и до мускулна слабост
-  TNF α води до кахексия и мускулна слабост
-  IL-1 β , води също до кахексия, но все още не са намерени повишени нива при ХОББ
-  хемокини като IL-8, водят до повишено натрупване на НТР и МА, както и до мускулна слабост
-  адипокини (това са цитокини от мастните клетки), какъвто е лептин, който има отношение към регулиране на енергийния баланс
-  нива на грелин (ghrelin), който е пептид, освобождаващ растежния хормон (growth hormone releasing peptide) при пациенти с кахексия

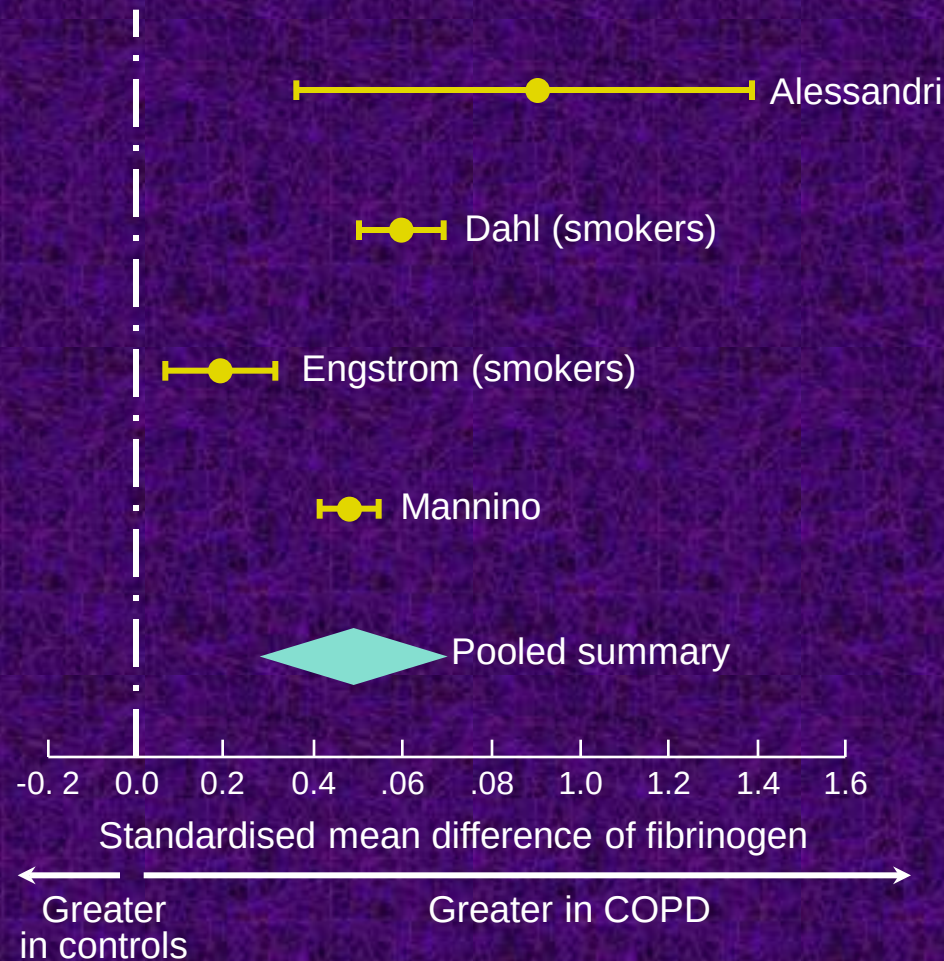
CRP е повишено при пациенти с ХОББ в сравнение с пушачи и непушачи



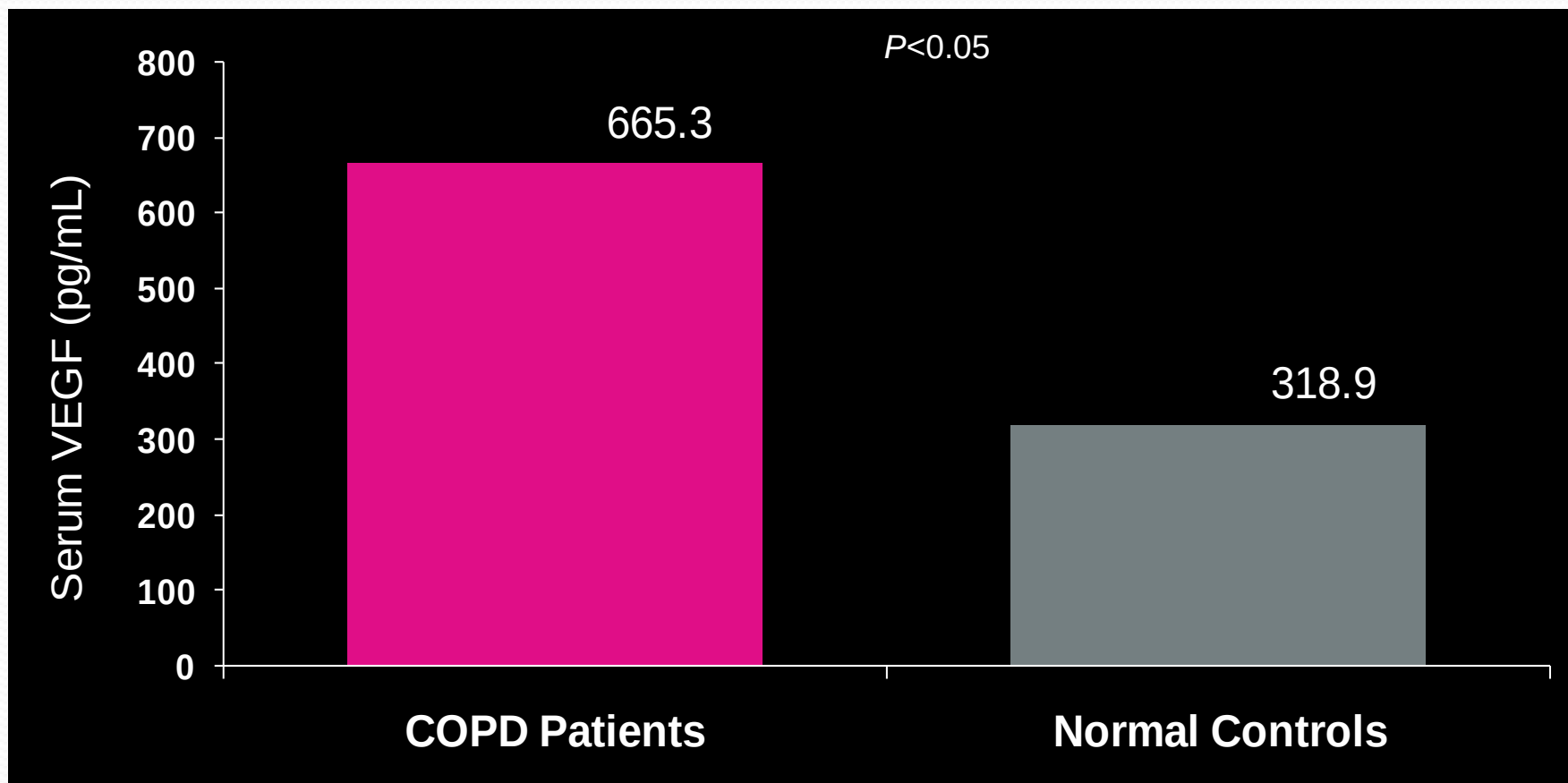
Системна инфламация при ХОББ: TNF- α е повишен



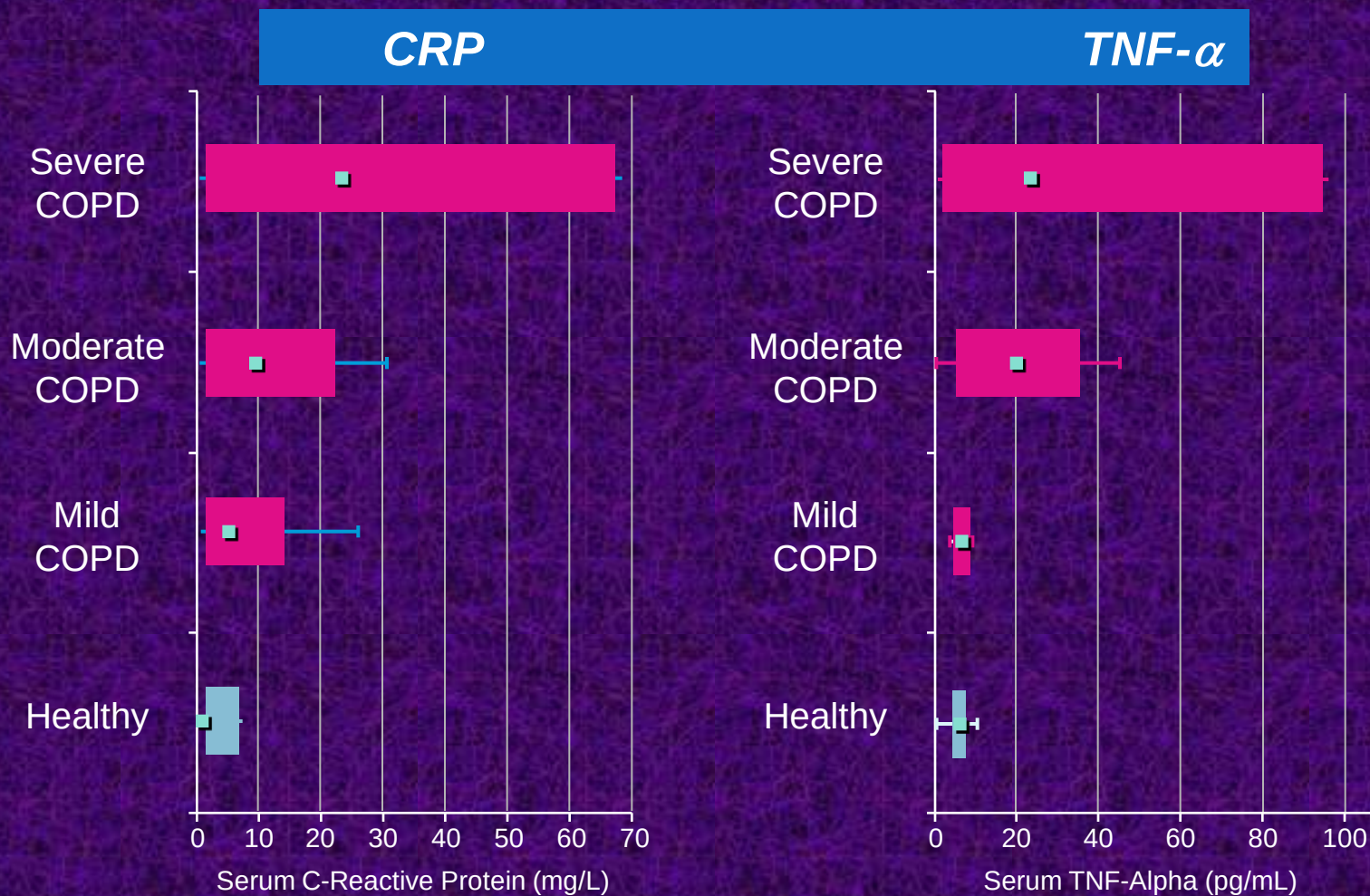
Системна инфламация при ХОББ: фибриногенът е повишен



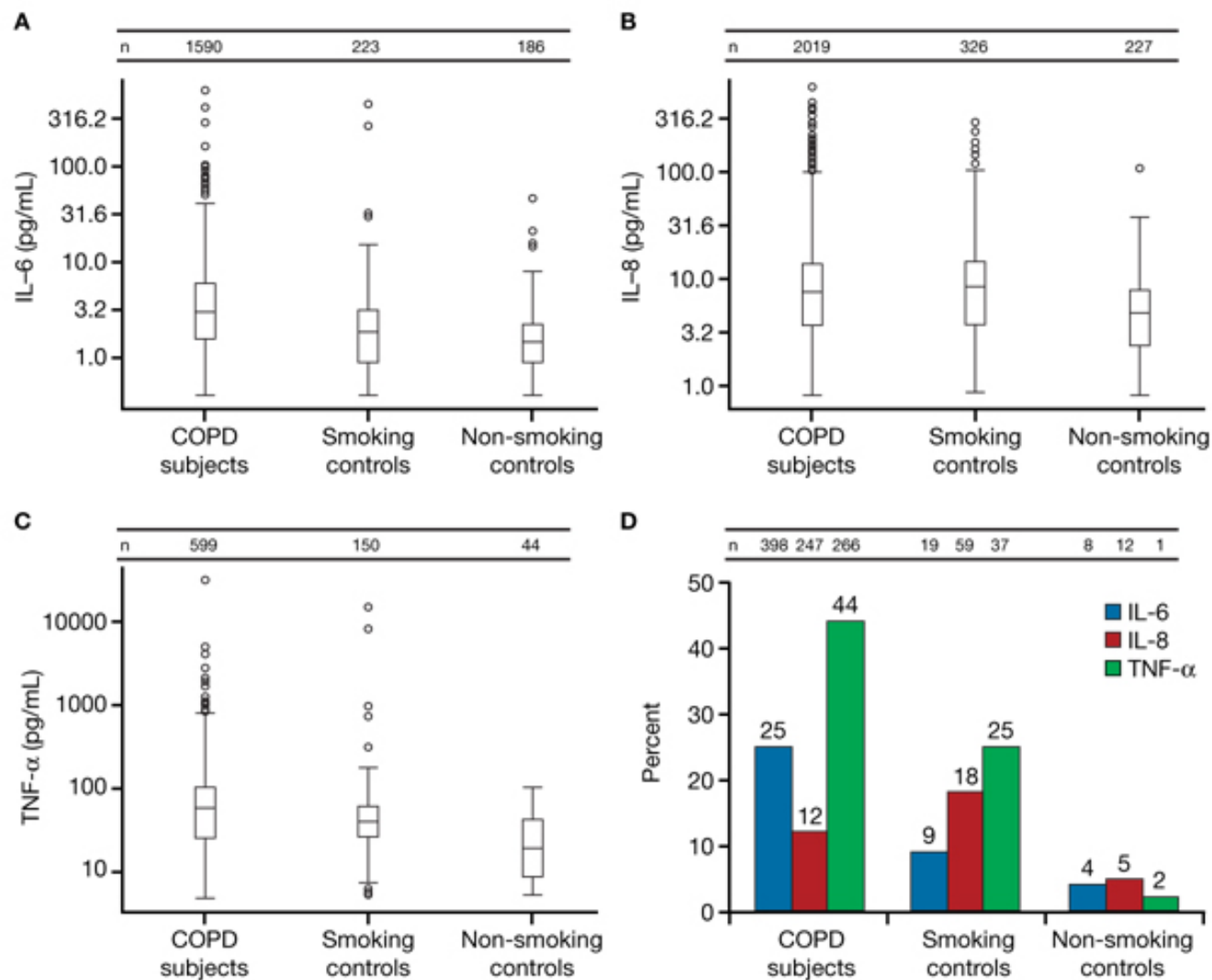
Системна инфламация при ХОББ: Повишен VEGF



Системната инфламация се изостря с нарастване тежестта на ХОББ



Системна инфламация и ХОББ



Source Eclipse data



Структура на коморбидността при ХОББ

Системни ефекти при ХОББ:

таргетни органи

Белодробни инфекции
Белодробен рак

Загуба на тегло
Мускулна слабост



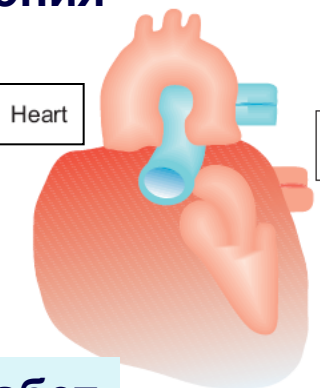
Остеопороза



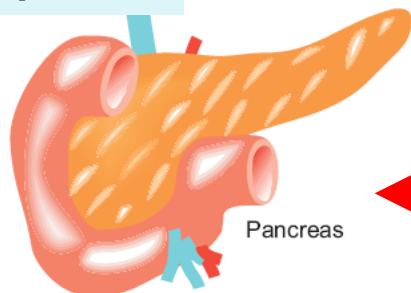
Депресия



Системна
инфламация
Оксидативен стрес



Диабет

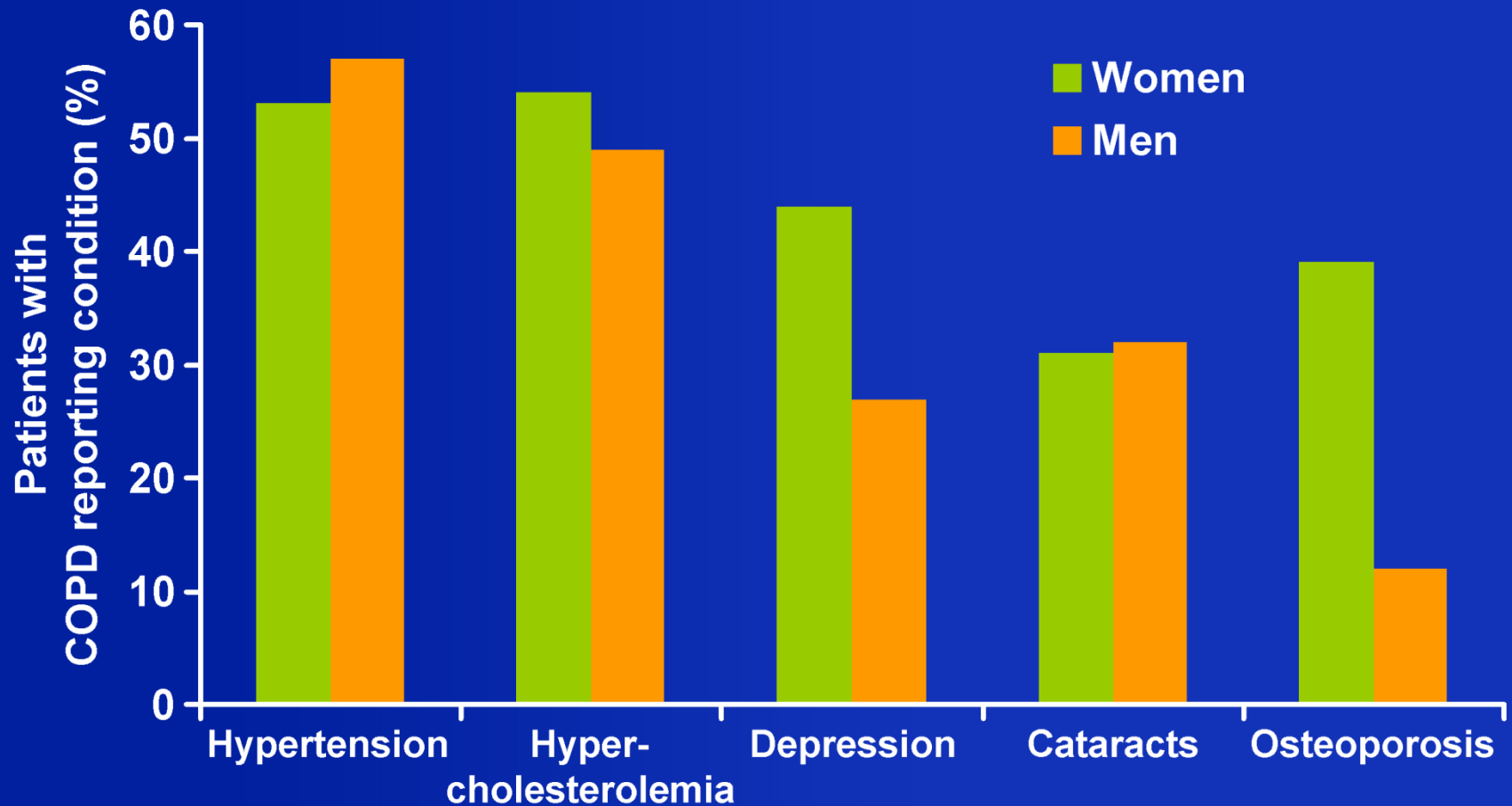


Метаболитен синдром



ИБС, СН
Хипертония

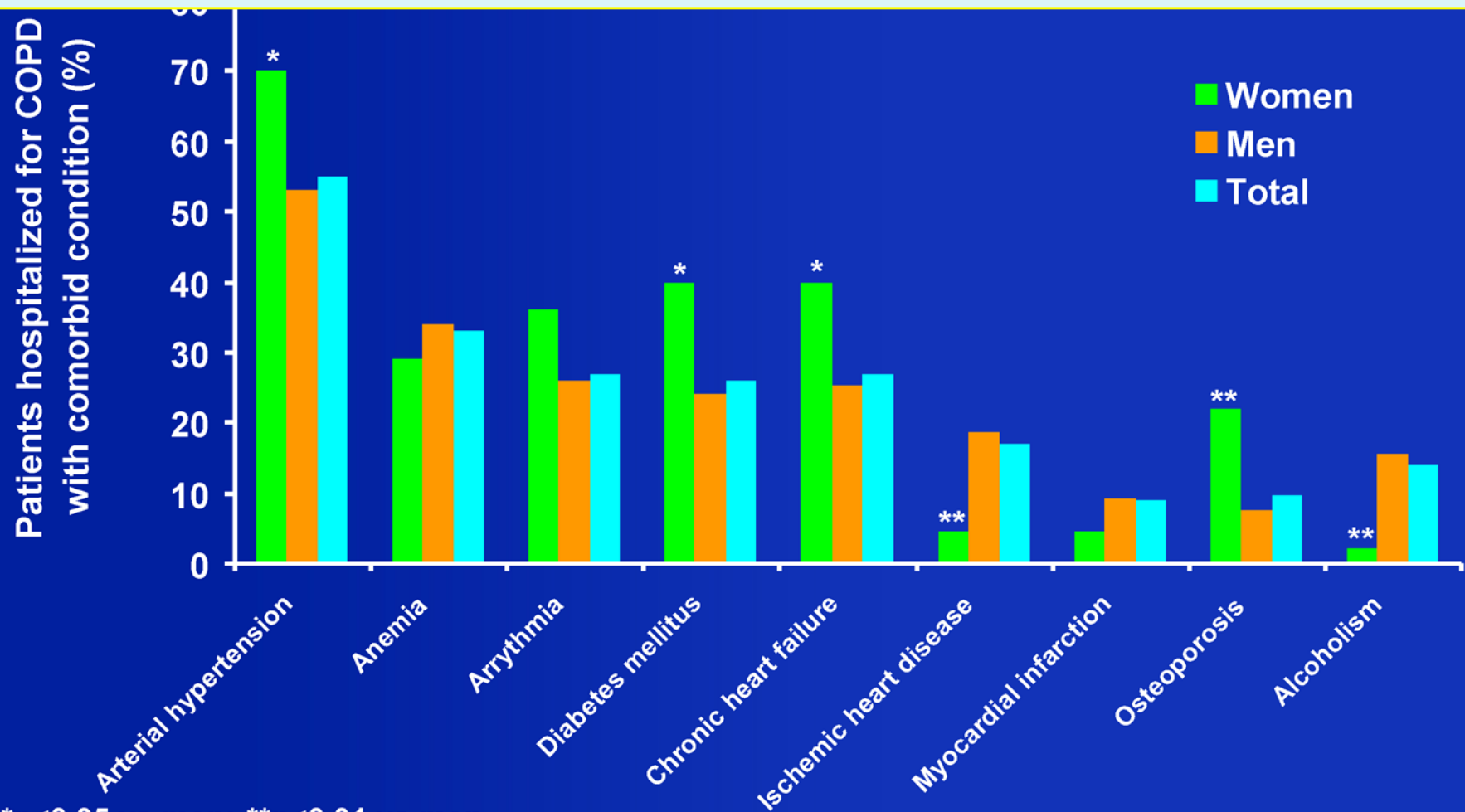
ХОББ се асоциира с висока честота на коморбидност



Data from telephone survey carried out among
1,003 US patients with COPD in 2006

Barr, et al. Am J Med 2009

Коморбидността е честа при хоспитализирани болни с екзацербации на ХОББ

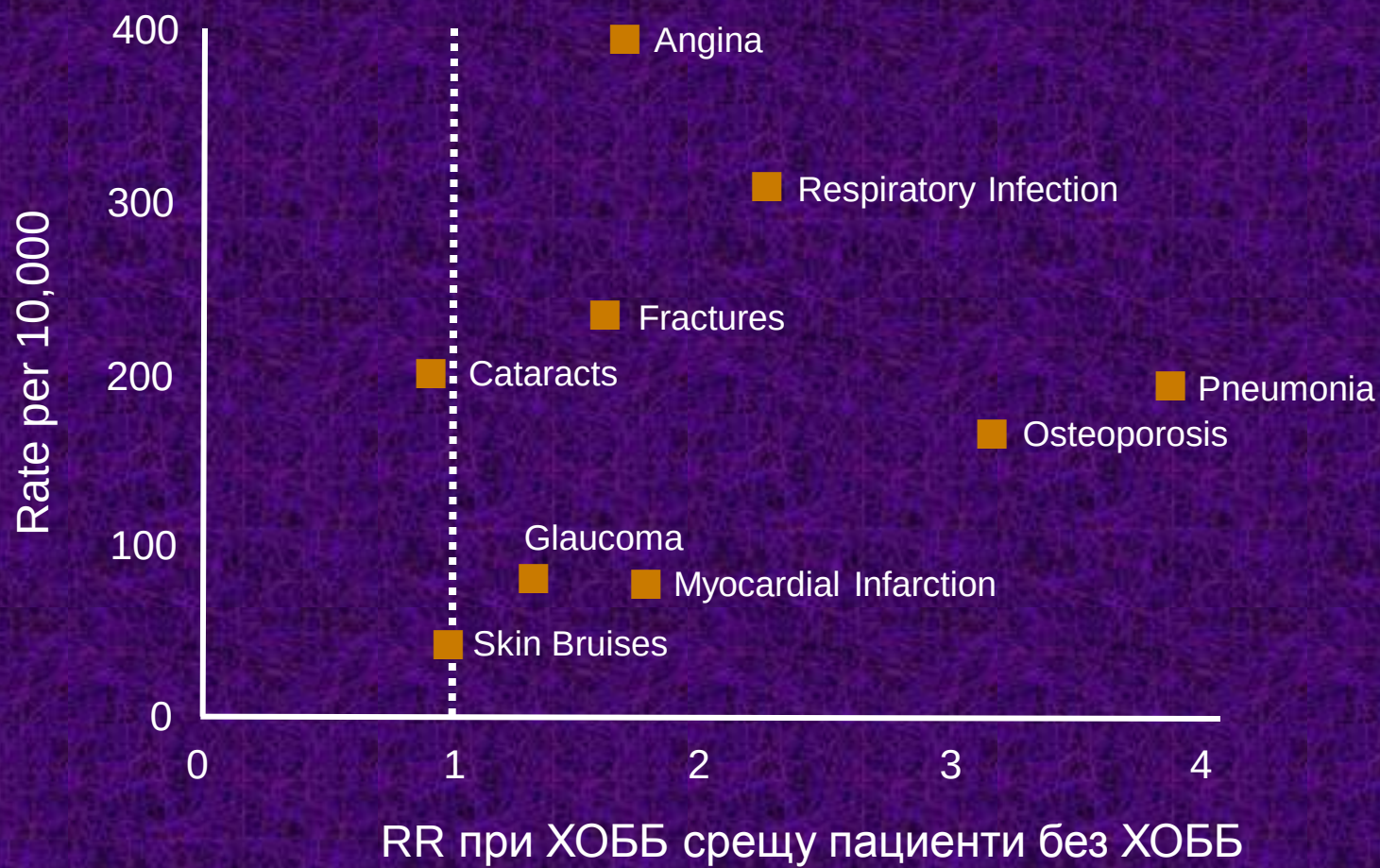


*p<0.05 vs men; **p<0.01 vs men

Data from cross-sectional study of 398 patients
(353 men, 45 women) hospitalized for a COPD exacerbation

Almagro, et al. Respir Med 2009 (epub)

ХОББ повишава риска от медицински събития



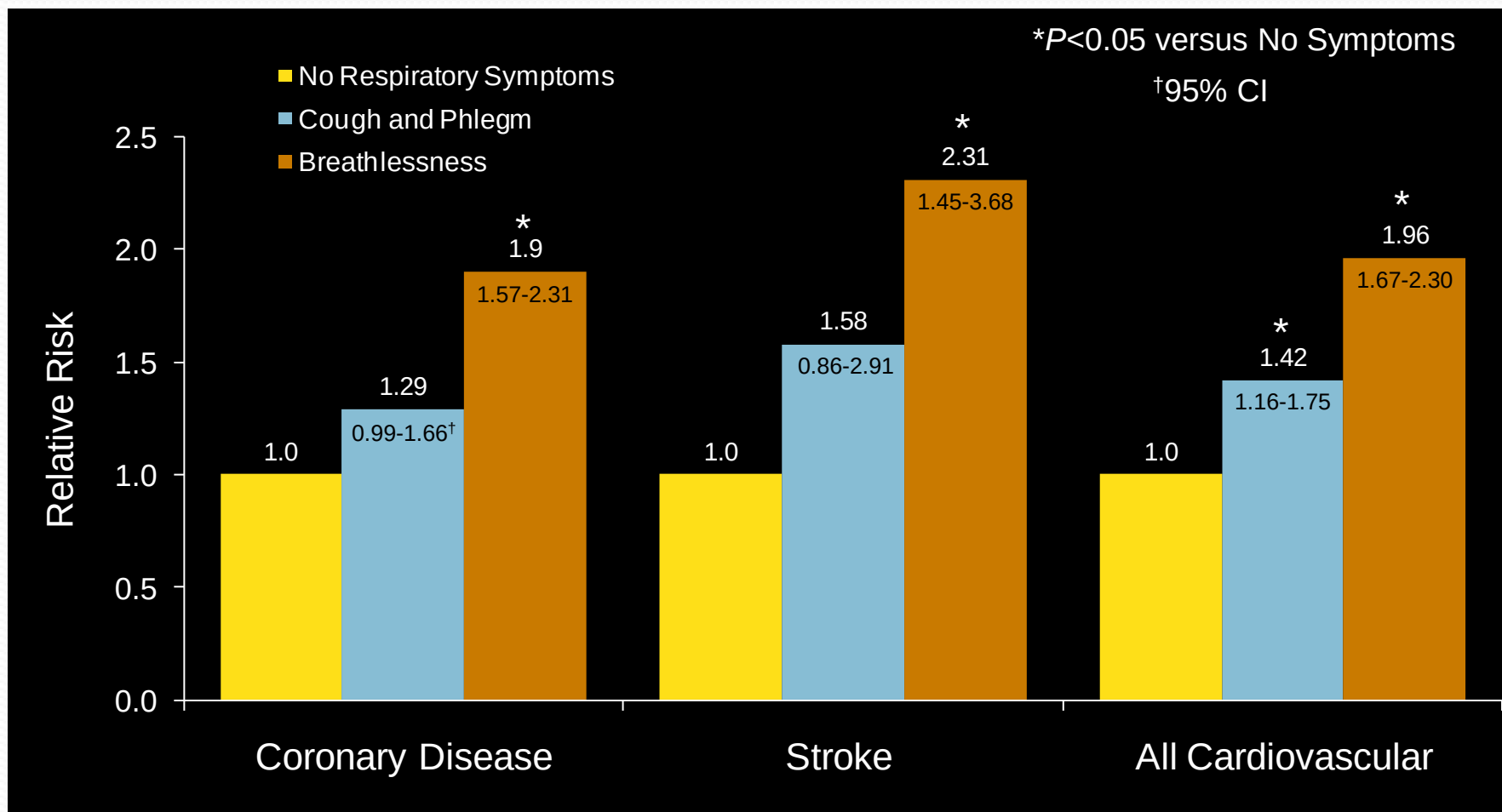
Кардиоваскулярни прояви, субклинична атеросклероза и ХОББ

Кардиоваскуларна смъртност при ХОББ

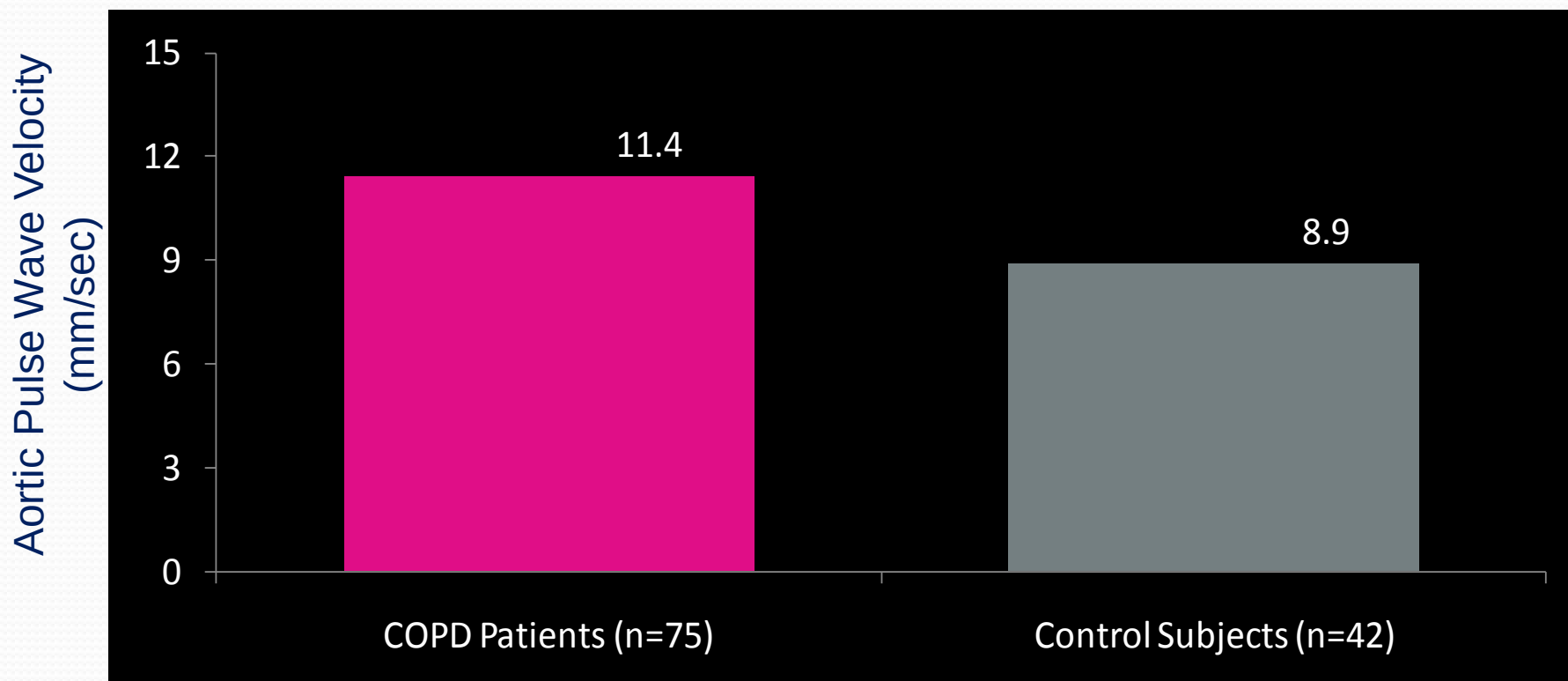
За всеки 10 % спад на ФЕО_1 при лека до умерена ХОББ:

- кардиоваскуларната смъртност се вдига с 28 %
- не-фаталните коронарни инциденти нарастват с 20 %

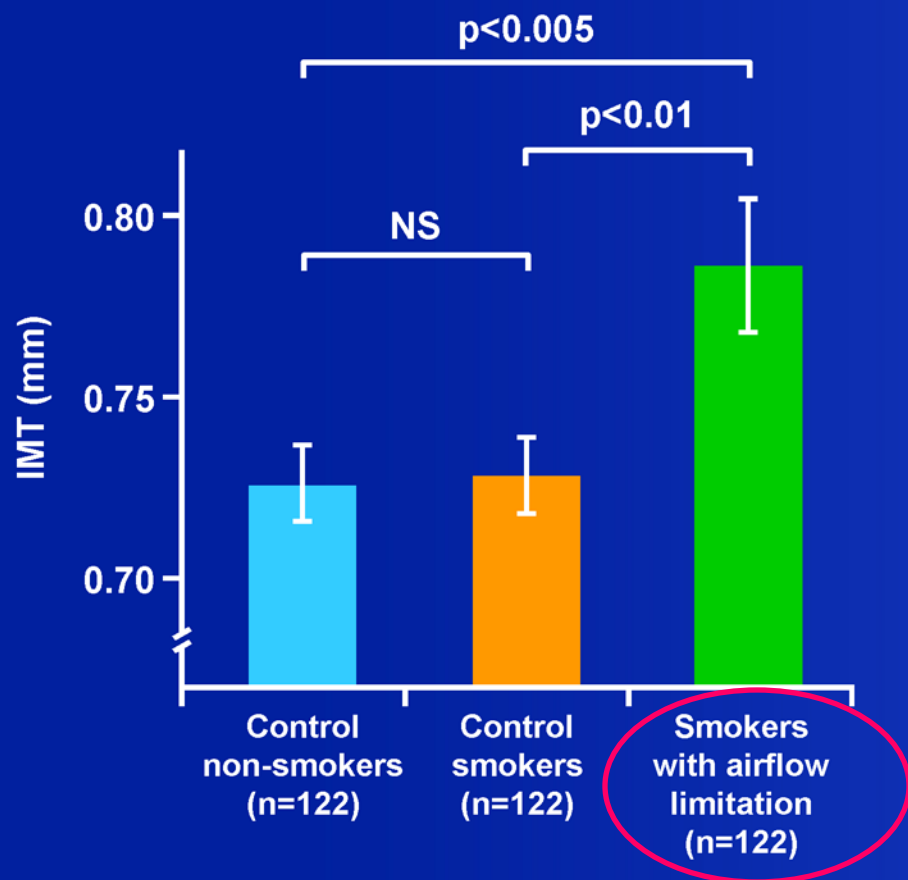
Респираторни симптоми и кардиоваскуларна смъртност



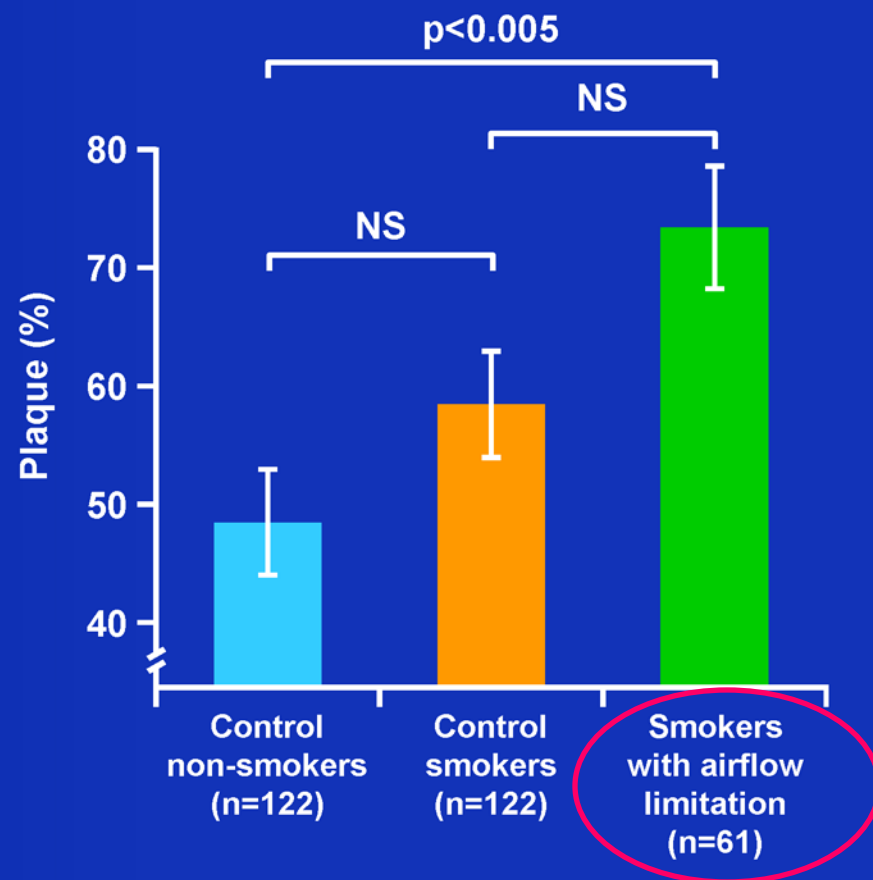
Загуба на артериална еластичност при пациенти с ХОББ



Дебелината на каротидната интима (IMT) и каротидни плаки са сигнификантно превалиращи при пушачи с обструкция (субклинична атеросклероза)



Mean carotid IMT values are increased in smokers with airflow limitation compared with control never-smokers ($p<0.005$) and control smokers ($p<0.01$)
Error bars indicate 95% CI

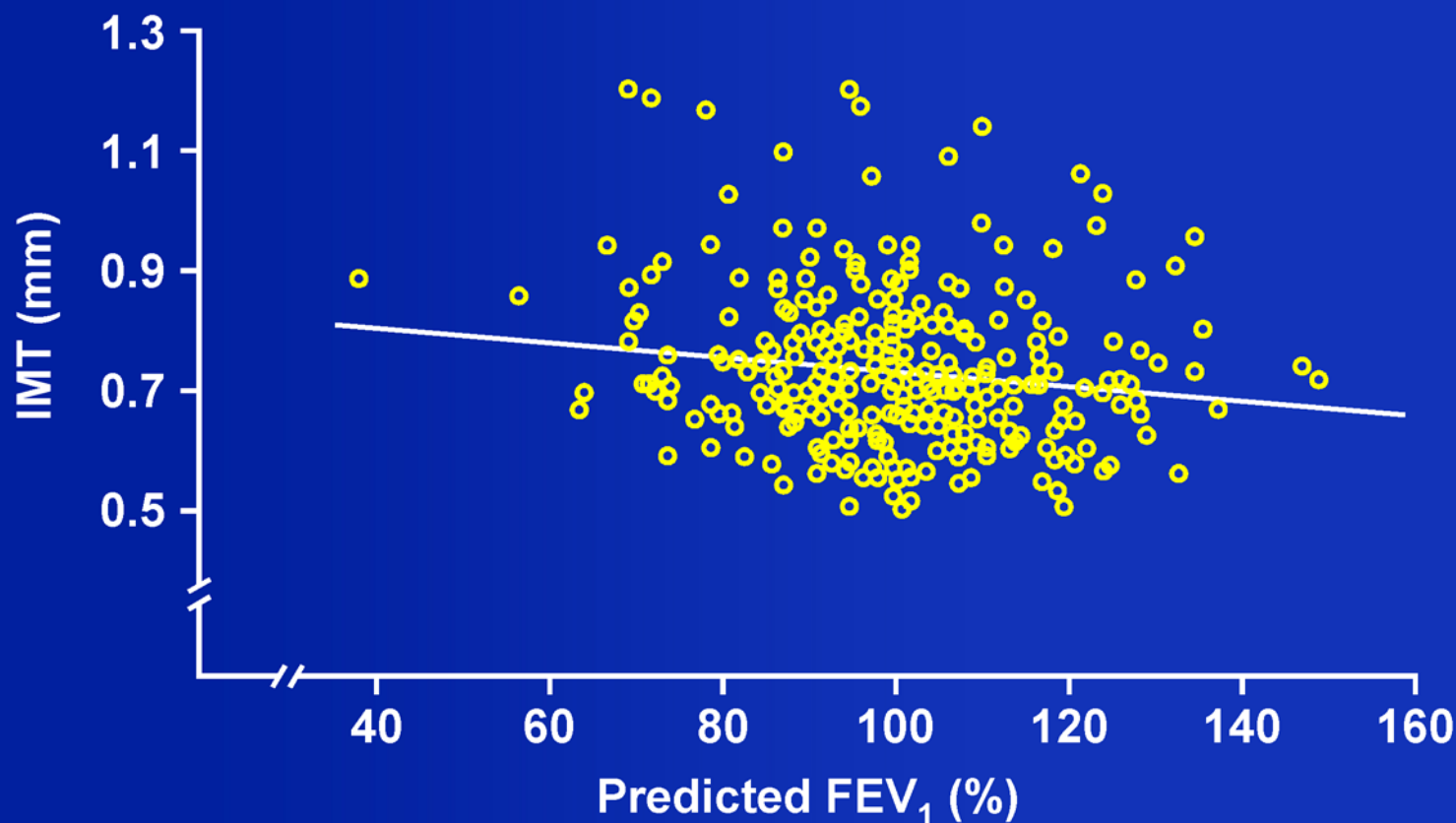


Percentage of carotid plaque is increased in smokers with airflow limitation compared with control never-smokers ($p<0.005$). Error bars indicate 95% CI

NS = not significant

Iwamoto, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009

Дебелината на каротидната интима (ІМТ) се асоциира с обструкция (субклинична атеросклероза)



Correlation between percent predicted
FEV₁ and IMT ($r=-1.32$, $p<0.05$)

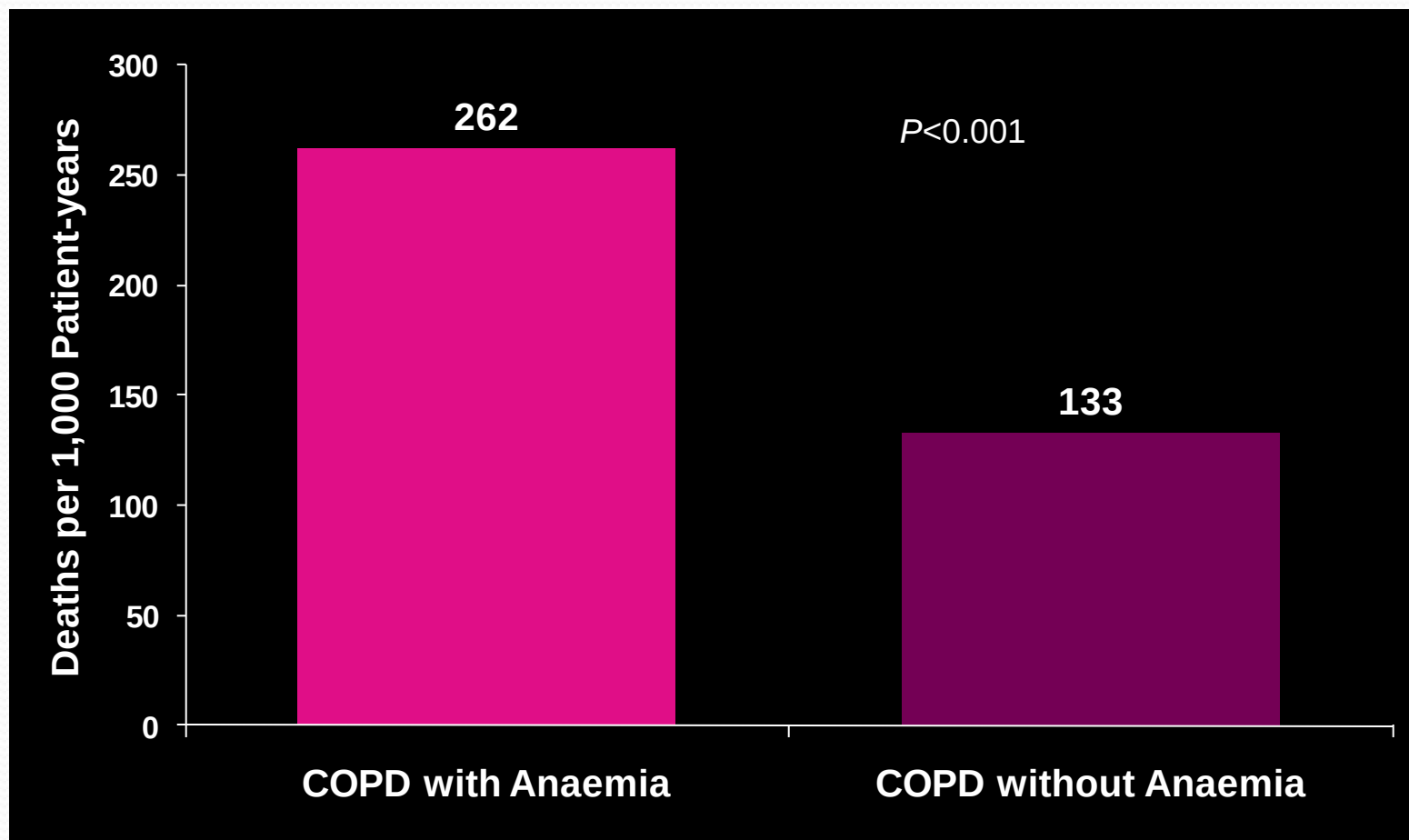
Iwamoto, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009

Анемия и ХОББ

ХОББ и анемия

- При **15-30%** от пациентите има нормоцитна, нормохромна **анемия**, дължаща се най-вероятно на еритропоетинова резистентност (повишени нива на еритропоетин при тези пациенти), поради което лечение с еритропоетин е нелогично. По-добър ефект има хемотрансфузията.
- Предимно при тежка и много тежка форма на ХОББ.
- Терапията с желязни препарати е **неуспешна**, защото Fe не се усвоява коректно и може да влоши оксидативния стрес.
- Еритроцитозата (полицитемията) е рядка – до **6%** от болните с ХОББ.

Анемия и смъртност при ХОББ



Страх, депрессия и КОГНИТИВНИ нарушения при ХОББ

56% от болните с ХОББ и астма имат прояви на страх и паника!

K.Kostov, A.Rasheva. ERS congress, Berlin, 2008

ХОББ

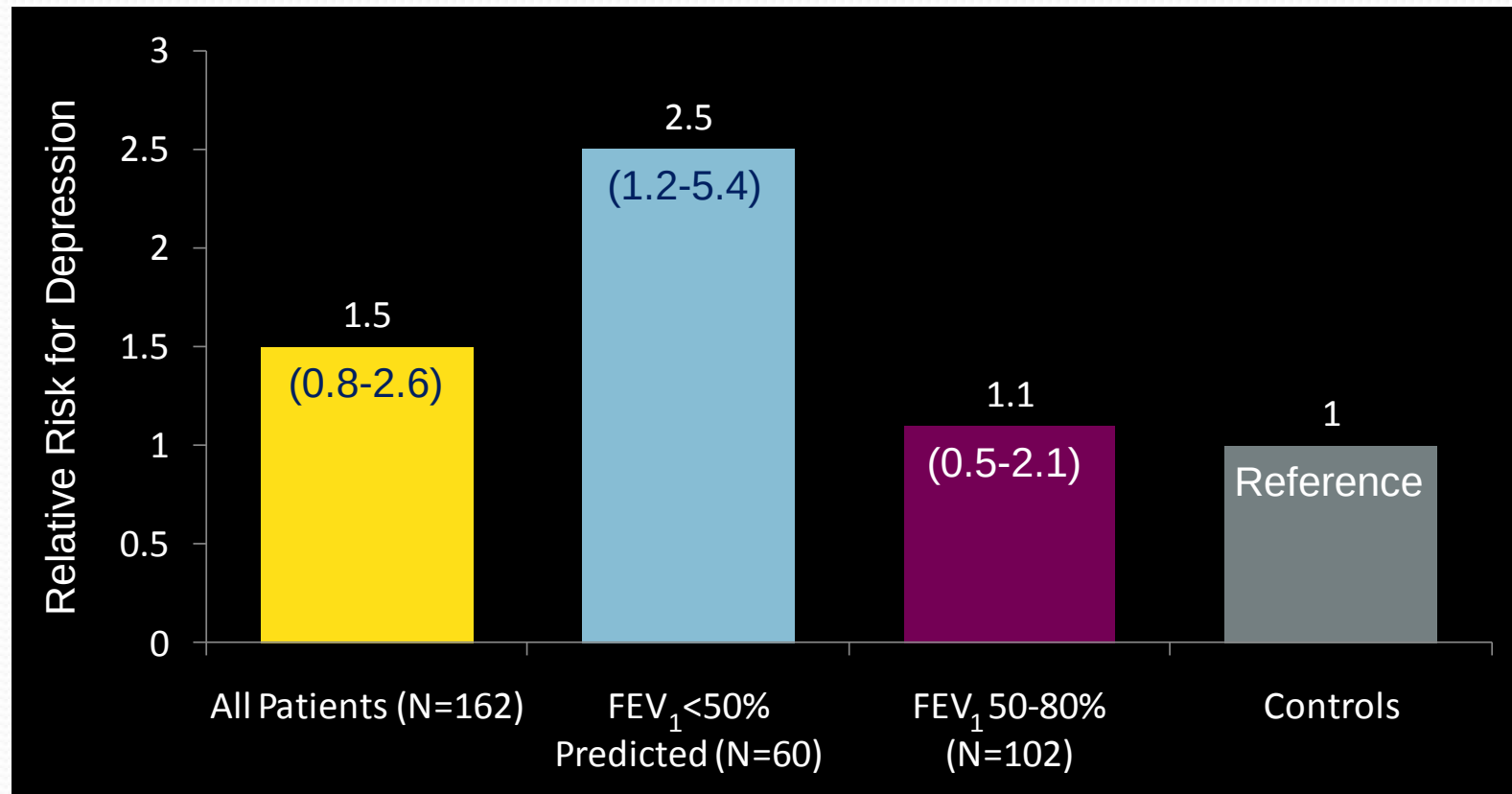
Страх и депресия :

- При 10-80% от пациентите с ХОББ има клинично доловима депресия.
- По-чести при ХОББ в сравнение с други хронични болести.
- Много често недиагностицирани и нелекувани
- При клинично стабилна ХОББ, клинично значима (изискваща медикаментозно лечение) депресия има в 19-42% от пациентите.
- Липсва стандартизиран подход и протокол за диагноза на страховите и депресивните изживявания при ХОББ.
- Механизмите на възникване са неясни, но пушачите имат по-често прояви на страх и депресия.
- Реактивната депресия от спада на физическия капацитет е по-честа.
- Вероятно влиянието на възрастта, хипоксемията и пушенето върху мозъчните функции имат значение за възникването им.

Депресия може да бъде установена в 10%-30% от хоспитализираните с ХОББ, особено при възрастните.

J. Escarrabill. Eur Respir J, 2009; 34: 507-512

Риск от депресия при ХОББ



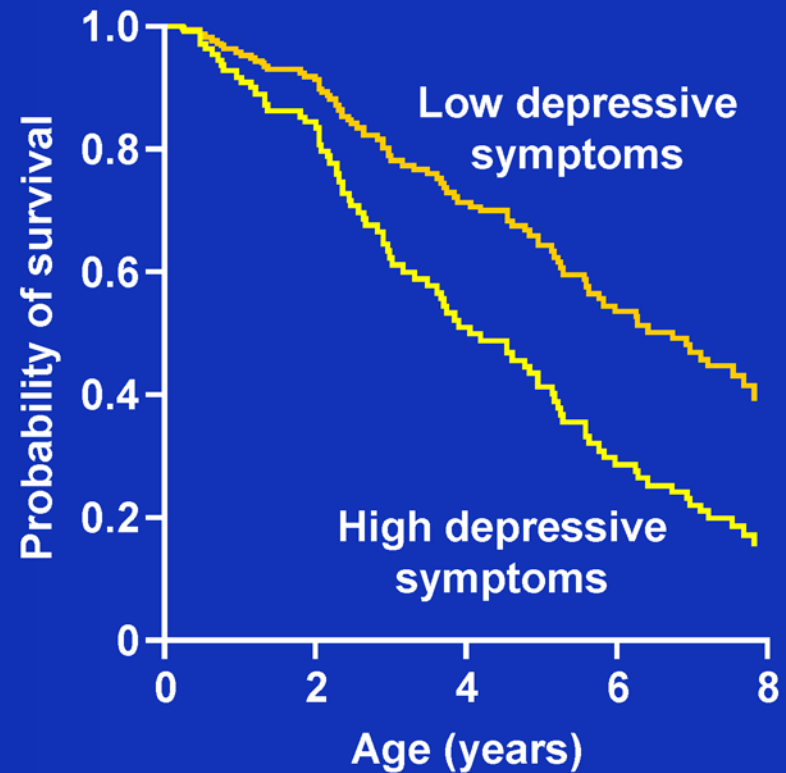
ХОББ и когнитивни нарушения

Нарушенията на когнитивната функция при ХОББ се отличават с:

- Леки нарушения при липса на хипоксемия
- По-изразени нарушения при хипоксемия
- Повишена смъртност и инвалидизиране
- Малко са доказателствата за значим ефект на терапията на ХОББ върху когнитивните нарушения

Депресивните прояви при ХОББ повишават риска от фатален изход

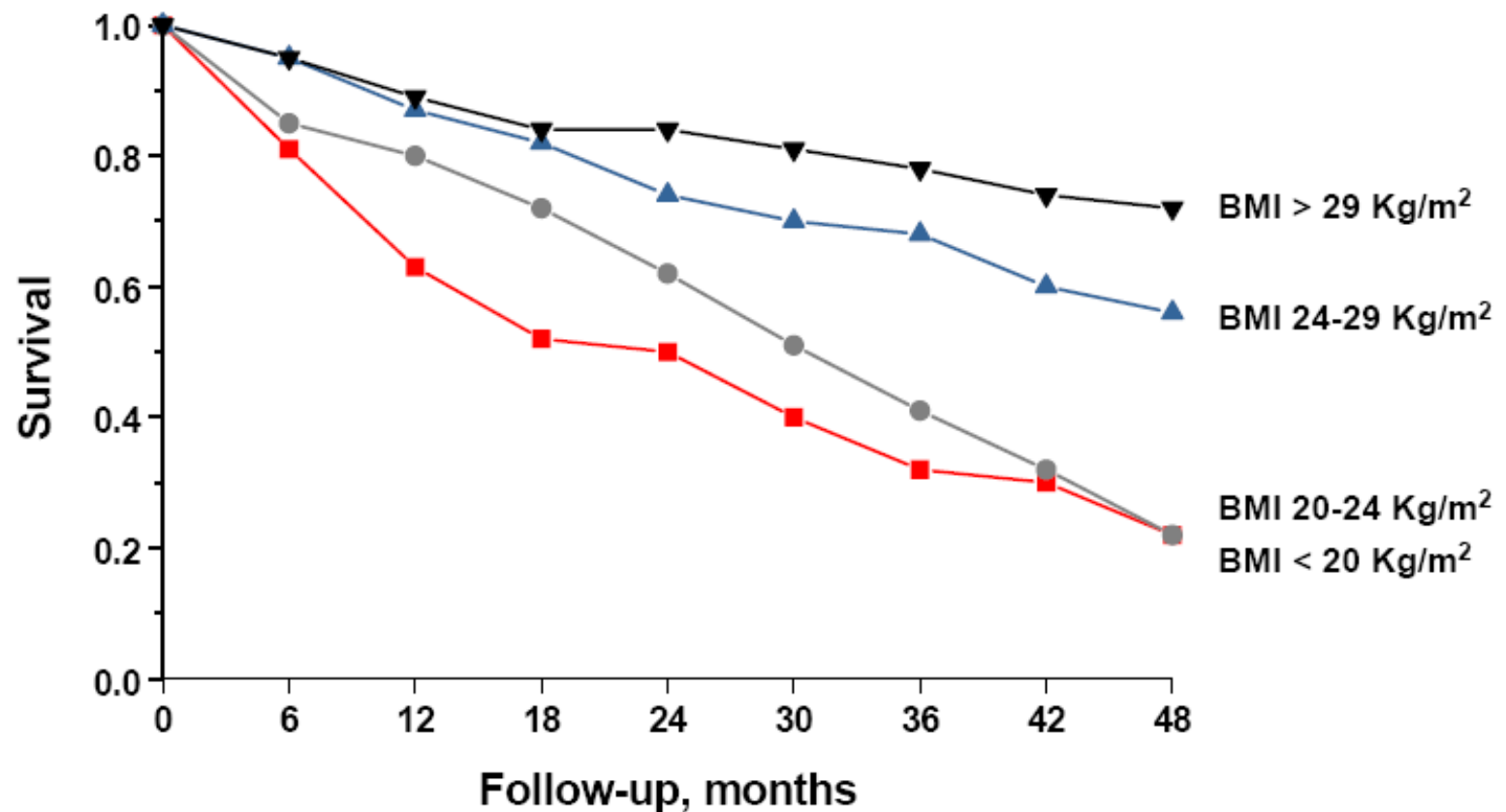
- 76 (63%) patients had died by the end of the study
- Median survival time for patients that died was 3 years
- High depressive symptoms nearly doubled the mortality risk compared with low symptoms (OR 1.93; 95% CI 1.12–3.33)
- Finding was independent of gender, age and peak workload



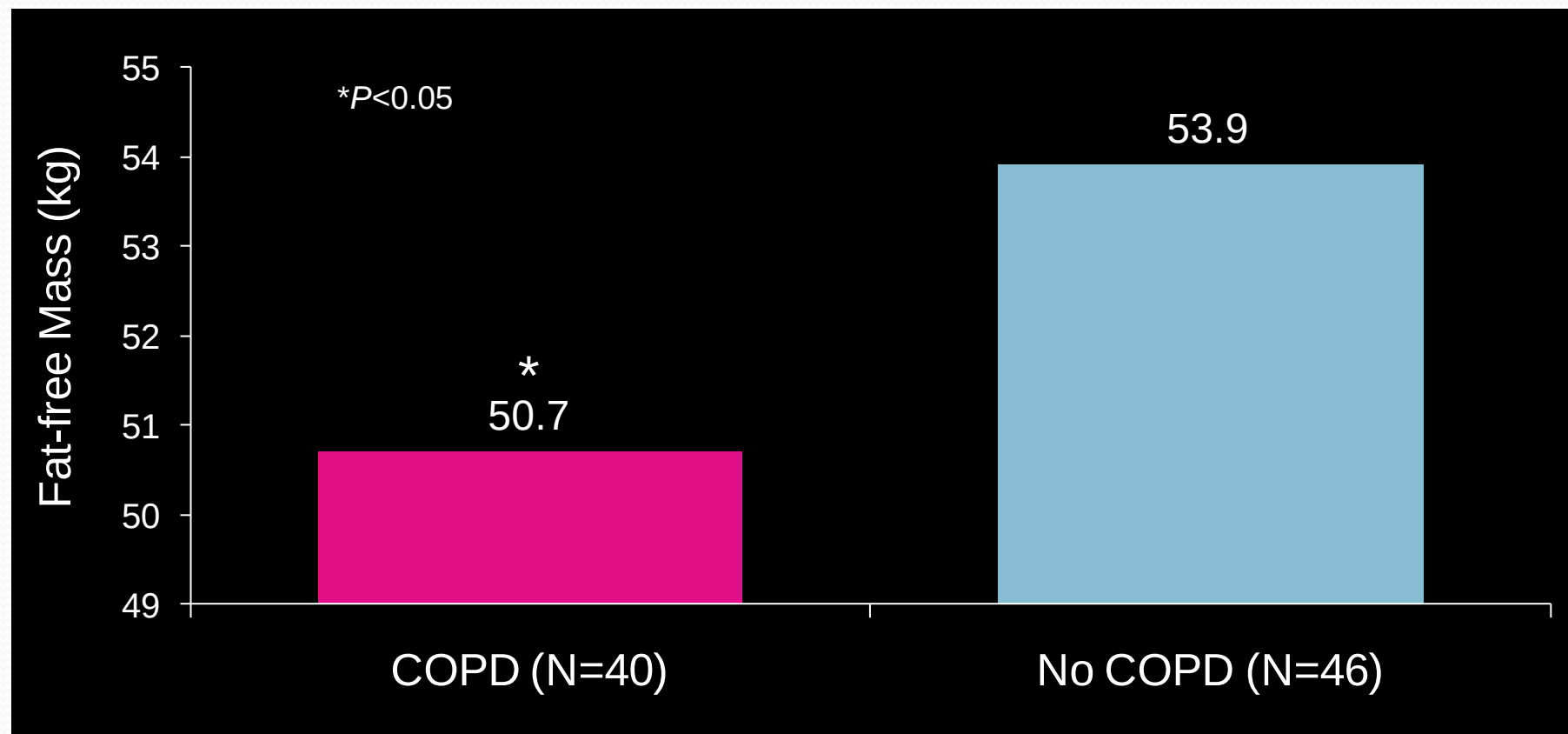
Kaplan-Meier curves for COPD patients with separate lines for high and low depressive symptoms (adjusted for the covariates sex, age and Wpeak)

Мускулатура, кожа,
телесна маса и ХОББ

Body weight & prognosis in COPD

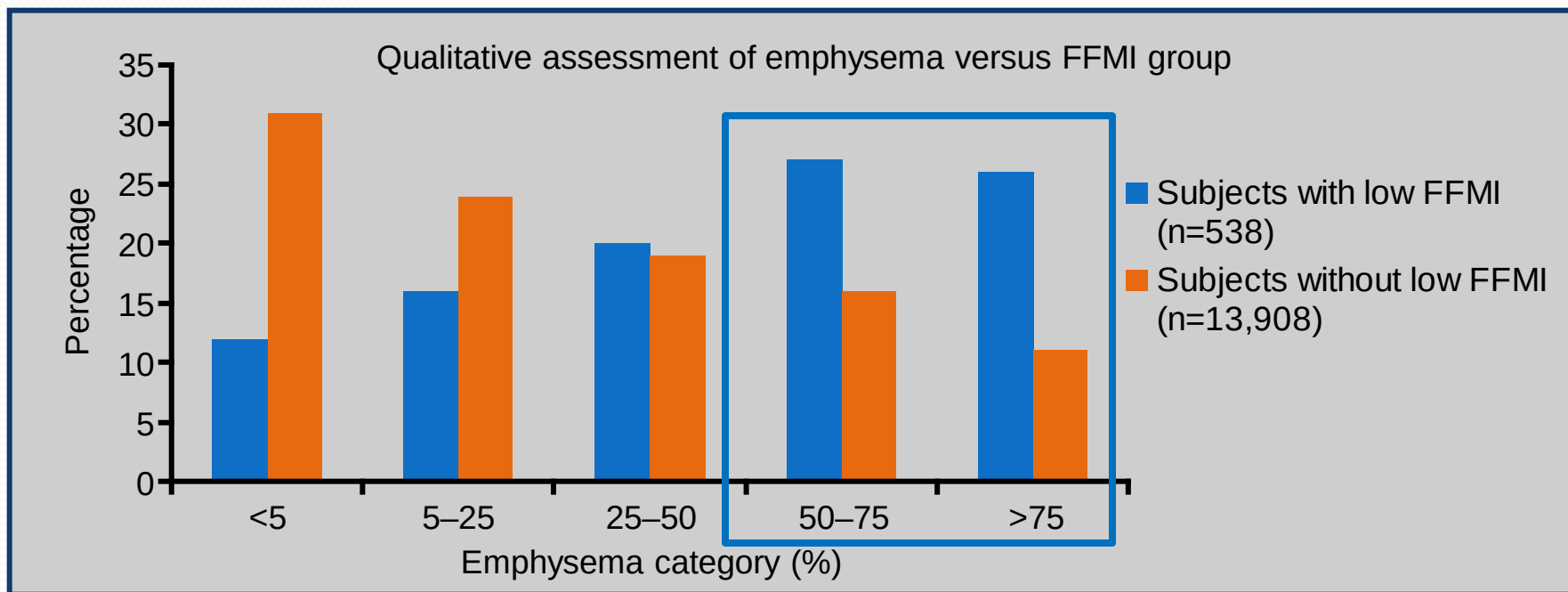


Fat-free Mass редуцирана при ХОББ



ХОББ пациенти с нисък FFMI имат по-изразен емфизем

- Fat free mass index (FFMI) assessed by bio-electrical impedance analysis
- Extent of emphysema assessed using CT imaging



- COPD patients with a low FFMI versus those without a low FFMI had more severe emphysema by quantitative CT ($p < 0.001$) and by qualitative assessment of CT ($p < 0.001$)

Апоптоза на скелетната мускулатура при ХОББ

Здрав



ХОББ

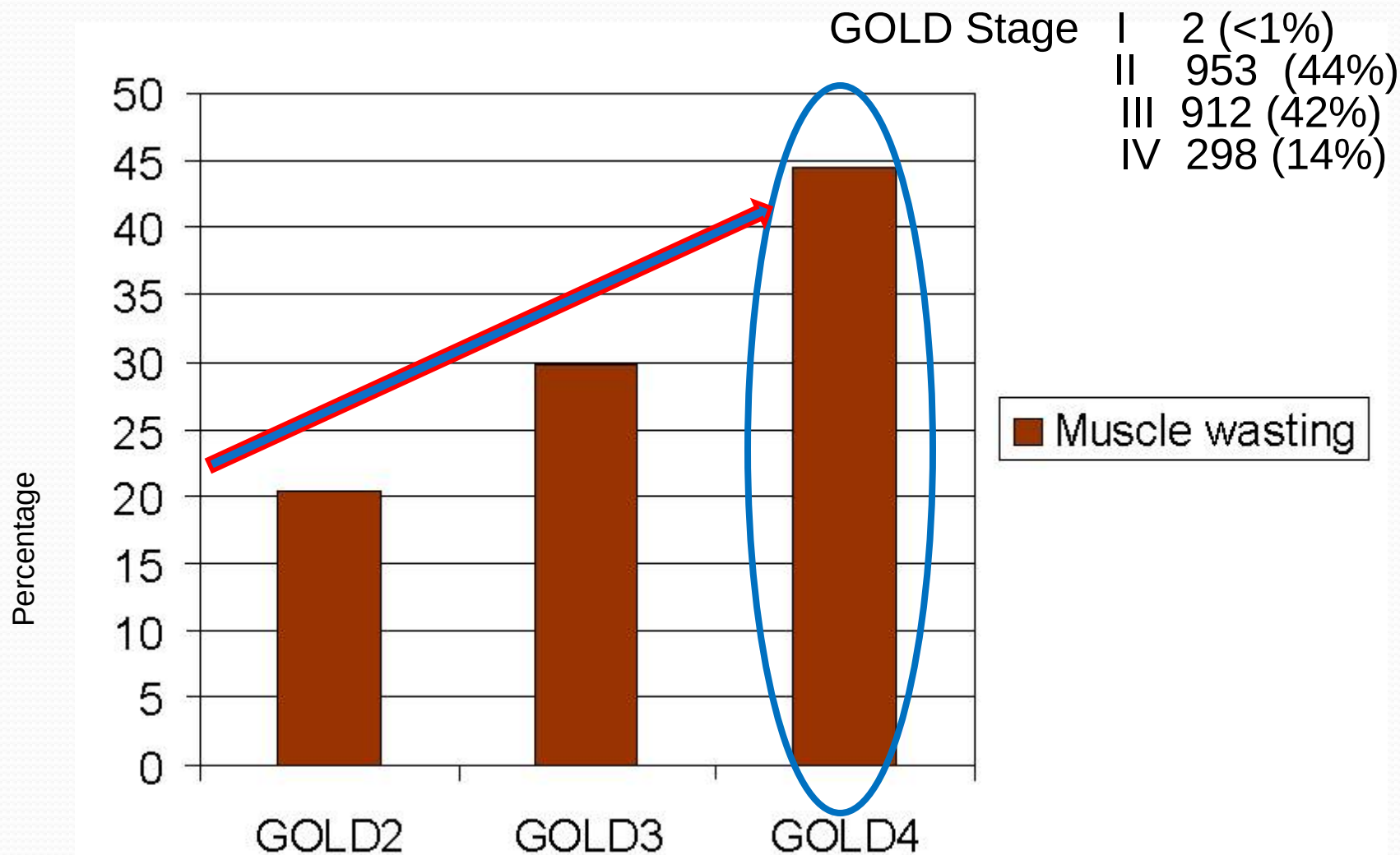


 Ядра на на апоптозни мускулни фибри

Загуба на мускулна маса при ХОББ

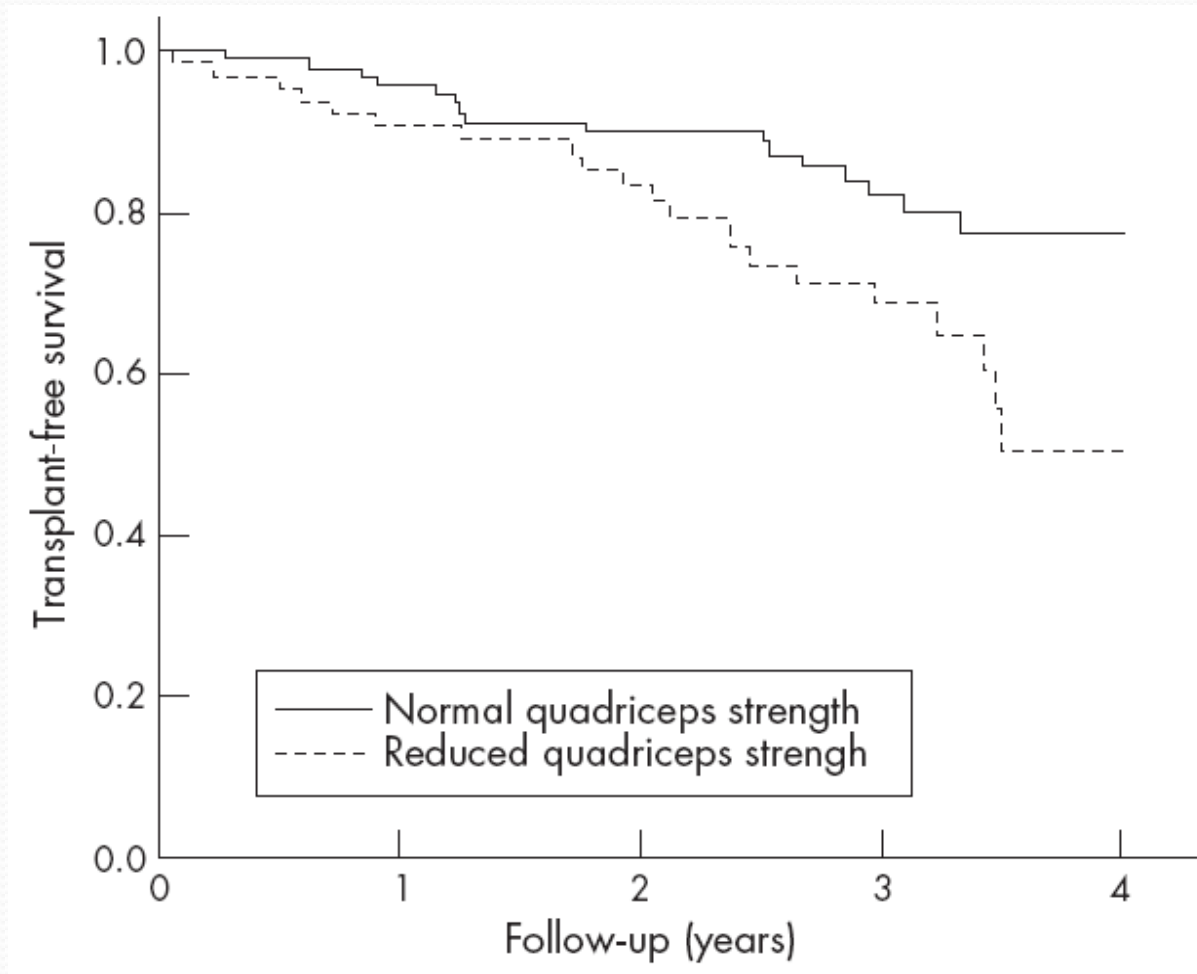
ECLIPSE

COPD Subjects 2165



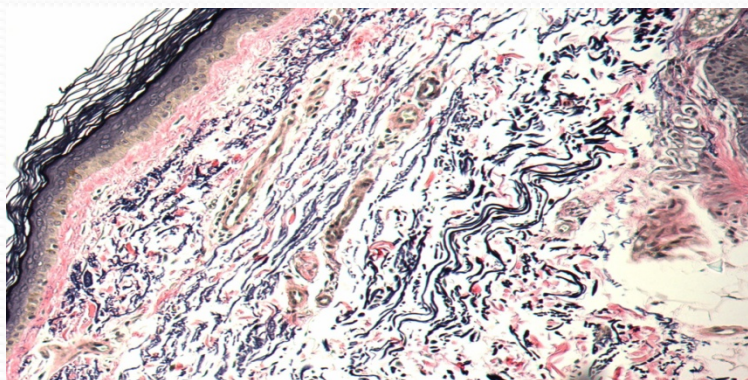
Source: Eclipse study

Силата на квадрицепсите прогнозира смъртността при пациенти с умерена и тежка ХОББ

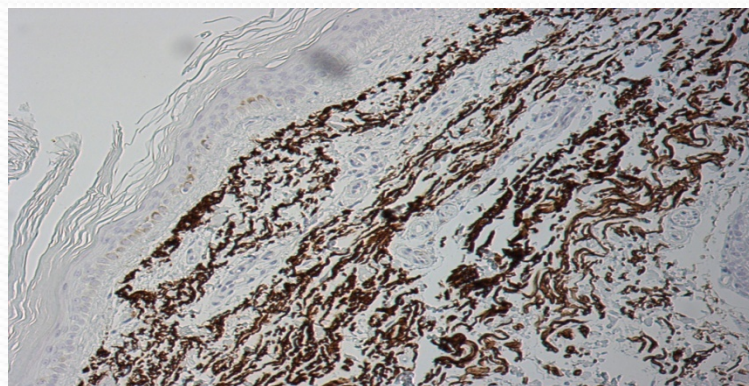


Swallow et al. Thorax 2007;62:115

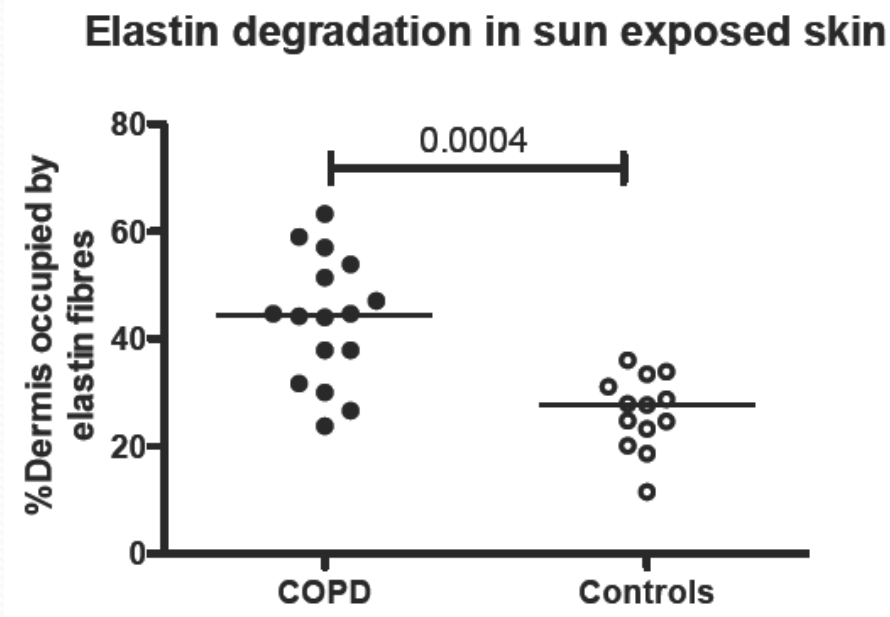
Повишена системна еластолиза на кожата при пациенти с ХОББ - сравнена с контроли



EVG оцветяване



Имунохистохимия Elastin - антитела



Затлъстяване и ХОББ

en.wikipedia.org/wiki/Obesity



Рисунка от 1680 г. на *Juan Carreno de Miranda*, изобразяваща момиче със затлъстяване и вероятен синдром на *Prader-Willi*.

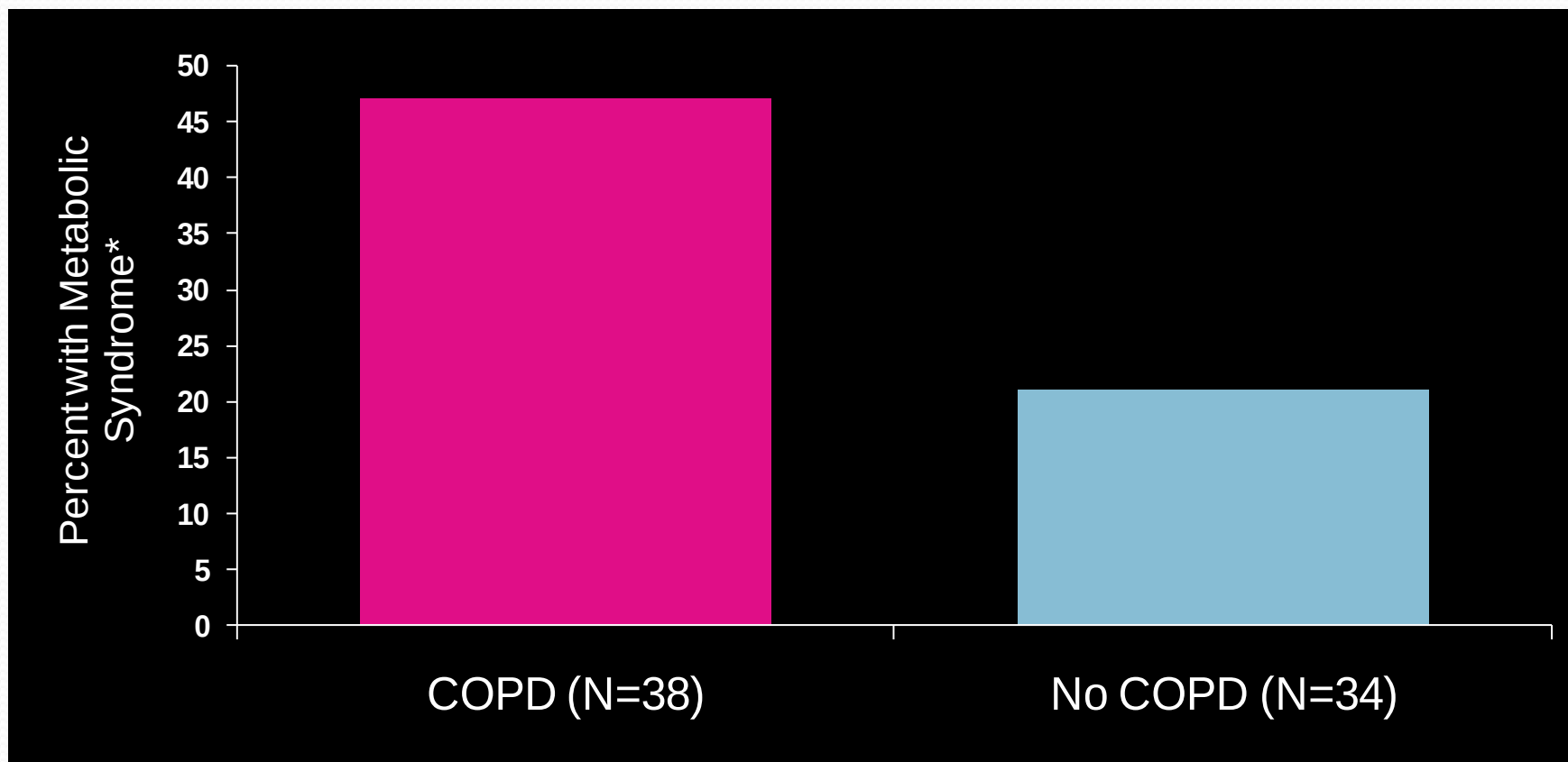
ХОББ: OSA, затлъстяване, хиповентиляция

- Всички пациенти с тежка и много тежка форма на ХОББ трябва да се изследват за OSA или хиповентиляционни нарушения (свръхтегло!)¹.
- *Около 20% от болните с OSA имат ХОББ и 10% от болните с ХОББ имат OSA*².
- Няма смисъл да се търси нощна десатурация при пациенти с ХОББ, които имат дневно $PO_2 > 60$ mm Hg¹.

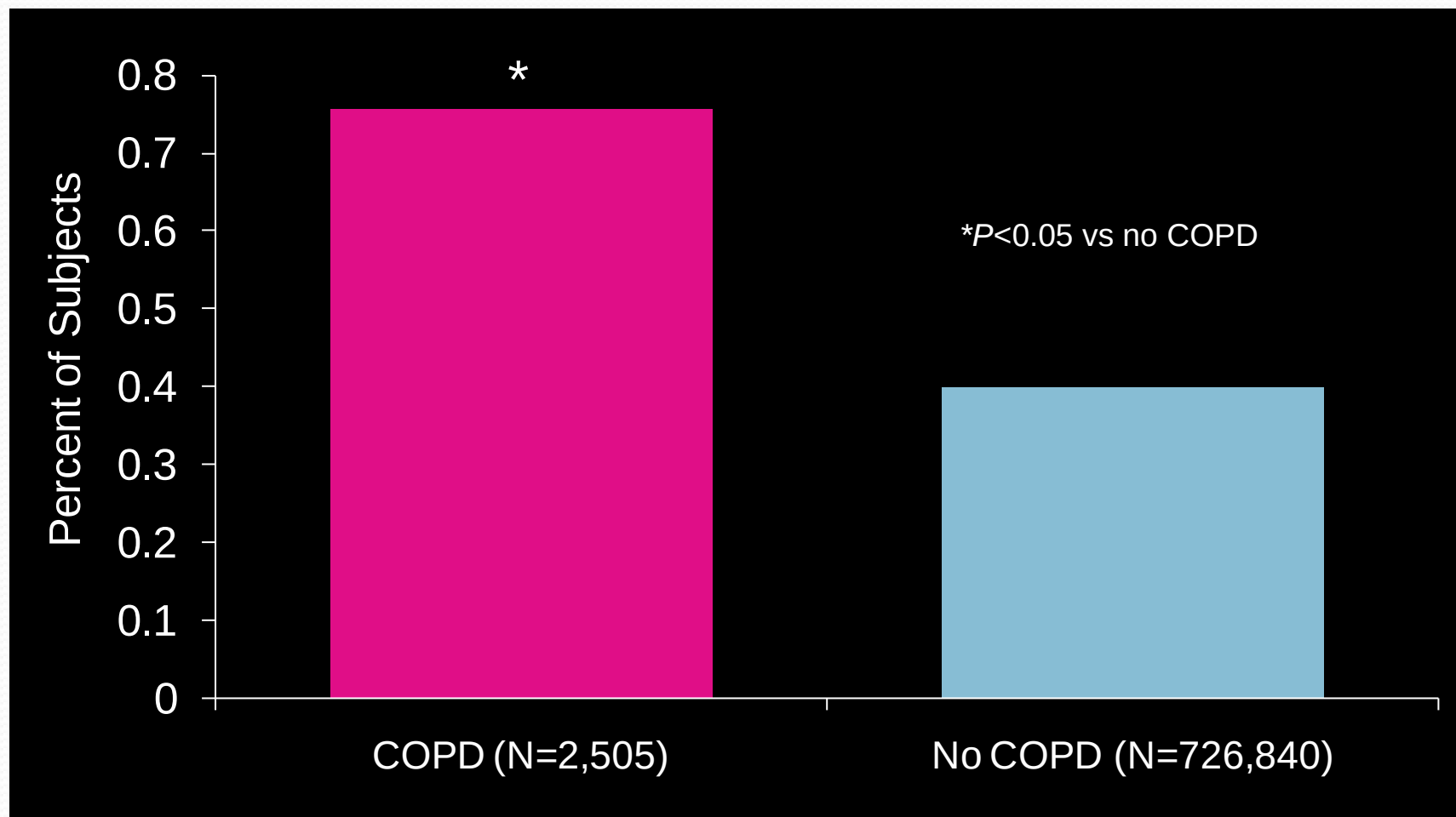
1. E.M. Clini and N. Ambrosino. *ERJ*, 2008; 32: 218-228

2. P.J. Barnes and B.R. Celli. *Systemic inflammation and comorbidities of COPD. Eur Respir J*, 2009; 33: 1165-85

Метаболитният синдром е по-чест при ХОББ



Диабетът е по-чест при ХОББ

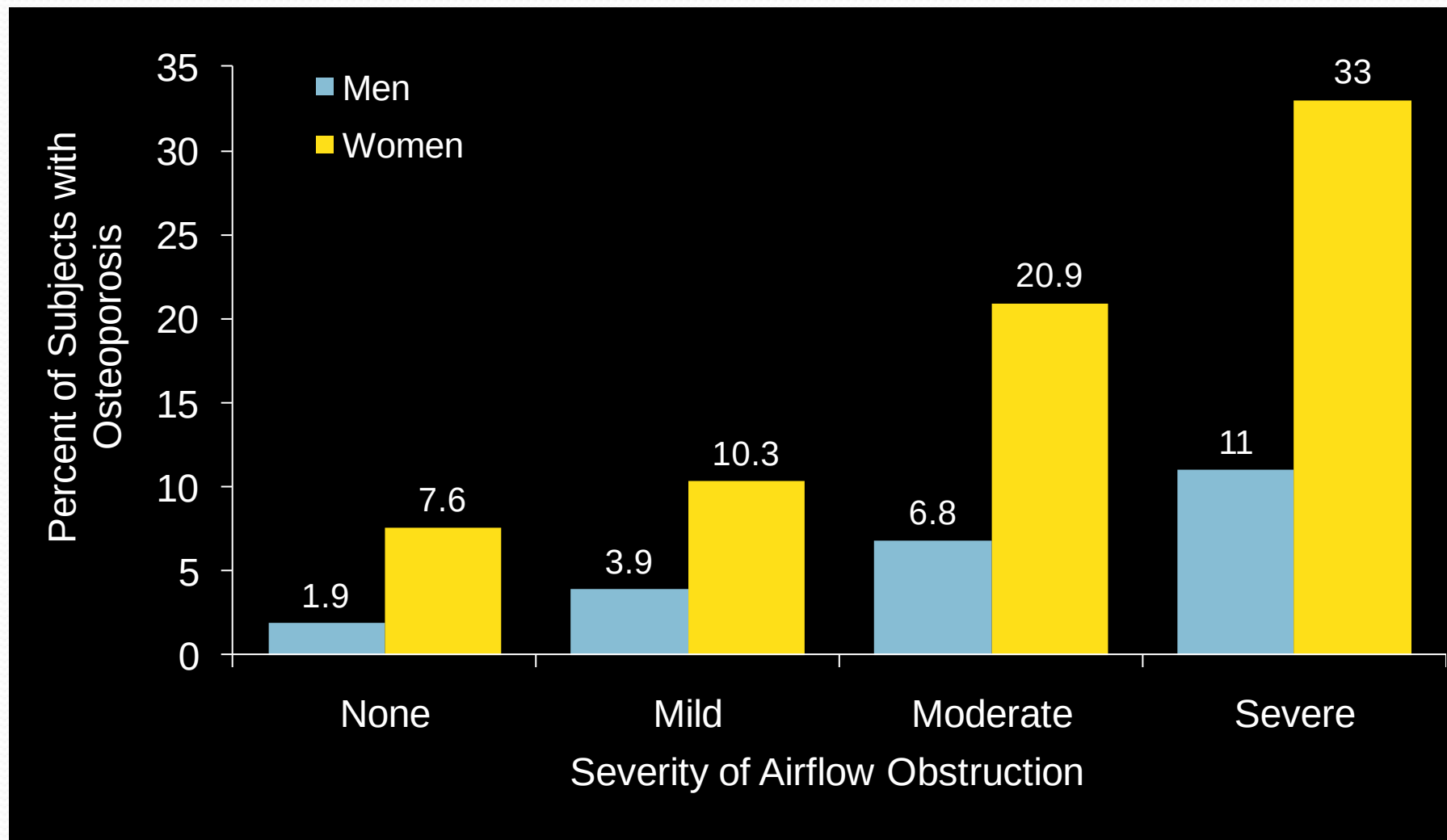


Остеопороза и ХОББ

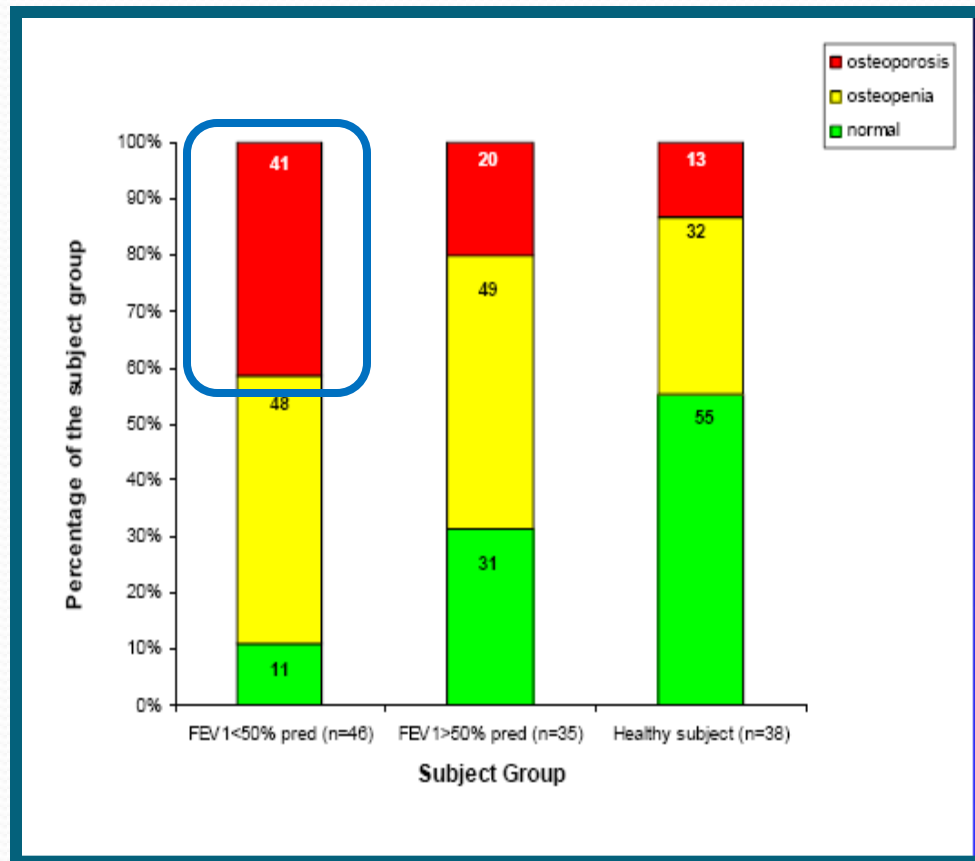
ХОББ и остеопороза

- Около 35% процента от пациентите с ХОББ имат остеопороза.
- Рискът от остеопороза е по-висок при пациентите с лоша белодробна функция.
- Пациентите с $FEV_1 < 50\%$ имат по-висок риск.
- Пациентите с ХОББ имат два-пет пъти по-висок риск за остеопороза, сравнено с другите хора на същата възраст и пол.
- Фрактурата на таза увеличава сигнификантно риска от смърт в следващите 12 месеца.

Обструкция и остеопороза при ХОББ



Остеопороза и ХОББ



Bolton et al AJRCCM 2004

ХОББ и остеопороза

- Диагнозата се поставя с dexa scan или КТ на костната система.
- Стойности при **dexa scan score** ≤ -1 насочват към **остеопения**.
- Стойности при **dexa scan score** ≤ -2.5 насочват към **остеопороза**.

ХОББ и остеопороза

Големи рискови фактори:

- Използвани са орални, i.m. Или i.v. КС за повече от три месеца, която и да е година.
- Предишна бедрена или спинална фрактура.

Малки рискови фактори

- BMI < 21
- Настоящ пушач
- Пие > три питиета/ден
- > 65 год. възраст
- Родител с бедрена фрактура
- В менопауза
- Ребрена фрактура
- Физически неактивен
- $FEV_{0.1} \leq 50\%$

Остеопороза и ХОББ – съвременно състояние

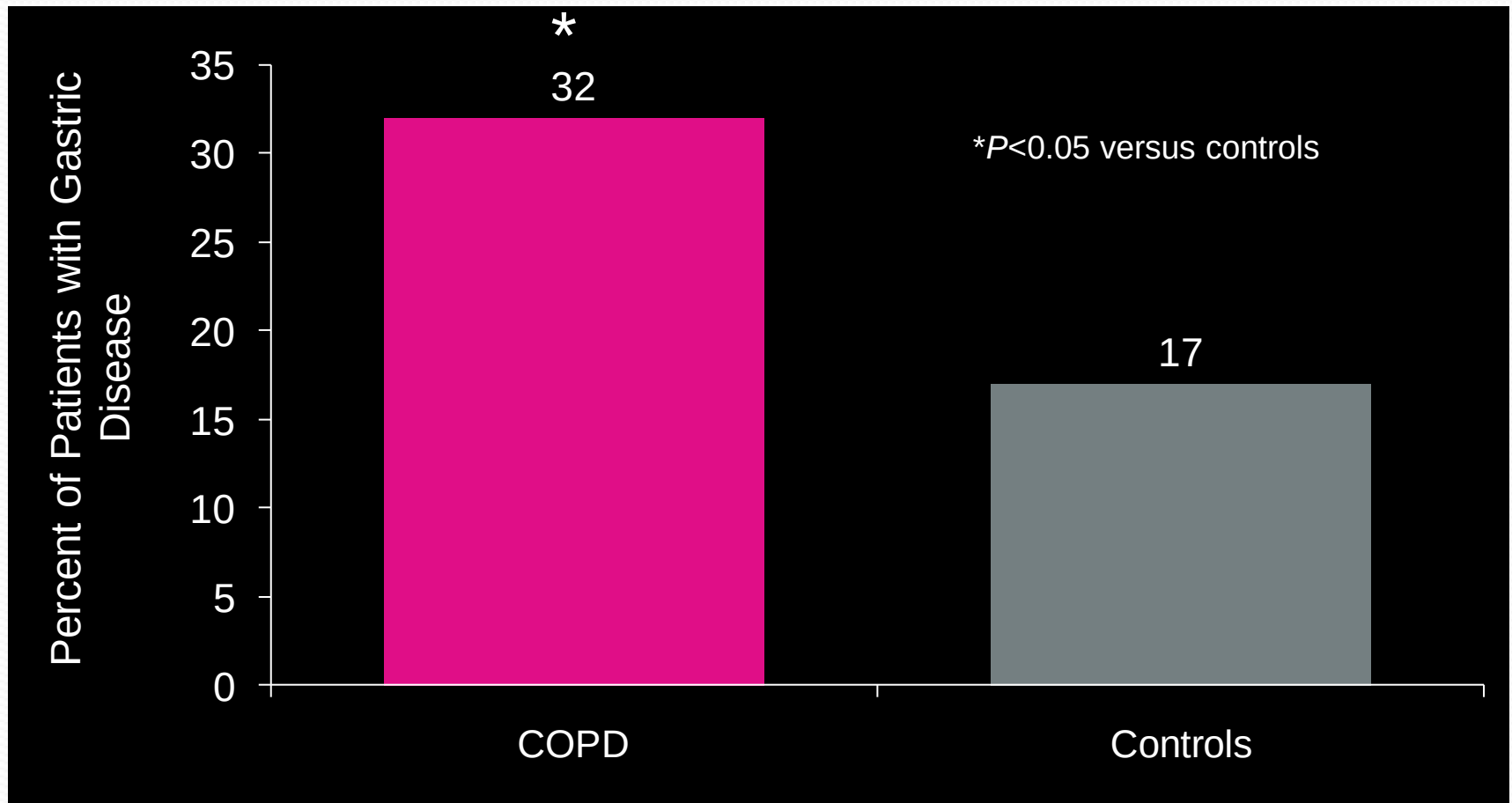
На база на досегашните данни е разумно пулмолозите да бъдат посъветвани да скринингират за остеопороза всички пациенти с ХОББ и с нисък BMI ($< 21 \text{ kg.m}^{-2}$).

Graat- Verboom et al ERJ 2009; 34: 209–218

Гастроинтестинални нарушения и ХОББ



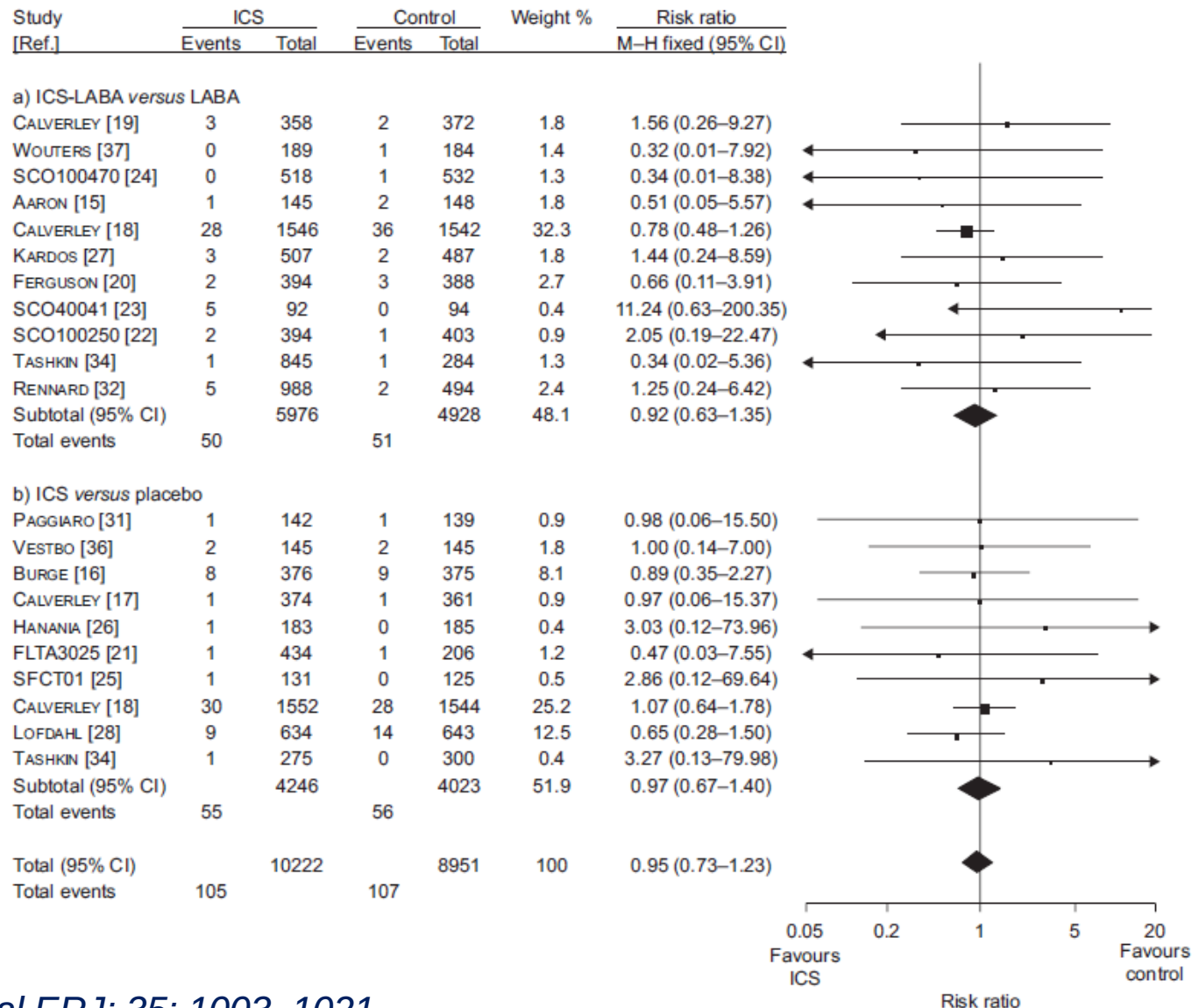
Повишена честота на езофагит,гастрит или стомашна язва при ХОББ



Системни прояви при
ХОББ.

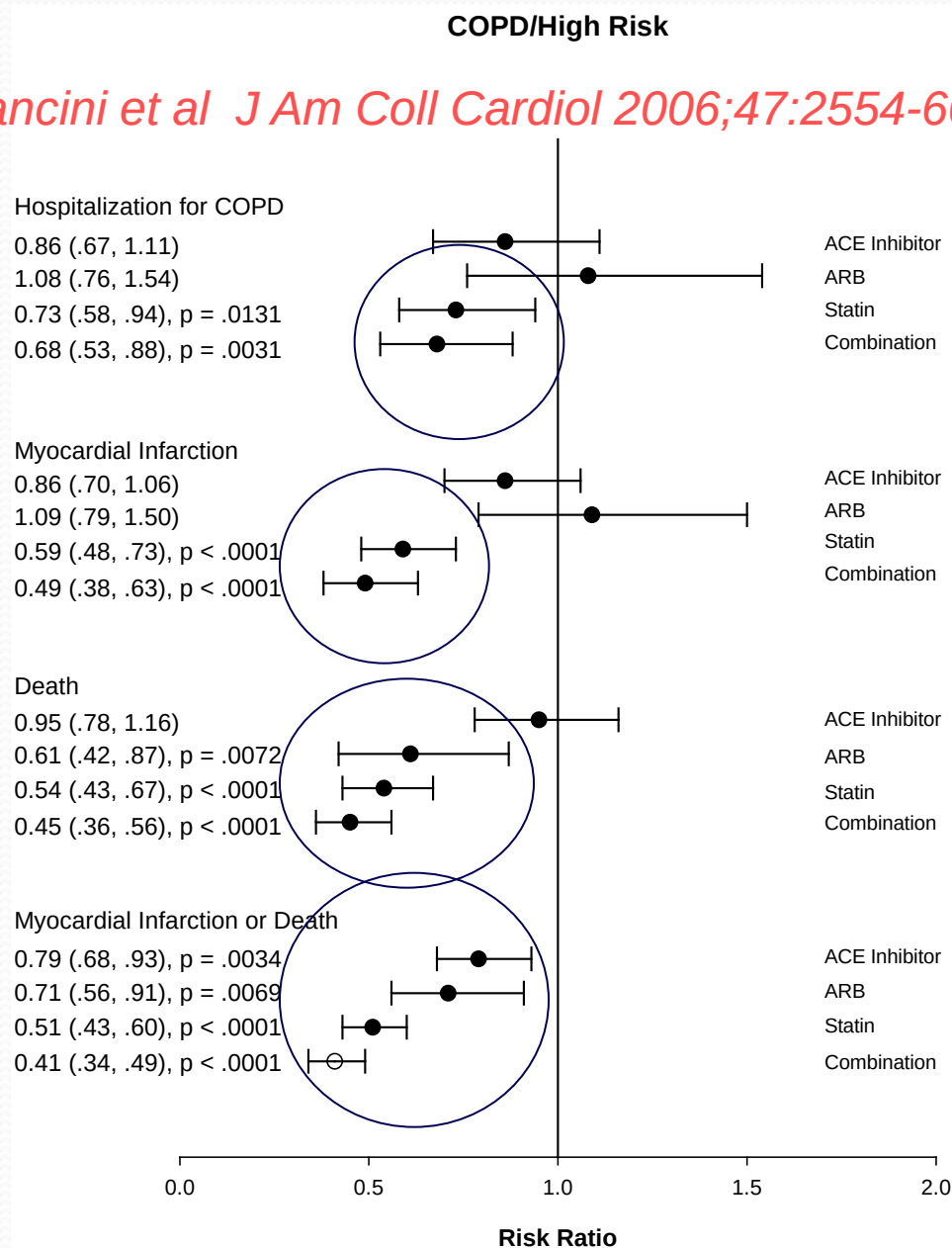
Влияния върху терапията.

Мета-анализ на рандомизирани контролни проучвания за влиянието на ИКС спрямо контроли върху риска от миокарден инфаркт.



Редуциране на смъртността и болестността от Статини, АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери (ARB при пациенти с ХОББ

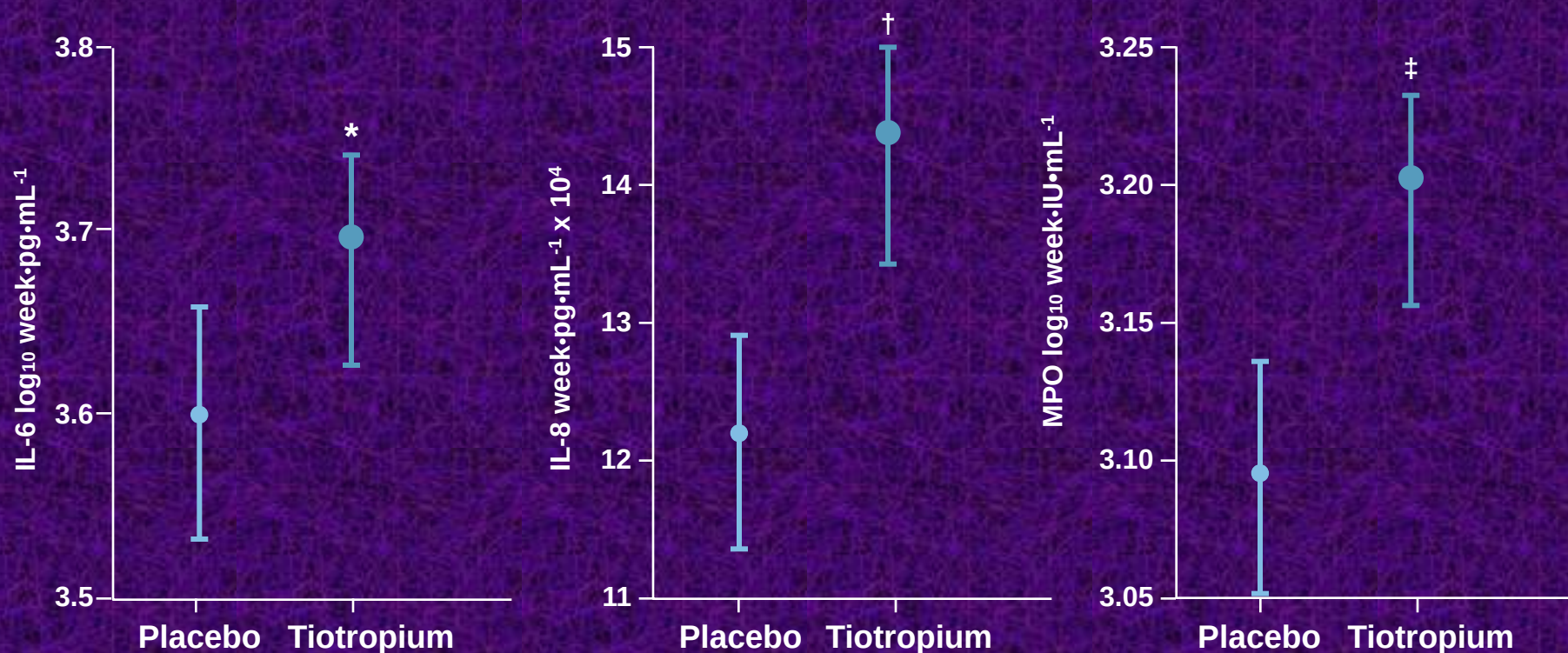
Mancini et al J Am Coll Cardiol 2006;47:2554-60.



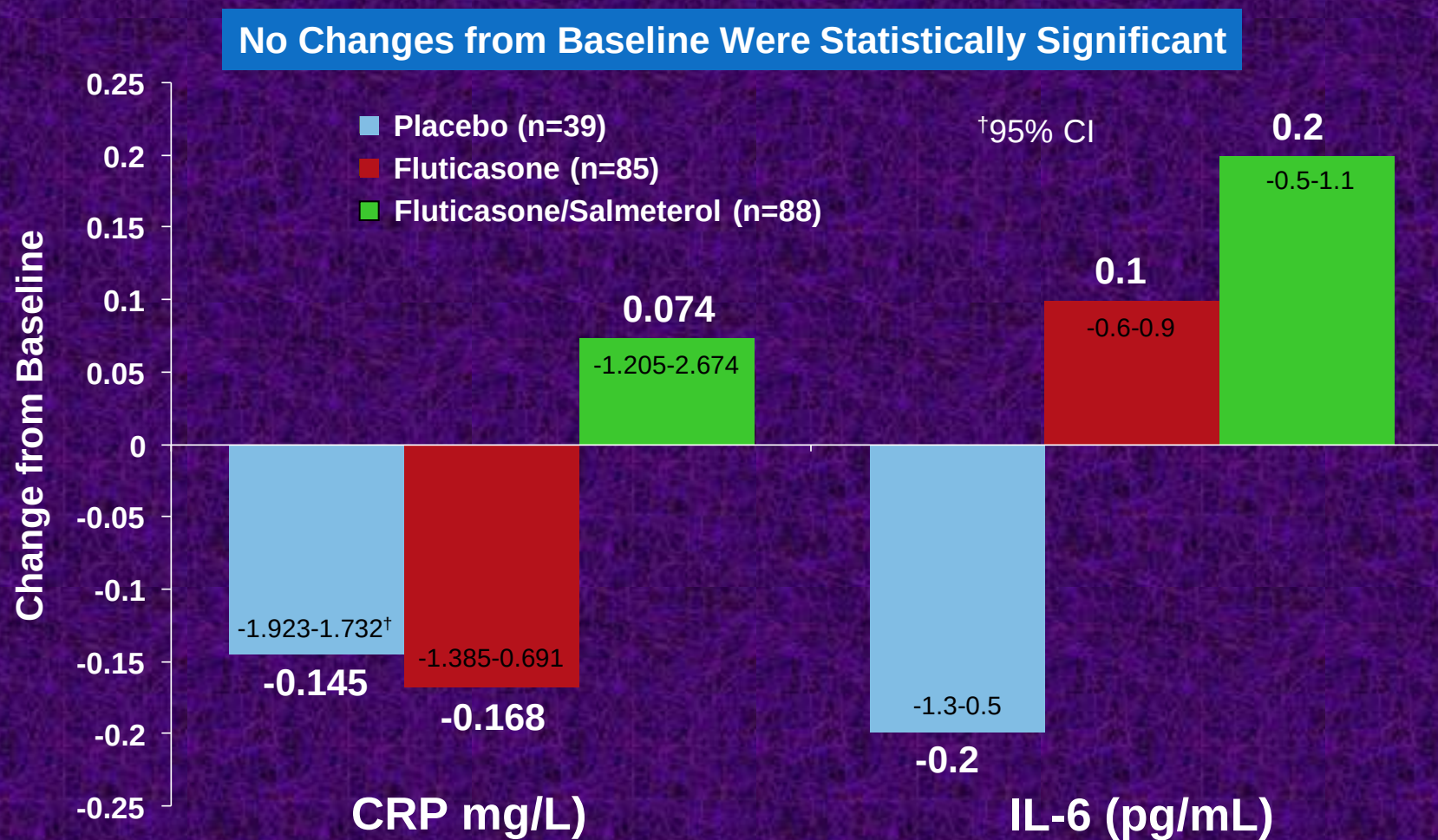
Ефект на Tiotropium върху инфламаторните маркери при пациенти с ХОББ

Areas Under the Curve for IL-6, IL-8, and MPO

* $P=0.034$, $^{\dagger}P=0.043$,
 $^{\ddagger}P=0.079$ versus placebo



Промени в CRP и IL-6 при терапия с Fluticasone и Fluticasone/Salmeterol



ХОББ и остеопороза

Лечение

Остеопения без голям рисков фактор:

- 800 IU Vit.D/ден и най-малко по 1 гр. Калций/ден (диета или таблетки).
- Спиране на тютюнопушенето и ограничение на алкохола до най-много 2 питиета на ден.

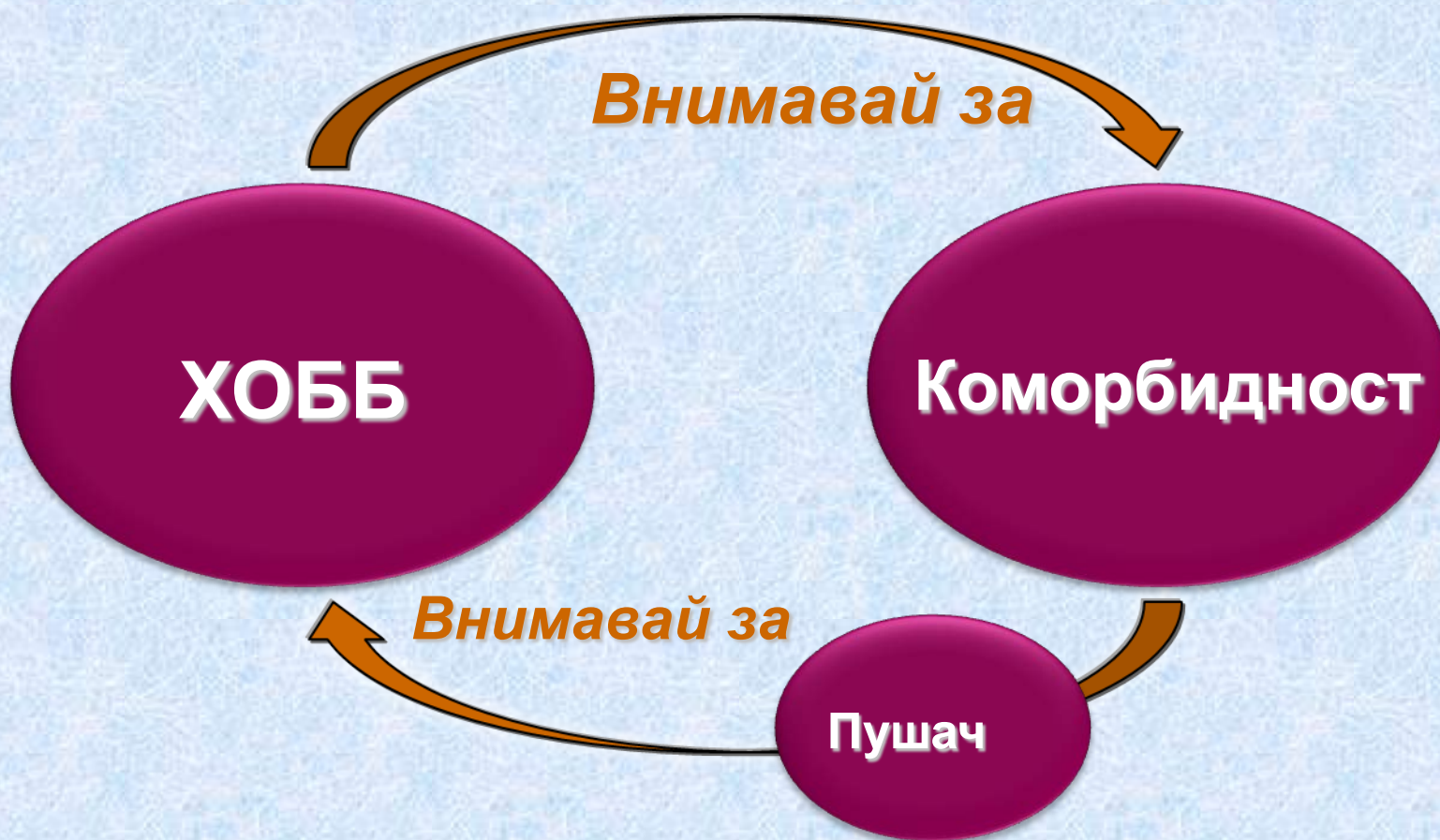
При голяма костна фрактура или параметри, отговарящи на остеопороза ($\text{dexa scan score} \leq -2.5$)

- 800 IU Vit.D/ден и най-малко по 1 гр. Калций/ден (диета или таблетки).
- Спиране на тютюнопушенето и ограничение на алкохола до най-много 2 питиета на ден.
- Лечение с **bisphosphonate**, като добавка към диетичния режим или таблетките калций и Вит. D.

Някои изводи

1. **Извънбелодробните прояви** са много чести при ХОББ и се асоциират с лоши клинични резултати.
2. Коморбидността вероятно се дължи на **системната инфламация**.
3. **Лечение на ХОББ**: необходим е интегрален подход за да се дефинират, идентифицират и лекуват мултиплените органни прояви на този комплексен клиничен синдром.

Коморбидност и ХОББ



koro_55@mail.bg
mobile: 0888231921

**Благодаря за
вниманието!**

