

А.Э. Макаревич

УО «Белорусский
государственный медицинский
университет», г. Минск,
Республика Беларусь

К ПРОБЛЕМЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Резюме

Сегодня существуют трудности в определении и классификации разных клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), таких как «бронхиальная астма-ХОБЛ», «с частыми обострениями», «эмфизематозный», «быстрое снижение ОФВ₁», «дефицит α_1 -антитрипсина», «кахексия» и «эозинофилия в мокроте или периферической крови». Выделение этих фенотипов может помочь в дифференциации больных ХОБЛ. Некоторые национальные руководства предлагают использовать целенаправленную терапию определенного фенотипа ХОБЛ. Распознавание клинических фенотипов ХОБЛ является очень важным как для лучшего понимания механизмов развития заболевания, так и для выбора наиболее оптимальной тактики лечения ХОБЛ.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы, кластерный анализ, менеджмент.

Уже в первых рекомендациях [1] по менеджменту хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) подчеркивался ее сложный патогенез, патофизиология и неоднородность клинического течения со многими легочными и внелегочными проявлениями (рис.). Но до недавнего времени, из-за ограничения терапевтических опций, не было потребности точного идентифицирования отдельных фенотипов ХОБЛ, так как используемая в настоящее время классификация тяжести ХОБЛ основана только на оценке выраженности обструкции бронхов. Проведенные многочисленные рандомизированные клинические исследования, оценивавшие в том числе и эффективность бронхолитиков, показали их положительное действие в исследованных определенных субпопуляциях пациентов. Со временем также выявлено, что не все пациенты, страдающие ХОБЛ, одинаково реагируют на проводимое лечение. Поэтому, экстраполируя эти результаты на всех больных ХОБЛ, разделение их на клинические фенотипы вполне логично. Однако этот подход не уточняет индивидуальные особенности и перспективы каждого больного (например, колебания выраженности симптомов, частоты обострений и наличия сопутствующих заболеваний).

Последняя модификация [2] рекомендаций экспертов GOLD предлагает учитывать неоднородность течения ХОБЛ — все пациенты делятся

© А.Э. Макаревич

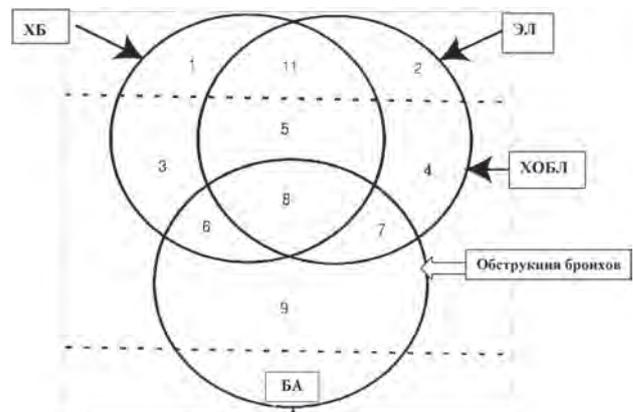


Рис. Непропорциональная диаграмма Venna, указывающая на сложность патофизиологии и неоднородность возможных фенотипов ХОБЛ (на основе рекомендаций ATS, 1995)

на 4 категории: А, В, С и D, с точки зрения тяжести обструкции бронхов и выраженности симптоматики болезни (по шкале одышки (mMRC), тесту оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) и риску развития обострений). Такой подход — заметный шаг в стратегии лечения заболевания, но он по-прежнему не учитывает в лечении данной патологии различные клинические характеристики отдельных групп пациентов.

Реальный клинический менеджмент больных ХОБЛ основывается на их классификации в подгруппы согласно клиническим фенотипам [3, 4], учитывая как их прогностическое значение, так и определение оптимального лечения (направ-

ленного на коррекцию имеющейся симптоматики и предупреждение обострений) для получения максимального эффекта. Доминирование эмфиземы легких (ЭЛ) или хронического бронхита (ХБ) в структуре ХОБЛ, очень быстрое снижение функции легких и развитие хронической дыхательной недостаточности (ХДН), частые обострения или комбинация существенных осложнений (таких как легочная гипертензия, ИБС, рак легких) — это примеры основания для выделения отдельных фенотипов ХОБЛ. Ряд авторов также дополнительно предлагают и разные эндотипы ХОБЛ — комбинацию различных факторов, в том числе и биомаркеров.

Неоднородность ХОБЛ может быть обусловлена особенностями патофизиологии и клинического течения, данными визуальной оценки легких, ответом на лечение, темпами ухудшения функционирования легких и выживаемости. До сих пор нет однозначных критериев, позволяющих безоговорочно выделить отдельные фенотипы ХОБЛ, а также определить необходимый объем клинического обследования для их верификации. Все же некоторые национальные респираторные общества [5, 6] уже приняли свои определения фенотипов ХОБЛ и предложили алгоритм их лечения.

Число фенотипов ХОБЛ обсуждается, начиная от двух классических (эмфизематозного и бронхитического) и заканчивая крайне индивидуальным уровнем, согласно которому фенотипов столько, сколько больных ХОБЛ (т.е. почти 300 млн во всем мире). Рациональный подход — это определение клинически значимых фенотипов, которые следует учитывать в комплексе с элементами эпидемиологии и патофизиологии, а также с их клинической и прогностической характеристикой. Важное практическое значение имеет возможность последующей целенаправленной терапии определенного фенотипа ХОБЛ.

Последние рекомендации [7] Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) дополнительно предлагают новый термин — активность ХОБЛ, независимо от ее тяжести. Активность болезни — активизация биологических процессов (воспалительных, функциональных и структурных) в организме больного, приводящая к прогрессированию патологии. Выявление факторов, свидетельствующих об активности ХОБЛ, и их коррекция могли бы замедлить или задержать прогрессирование этой патологии.

В рекомендациях ATS/ERS клинический фенотип ХОБЛ [8] определяется как «единственный признак или комбинация признаков болезни (морфологических, анатомических, физиологических, биохимических и иммунологических), позволяющих выявить разницу между отдель-

ными больными ХОБЛ и связанных с важными клиническими проявлениями (значимыми симптомами, частотой обострений, ответом на лечение, скоростью прогрессирования болезни и летальностью). Механизм комбинации признаков пока точно не известен. Главная цель этого определения — получение высокой предикторной шкалы для отдельных фенотипов ХОБЛ. Предлагаемые фенотипы, кроме правильного направления в эволюции стратегии ведения данных пациентов, требуют и проспективной валидации.

Ранее двумя известными фенотипами ХОБЛ были пациенты бронхитического фенотипа — «синие и отечные», а также эмфизематозного — «розовые и пыхтящие». Учитывая, что выделялось много разных больных ХОБЛ (так пытались прогнозировать эволюцию их болезни), то важной, с практической точки зрения, была и оценка эффективности их лечения. Поэтому для пациентов ХОБЛ введено понятие «отвечающие» на лечение бронхолитиками (существенно повышался $ОФВ_1$) и «не отвечающие» (у которых прирост $ОФВ_1$ был незначителен или его не было). В тактике лечения ряда больных ХОБЛ важным является принятие решения о дополнительном назначении противовоспалительных лекарственных средств (ЛС) — ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК). Они — основа лечения бронхиальной астмы (БА), но обычно малоэффективны при ХОБЛ. Поэтому следует разграничить эти два заболевания, а если это невозможно — определить тот фенотип ХОБЛ, который лучше остальных будет реагировать на лечение ИГК.

Из-за большой гетерогенности обструктивных болезней легких в ряде исследований использован компьютерный статистический многофакторный кластерный анализ, позволивший выделить однородные группы с общими проявлениями на исходной базе многих неоднородных признаков. Так, Wardlaw et al. [9] в своем исследовании взяли для группировки больных с клинически хорошо идентифицированными БА и ХОБЛ. Исследуемыми параметрами были: возраст, пол, интенсивность курения, $ОФВ_1$ и отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, бронходилатационная проба, уровни IgE в сыворотке и эозинофилии в мокроте. В результате этого анализа выделили четыре однородных группы: с атопической и неатопической БА, классической ХОБЛ и больных с комбинацией симптоматики ХОБЛ и БА. Данное исследование позволило утверждать, что БА закономерно отличается от ХОБЛ, но это различие заметно теряется, если больной курит. Weatherall et al. [10] также подтвердили разницу между ХОБЛ и БА по данным кластерного анализа больных, страдающих БА, ХБ и ХОБЛ. Анализируемыми параметрами были:

спирометрические показатели бронхообструкции и диффузионной способности легких (DL_{CO}); плетизмографические параметры, свидетельствующие о наличии ЭЛ; уровни IgE в сыворотке и NO в выдыхаемом воздухе (FeNO), а также признаки ЭЛ по данным компьютерной томографии (КТ) легких. Авторами были выделены следующие кластеры: БА, ЭЛ, ХБ, ЭЛ с атопией (без клинических проявлений БА) и «синдром наложения» БА-ХОБЛ (asthma-COPD overlap syndrome — ACOS). Последний кластер включал курильщиков с продуктивным кашлем, хроническим ринитом, атопическим дерматитом в анамнезе и выраженной бронхообструкцией, но на фоне хорошей ее обратимости (по данным $ОФВ_1$). У данного контингента больных ЭЛ выявлялась на фоне нормальной величины DL_{CO} и умеренного роста FeNO. Эти два исследования подтвердили точку зрения о наличии «синдрома наложения» БА-ХОБЛ.

Burgel et al. [11] обследовали только больных ХОБЛ (классифицированных в категории А-D согласно GOLD) и выделили определенные клинические фенотипы на основе следующих показателей: возраст, интенсивность курения, величина $ОФВ_1$, число обострений за последний год, индекс массы тела (ИМТ), степень одышки (согласно шкале mMRC), качество жизни (по опроснику SGRQ) и выраженность депрессии (согласно шкале HAD). По данным анализа этих больных разделили на четыре кластерных фенотипа: 1) тяжелая ХОБЛ в среднем возрасте (средний возраст — 58 лет); 2) легкая ХОБЛ в пожилом возрасте; 3) умеренная ХОБЛ в среднем возрасте; 4) тяжелая ХОБЛ в пожилом возрасте, при которой одышка часто была обусловлена патологией сердца, а обострения — рецидивирующими эпизодами усиления хронической сердечной недостаточности (ХСН) по левожелудочковому типу. Авторы обратили отдельное внимание на первый фенотип, который характеризовался очень тяжелым течением болезни (тяжелая обструкция + выраженная одышка + частые обострения, но с отсутствием болезней сердца и ХСН), существенным снижением качества жизни (КЖ) и часто выявляемой депрессией. Летальность (за трехлетний период) у этих больных была заметно выше, чем при втором фенотипе ХОБЛ. Первый фенотип часто сочетался с таковым высокой летальности, предложенный Carolan и Sutherland [12]. В четвертом фенотипе (по Burgel et al.) на тяжесть болезни (определяющую выраженность депрессии и снижение КЖ) в большей степени влияли сопутствующие болезни (ХСН) и в меньшей степени — выраженность бронхообструкции и частота обострений. Вклад вышеназванных авторов, в контексте нынешних рекомендаций GOLD (лечение согласно

степени выраженности одышки и частоты обострений), — это представление клинического фенотипа 1 ХОБЛ.

Прагматичный подход к фенотипам ХОБЛ предложили Miravittles et al. [5], основанный на том, что фенотип должен квалифицировать больного в подгруппу, в которой можно применить целенаправленную и эффективную терапию заболевания. Поэтому понятие фенотипа ХОБЛ должно быть зарезервировано для определенного клинического варианта болезни, который может быть достаточно легко верифицирован клиницистом и впоследствии индивидуально лечиться. Таким образом, цель выделения фенотипов ХОБЛ, прежде всего, — «терапевтический интерес», а не только биологический или эпидемиологический. Основываясь на этом, авторы выделили три основных фенотипа ХОБЛ: 1) «смешанный» — БА-ХОБЛ; 2) «с обострениями»; 3) «эмфизематозный», а также другие фенотипы: 4) «с быстрым прогрессированием бронхообструкции»; 5) «с доминированием бронхитических изменений»; 6) «с преобладанием системного воспаления» и 7) «умеренной тяжести ХОБЛ, обусловленной дефицитом α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ)».

Базируясь на исследовании Fletcher и Peto [13], Nishimure [14] отметил вариант ХОБЛ «с быстрым прогрессированием», который был позднее подтвержден и в исследовании ECLISE [15]. Биохимическим маркером этого фенотипа может быть уровень секреторного белка клеток Clara, но не другие параметры (такие, как D-белок сурфактанта, IL-8, TNF- α , фибриноген). Ежегодное падение $ОФВ_1$ в этом фенотипе регистрировалось больше у курящих пациентов, с частыми обострениями и ЭЛ (по данным КТ) и не зависело от возраста или сопутствующих заболеваний. Частота обострений и продолжение курения данными пациентами были модифицирующей переменной, влияющей на формирование этого фенотипа. Практическая полезность фенотипа «быстрого прогрессирования» ХОБЛ (оцениваемого по падению $ОФВ_1$ за год) малая, так как он часто перекрывается фенотипом «частые обострения». В ряде исследований [16, 17] проанализирована эффективность лечения ИГК в комбинации с адренергическими бронхолитиками длительного действия (long active beta agonists — LABA) и было показано уменьшение ежегодного снижения $ОФВ_1$, частоты обострений и летальности под влиянием лечения данной комбинацией ЛС.

Обострения ХОБЛ (как причина нарастающей бронхообструкции, одышки, поддержания локального и системного воспаления) увеличивают тяжесть болезни и летальность. Так, Garcia-Americh et al. [18] показали важность системно-

го воспаления при ХОБЛ в развитии коморбидности (в том числе частой сердечно-сосудистой патологии) и повышенной летальности. Этими авторами были выделены три группы больных с частыми обострениями ХОБЛ. Одну из них составили лица с умеренной бронхообструкцией, кардиальной коморбидностью, сахарным диабетом (СД) и ожирением. Этот фенотип был определен как «системная ХОБЛ», причем бронхообструкция не была доминирующей причиной симптоматики (одышки и низкой толерантности к физической нагрузке — ТФН) или повышенной частоты обострений. Оставшиеся фенотипы — это «умеренная и тяжелая дыхательная ХОБЛ» со средней ОФВ — 38 и 58% соответственно.

Фенотип «частые обострения» ХОБЛ, включающий больных, имеющих два и более обострений болезни за последние 12 месяцев (это вполне достаточный маркер данного фенотипа), был выделен в исследовании ECLISE [19]. Было показано, что у 23% больных ХОБЛ в группе обследованных в течение 3 лет не было отмечено обострений, тогда как частые обострения (≥ 2 раз в год) выявлялись у 12% пациентов. Этот фенотип встречается нередко, мало зависит от степени бронхообструкции, и он относительно стабильный. Последнее означает, что частота обострений является прогностической и на следующий год. Обострения при этом фенотипе частые, а рост обструкции бронхов — большой. Если больным не проводилось профилактическое лечение (направленное на снижение числа обострений и на улучшение ОФВ₁), данный фенотип усиливал прогрессирование ХОБЛ, ухудшал КЖ, повышал тяжесть и частоту госпитализаций, а также риск смерти [20, 21].

Обострение — сохраняющееся ухудшение состояния пациента относительно стабильного течения болезни, с острым началом (оно может быть и медленным), превышающим ежедневную переменную симптоматику у больного с верифицированным ХОБЛ, которая требует интенсификации регулярного лечения (дополнительного назначения системных ГК и/или антибиотиков — АБ). Обычно обострение распознается по нарастанию респираторных симптомов (одышки, кашля, количества и гнойности откашливаемой мокроты) и потребности в применении «облегчителей» — бронхолитиков короткого действия. Обострение ХОБЛ — ключевое и негативное событие в течение данной хронической патологии, которое отрицательно влияет на прогноз, пропорционально количеству повторных обострений в течение следующего года и тяжести их течения. Обострение ХОБЛ, которое появилось ранее 4 недель после окончания лечения предыдущего обострения (а также ранее 6 недель в случае отсутствия дополни-

тельного лечения), верифицируется как продолжение предшествующего эпизода. Вид лечения болезни (амбулаторный или стационарный) не влияет на определение фенотипа и способ лечения обострения. Характерный признак воспаления при обострении ХОБЛ — быстрое развитие и аутоактивация, которые следует прервать как можно быстрее: чем дольше обострение длится, тем труднее его купировать. Поэтому лечение обострения ХОБЛ рекомендуют начинать на 3 дня ранее его проявления [22]. Податливость генетического развития фенотипа «обострения» ХОБЛ может вытекать из полиморфизма гена для белка CCL1 — хемоаттрактанта для моноцитов и макрофагов [23].

В настоящее время идет поиск маркеров воспаления, которые могли бы помочь идентифицировать данный фенотип ХОБЛ. Так, Vafadhel et al. [24] при кластерном анализе выделили следующие фенотипы обострения ХОБЛ: инфекционный (бактериальный или вирусный); эозинофильный и со скудным клеточным содержанием. Кластер 1 («бактериальное воспаление») охватывал 55% больных с верифицированным наличием бактериального патогена и повышенными уровнями интерлейкина (IL)-1 и С-реактивного белка (СРБ) в мокроте. Кластер 2 («вирусное воспаление») включал 29% больных с обострением ХОБЛ, обусловленным риновирусной инфекцией. У пациентов с эозинофильным фенотипом (кластер 3) в индуцированной мокроте выявлялся уровень эозинофилов $>3\%$, а в периферической крови — $>2\%$.

Большинство обострений ХОБЛ сопровождается усилением системного воспаления, повышением уровней фибриногена и IL-6 в крови, что может привести прямо или косвенно к усилению риска сердечно-сосудистых событий у пациента с ХОБЛ [25, 26]. Предложен также термин «хронический синдром системного воспаления» [27], включающий: возраст старше 40 лет; курение (>10 пачко-лет); признаки нарушения вентиляции, характерные для ХОБЛ; наличие ХСН, метаболического синдрома и повышенный уровень СРБ. Для его диагностики необходимо наличие трех из вышеперечисленных критериев. Факторы риска повторных (частых) обострений ХОБЛ следующие: тяжесть болезни (более выраженная одышка, бронхообструкция или ХДН); указания в анамнезе на частые обострения за последние 12 месяцев; воспаление (может быть более выраженное эндобронхиальное или системное); хроническая бронхиальная гиперсекреция; сопутствующие заболевания — сердечно-сосудистые, миопатия, тревожно-депрессивные состояния и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Обычно пациенты с ХОБЛ имеют в среднем около 2 обострений за год, но их распределе-

ние неравномерно. Так, в начальном периоде течения ХОБЛ (первые 5 лет) риск последующего обострения относительно стабилен, тогда как во время второго (более позднего) периода обострения ХОБЛ становятся более частыми, во время которых значительно возрастает риск летального исхода (прогноз плохой). Все же следует отметить, что 2/3 больных ХОБЛ умирают не от обострения, а чаще — от имеющихся рака легкого или тяжелой ХСН.

Инфекционное обострение ХОБЛ обычно связано с потенциальными бактериальными патогенами или новыми серотипами бактерий, колонизирующих бронхи (особенно при наличии бронхоэктазов), но в ряде случаев может быть обусловлено и эозинофильным воспалением. Так, наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов; атмосферные и промышленные загрязнители, а также нарушения в регулярности постоянно проводимой ингаляционной терапии. В ~30% случаев причину обострения болезни установить не удается.

В исследовании ECLISE прослежена эволюция тяжелых обострений ХОБЛ в течение длительного времени и показана прямая корреляция частоты обострений с большей тяжестью обструкции бронхов и течения болезни. Причем предрасположенность к развитию обострений ХОБЛ была довольно стабильной характеристикой пациентов. Так, выявлено, что лучший предиктор развития будущих обострений ХОБЛ (независимо от ее стадии) — наличие предшествующих обострений в анамнезе. Данный фенотип ХОБЛ (связанный с повышенной восприимчивостью к развитию обострений) был относительно стабильным в течение длительного времени и связан с более худшим прогнозом. Так, риск летального исхода возрастал с каждым новым обострением: от 3-кратного после второго обострения до 24-кратного после 10-го обострения, по сравнению с риском после 1-го обострения [28]. Таким образом, больные с частыми обострениями ХОБЛ быстро достигают тяжелой бронхиальной обструкции, и наоборот, пациенты с редкими обострениями могут сохранять длительное время относительно стабильные показатели ОФВ₁, как и астматики.

Из исследования ECLISE вытекает и необходимость коррекции частоты обострений в ходе ведения больных с этим фенотипом. Количество обострений может быть определено на основе медицинской документации или в ходе детального сбора анамнеза у больного.

Miravittles et al. [5] добавили следующие факторы, сопутствующие клиническому фенотипу «частые обострения» ХОБЛ: пожилой возраст,

тяжелая стадия болезни (выраженная одышка, низкий ОФВ₁, гипоксемия), частые обострения в анамнезе, хроническое локальное и системное воспаление, гиперсекреция мокроты, бактериальная колонизация бронхов и коморбидность (ХСН, депрессия, миопатия и ГЭРБ). При этом авторы обращают внимание на нелинейную зависимость числа ежегодных обострений ХОБЛ и ОФВ₁, а также подчеркивают значение гиперсекреции мокроты, повышающей риск обострений в большей степени, чем высокий индекс курения. Болезни сердца, часто сопутствующие ХОБЛ, обусловлены системным воспалением, гипоксией и дисфункцией эндотелия. Так, ~1/3 больных в период обострения ХОБЛ одновременно имеют признаки декомпенсации ХСН на фоне роста кардиальных маркеров в сыворотке кров [26]. ГЭРБ также играет важную роль в рецидивировании обострений ХОБЛ за счет микроаспираций содержимого желудка и ротоглотки.

Для идентификации фенотипа «частые обострения» ХОБЛ можно использовать и рентгенологические показатели или принять точку зрения Carolan и Sutherland [12] о возможности радиологического фенотипирования больных ХОБЛ. Свой подход они подкрепили результатами мультиспиральной КТ легких [29], в которых показали, что наличие рентгенологических проявлений ХБ (увеличение в 1,8 раза толщины стенок бронхов с диаметром 1 мм) и ЭЛ (количественное повышение ее признаков в 1,2 раза) заметно увеличивало риск обострений независимо от степени обструкции бронхов. Другим рентгенологическим признаком риска развития обострений было отношение диаметра легочной артерии к таковому аорты. Так, величина отношения >1,0 коррелировала с увеличением в несколько раз риска частых обострений ХОБЛ [30].

Учитывая, что среди больных с фенотипом «частые обострения» доминируют лица с бронхитическим фенотипом и бронхоэктазией, то главная стратегия ведения этих больных — профилактика (или минимизация) обострений путем постоянного противовоспалительного лечения (ИГК, ингибиторы фосфодиэстеразы 4) на фоне симптоматического применения холинолитиков длительного действия (long active muscarinic antagonist — LAMA) или LABA или их комбинации. Показано, что монотерапия тиоропиумом (LAMA) была достаточно [31] эффективной в плане снижения частоты обострений (независимо от степени обструкции). Обычно назначают в одном ингаляторе ИГК с LAMA, а позднее, при неэффективности данной комбинации, добавляют рофлумиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4), один раз в день, внутрь. Рофлумиласт снижает частоту обострений, но только у боль-

ных с гиперсекрецией мокроты и фоновым бронхитическим типом ХОБЛ [32]. Также отмечена эффективность комбинированного лечения ИГК с LABA у больных с тяжелой бронхообструкцией ($ОФВ_1 < 50\%$), у которых предшествующее бронхолитическое лечение (LAMA или LABA) не дало клинического эффекта [33]. Следует учитывать, что длительное лечение комбинацией ИГК с LABA может повышать риск легочных инфекций (внебольничной пневмонии, туберкулеза) и утрату контроля при лечении СД. Обоснованное и своевременное применение АБ широкого спектра действия снижает частоту обострений ХОБЛ [34, 35], но повышает риск развития АБ-резистентности. При обострении нередко улучшает симптоматику дополнительное системное назначение ГК в комбинации с АБ (их выбор зависит от многих факторов), направленными на устранение причины бактериального обострения ХОБЛ, а также противовирусные ЛС.

Эмфизематозный фенотип (превалирование ЭЛ над изменениями в бронхиальном дереве) выделен на основе визуальных методов. Клинически «розовые и пыхтящие» больные характеризуются доминирующей одышкой, низкими ТФН, ИМТ и редкими обострениями. Генетическая предрасположенность к данному фенотипу может возникать вследствие мутации гена, кодирующего α_1 -АТ [36]. Благодаря сохранению чувствительности дыхательного центра на растущую концентрацию CO_2 в крови при этом фенотипе, чаще всего не доходит до гиперкапнии из-за роста минутной вентиляции. Повышенное дыхательное усилие, связанное с большим ощущением одышки и катаболизмом, часто приводит к снижению массы тела и кахексии у данных пациентов. Выявлена [37] отрицательная корреляция между ИМТ и усилением ЭЛ по данным КТ высокого разрешения (КТВР), которая способна количественно оценить выраженность ЭЛ и точно указать на ее распределение. Так, ЭЛ (по данным КТВР) точно коррелировала с выраженностью изменений интерстиция легких и обструкцией бронхов. Выявлена также зависимость выраженности ЭЛ с плохим питательным статусом [38] и большей летальностью больного [39].

Природа гиперинфляции (повышения объема газа в грудной клетке) легких точно не известна. При этом фенотипе она трактуется как увеличение по сравнению с нормальным уровнем функционально остаточной емкости (FRC) и, прежде всего, ее главной составляющей, остаточной емкости (RV) — объема воздуха, остающегося в легких после максимального выдоха и противодействующего спаданию легочных альвеол. Гиперинфляция (на фоне увеличения бронхообструкции и снижения скорости возду-

хотока) появляется тогда, когда повышается RV, отражающая повышенное закрытие бронхов на выдохе. Позднее растет и конечно-экспираторный объем легких — EELV (синоним — FRC) и изменяются статические механизмы гиперинфляции легких. Вероятно, время постепенного наступления существенных изменений разных легочных объемов высоко вариабельно, поэтому для их динамики так важны частота и тяжесть обострений ХОБЛ.

В целом эмфизематозный фенотип характеризуется низкими показателями функции легких (особенно $ОФВ_1$) и способностью к диффузии газов (DL_{CO}), а также наличием динамической ЭЛ. Лучший параметр вентиляции, оценивающий выраженность ЭЛ, — величина DL_{CO} , тогда как лучший показатель динамической гиперинфляции — FRC, идущая в паре со снижением емкости вдоха (IC). Последняя отражает рост статической и динамической гиперинфляции, но не может быть только одним маркером гиперинфляции при выраженной ЭЛ, так как возможны состояния, когда IC остается нормальной на фоне повышенных значений TLC и EELV.

В ходе формирования ЭЛ отмечается рост отношения $RV\%$ к общей емкости легких (TLC). Так, выявлена корреляция между $RV\%/TLC$ и $ОФВ_1$, которая указывает на то, что чем тяжелее бронхообструкция, тем больше гиперинфляция (рост RV) и нарушение ЖЕЛ. ФЖЕЛ изменяется аналогичным образом, но в большей степени. Бодиплетизмография более точно оценивает гиперинфляцию легких и тяжесть ХОБЛ.

Выявляемая статическая гиперинфляция легких (рост FRC, $TLC \geq 120\%$ и отношения RV/TLC) при данном фенотипе ХОБЛ — результат преждевременного закрытия бронхов и задержки воздуха в альвеолах на выдохе, которая усиливается по мере падения $ОФВ_1$ (из-за снижения эластичности легочной ткани). Причем выраженность бронхообструкции лучше объясняется динамическими механизмами гиперинфляции легких, чем статическими. Так, при выраженной ХОБЛ экспираторный поток может существенно снижаться (из-за роста бронхообструкции и падения движущего давления в бронхах) даже при дыхании в покое, в результате в конце выдоха «опустошение» альвеол будет неполным, приводя к росту TLC и гиперинфляции легких.

Динамическая гиперинфляция (временное и вариабельное повышение EELV больше базального уровня) может быть причинно связана со статической (за счет потери эластичности паренхимы легких) или проявляться независимо от нее вследствие повышенного тонуса холинергической системы и воспаления малых бронхов. Все эти факторы повышают сопротивление воздухопотоку в бронхах, вызывая «ловушку воздуха»,

которая не исчезает в период выдоха. Такая ситуация возникает во время физической нагрузки, когда растет частота дыхания (ЧД) на фоне снижения времени выдоха, что каждым вдохом вызывает снижение IC, вплоть до утраты дыхательных резервов больного ХОБЛ. Это и вынуждает его прекращать нагрузку. Показано, что переносимость нагрузки прямо пропорционально степени уменьшения IC вследствие уменьшения длительности форсированного выдоха.

Величина TLC — хороший маркер прогноза у больных ХОБЛ и независимый фактор риска летальности (лучший, чем отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$). Отношение IC/TLC позволяет предсказать выживаемость больных ХОБЛ. Так, если оно в покое $<0,25$, то в 3,5 раза возрастает риск летальности независимо от других ее причин [40] и наоборот, если это отношение $>0,25$, то прогноз значительно лучше. Улучшение клинической симптоматики (одышки и ТФН) у больных ХОБЛ коррелирует со снижением степени гиперинфляции (отражая улучшение аэробного метаболизма на уровне периферических мышц), но не со степенью бронхообструкции ($ОФВ_1$).

Мероприятия, приводящие к снижению ЧД и гиперинфляции легких, — главные в лечении данного фенотипа. Применяют [41] длительно действующие бронхолитики LAMA и LABA в виде монотерапии либо их комбинацию, дыхательную реабилитацию и длительную кислородотерапию. Последняя способствует росту IC и резервного объема вдоха в покое и во время нагрузки на фоне замедления динамической гиперинфляции легких при физической нагрузке.

Только LABA и LAMA в монотерапии или в комбинации уменьшают гиперинфляцию легких, выраженность одышки и повышают ТФН за счет улучшения динамической функции легких и облегчения их «опустошения» во время выдоха, что не всегда коррелирует с улучшением $ОФВ_1$. Уменьшение ловушки воздуха в ходе лечения этими бронхолитиками весьма важно для больных, так как при этом повышается ТФН (и дистанция ходьбы). Это все приводит к снижению EELV и повышению IC. Рост последнего параметра в ходе лечения этими бронхолитиками означает, что остаточный объем и эффективность дыхательного насоса повышаются на фоне снижения кислородной стоимости дыхания. У больных с эмфизематозным фенотипом противовоспалительная терапия ИГК с LABA обычно не дает существенного клинического эффекта [42], тогда как рофлумиласт может иногда снижать частоту обострений. Хирургическое уменьшение объема легких у отдельных больных (с эмфиземой верхних долей легких на фоне низкой ТФН) существенно улучшает функцию легких и ТФН, снижает частоту обострений и летальность [43, 44].

Смешанный фенотип БА-ХОБЛ (ACOS) выявляется в 13-23% случаев [45, 46]. Он характеризуется более частыми и тяжелыми обострениями и быстрой развивающейся летальностью. Выделение его имеет двойное практическое значение. Во-первых, позволяет разработать конкретную и адекватную терапевтическую опцию (лечение таких больных должно включать ИГК), а во-вторых, знания об этом фенотипе пока неполные из-за ряда ограничений, вытекающих из протоколов многих клинических исследований. Так, последние, касающиеся БА, обычно не включают курящих астматиков (это критерий исключения), а исследования по ХОБЛ исключают больных БА в анамнезе или с положительной бронходилатационной пробой.

Идентификация фенотипа ACOS основана на верификации нескольких общих признаков, характерных для этих двух заболеваний. Общие для БА и ХОБЛ — бронхообструкция, а отличаются их разные этиологические факторы, обратимость обструкции, характер воспаления (при БА доминирует эозинофильное воспаление), возраст больных и клиническое течение. ACOS обычно включает пациентов с наличием частых обострений; более и менее постоянной бронхообструкцией ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после ингаляции бронхолитика), но с признаками ее повышенной обратимости (существенный прирост $ОФВ_1$ после бронходилататорной пробы); нескольких типичных признаков сопутствующих БА и ХОБЛ; лучшего ответа на лечение ГК и прогноза. На практике ACOS диагностируется, если у больного имеются три и более симптомов БА и ХОБЛ [47]. Miravittles et al. [5] верифицируют данный фенотип по наличию у больного ХОБЛ БА, атопии в анамнезе, положительной постбронходилатационной пробы, эозинофилии в периферической крови или в бронхах, высокого уровня IgE в сыворотке и FeNO, а также положительных кожных тестов с аллергенами.

При фенотипе ACOS клиническая симптоматика нередко близка к таковой при БА, поэтому во многих случаях пошаговое разграничение ХОБЛ и БА весьма затруднительно или невозможно. Гиперреактивность бронхов (ГРБ) — важный признак бронхообструктивной патологии и ответа на бронхолитик, который часто и сильно варьирует среди пациентов ХОБЛ, а также среди одних и тех же больных в ходе их длительного лечения. Поэтому эти признаки ГРБ имеют ограниченную ценность в дифференциальной диагностике ХОБЛ и БА [48]. Выраженность ГРБ у астматиков хорошо коррелирует с эозинофильным воспалением и уменьшается в ходе лечения ГК. Такого не наблюдается при ХОБЛ, хотя и здесь нередко встречаются ГРБ (в 60% случаев) и повышенное содержание эозинофилов (в 15-40% случаев).

Испанские рекомендации [6], опирающиеся только на мнение экспертов, определяют фенотип ACOS согласно наличию больших и малых критериев. Так, к большим критериям относят: БА, диагностируемую до 40 лет (часто неконтролируемую); наличие выраженной эозинофилии в мокроте или периферической крови; повышенный ответ на бронходилататорную пробу ($ОФВ_1 \geq 400$ мл или $\geq 15\%$), а к малым — высокий уровень IgE в плазме; наличие атопии в анамнезе и минимально двух положительных бронходилататорных проб (прирост $ОФВ_1 \geq 12\%$ или ≥ 200 мл) в анамнезе. К ACOS относят тех больных, у кого имеются два больших критерия или один большой и два малых.

Фенотип ACOS может развиваться у курящих астматиков (в ~20% случаев) или некурящих, когда в ходе ремоделирования бронхов со временем возникает их малообратимая обструкция. Курение в целом не оказывает драматического влияния на симптомы болезни, поэтому среди астматиков курение распространено так же широко, как и среди здоровых людей. У курящих течение ACOS сильно напоминает таковое при ХОБЛ [49]: нейтрофильное воспаление превалирует над эозинофильным, отмечается гипертрофия бронхиальных желез и увеличение продукции слизи, идет прогрессивная потеря $ОФВ_1$ (пропорционально интенсивности курения) на фоне прироста $ОФВ_1 > 200-400$ мл согласно бронходилатационной пробе, а также снижается эффективность применяемых ИГК. У некурящих пациентов с ACOS выявляются повышенные частота сопутствующей аллергической патологии (особенно аллергического ринита), ГРБ с наличием визинга, уровень IgE в сыворотке крови и FeNO в выдыхаемом воздухе, а также эозинофилии в мокроте и периферической крови, нередко положительные кожные тесты с частыми аллергенами.

Так как БА — основа развития ACOS, то и ГК должны применяться, даже в случае отсутствия обратимости обструкции бронхов. Поэтому если в ходе эволюции ХОБЛ появляются компоненты БА, то к лечению следует добавить ГК. Если у больного при ACOS превалирует симптоматика БА, то ему назначают ИГК (сначала в умеренных дозах) вместе с LABA. Эффективность комбинированного лечения ИГК с LABA обусловлена наличием характерного астматического воспаления (легочной эозинофилии, эозинофилии в мокроте и высоким уровнем FeNO). Если проявления данного фенотипа ближе к ХОБЛ, то применяют LABA, а при необходимости их комбинируют с ИГК и LABA. Такое комбинированное лечение улучшает $ОФВ_1$ на фоне уменьшения частоты обострений, ГРБ и клинических проявлений болезни [50, 51].

Фенотип «эозинофилия в мокроте или периферической крови» может быть составным элементом описанного выше фенотипа ACOS. Так, БА бывает нередко верифицирована как специфический элемент воспалительного процесса у пациентов с диагностированной ХОБЛ, но без наличия в анамнезе атопии или проявлений астмы.

Выделение этого фенотипа у пациентов ХОБЛ закономерно, так как повышенный уровень эозинофилов в крови (эозинофилия $> 2\%$ выявлялась в 66% случаев) или их наличие в мокроте — маркер хорошего ответа на лечение ИГК. Так, в двух больших клинических исследованиях [52] ретроспективно оценивали эффективность терапии у больных ХОБЛ и получили обнадеживающие результаты в плане снижения числа обострений у больных ХОБЛ. Комбинированное лечение LABA с ИГК уменьшило число обострений болезни на 29% у лиц с уровнем эозинофилии в крови $> 2\%$ и только на 19% у больных с таковым $< 2\%$ в сравнении с монотерапией LABA. Степень снижения числа обострений была тем больше, чем выше был исходный уровень эозинофилов в крови. Так, например, гиперэозинофилия $> 6\%$ сопровождалась снижением числа обострений ХОБЛ на 42% в ходе данного лечения [52]. Поэтому вполне логично добавление ИГК в схемы лечения больных ХОБЛ, имеющих уровень эозинофилов $> 6\%$ в препаратах окрашенной мокроты или в периферической крови.

Бронхитический фенотип — одна из частых подгрупп среди пациентов, страдающих ХОБЛ. Эти «синие и отечники» обычно имеют повышенный ИМТ, полиглобулию, частую гиперкапнию и легочную гипертензию (вследствие тяжелой хронической гипоксемии) и плохой прогноз. При этом фенотипе часто отмечается снижение чувствительности дыхательного центра к повышенному содержанию CO_2 , что делает невозможным адекватное повышение минутной вентиляции. Поэтому эти больные ощущают одышку в меньшей степени. Данный фенотип верифицируется по наличию доминирующего в клинике продуктивного кашля с мокротой, длящегося более 3 месяцев в году и сохраняющегося в течение двух последовательных лет. Избыточное выделение мокроты (часто гнойной) связано с усилением воспалительного процесса в бронхах, большим риском бактериальной колонизации и инфекции нижних дыхательных путей. В этой подгруппе больных довольно часто отмечают обострения ХОБЛ, поэтому этот фенотип описывается нередко совместно с фенотипом «частые обострения», учитывая похожий алгоритм их лечения [53]. С помощью новейшей рентгенологической техники можно точно оценить размеры утолщения стенок проксимальных бронхов (хотя основные изменения при ХОБЛ происходят

в бронхиолах) с некоторым сужением их просвета. Степень огрубления бронхов негативно коррелирует с параметрами легочной вентиляции и связана с большей частотой обострений ХОБЛ [38].

Основа лечения бронхитического фенотипа — постоянное применение холинолитиков. Терапию начинают с холинолитиков короткого действия, но, учитывая необратимую эволюцию ХОБЛ, резонно раннее назначение эффективных современных ЛС длительного действия, которые включают комбинацию LAMA с LABA в одном ингаляторе, назначаемую 1 раз в сутки, что позволяет контролировать симптоматику болезни.

Фенотип «ХОБЛ и бронхоэктазия» достаточно часто наблюдается у больных с выраженной обструкцией бронхов. Главные его симптомы — гиперсекреция гнойной мокроты, повышенное ее откашливание и частые обострения вследствие колонизации дыхательных путей [54]. Эти больные довольно быстро погибают. Диагноз бронхоэктазии верифицируется обычно по КТВР. В лечении используют методы физиотерапии (постуральный и вибрационный дренаж), АБ и муколитики.

Фенотип «быстрое снижение ОФВ₁» встречается в ≈1/3 случаев. Для верификации бронхообструкции и ее тяжести используют следующие параметры спирограммы — ОФВ₁, ФЖЕЛ и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Их нарушение влияет на усиление ощущаемых проявлений ХОБЛ (максимально на 25%) и ограничение ТФН. При этом фенотипе отмечается быстрое ежегодное падение ОФВ₁ (характерный признак), связанное с большей выраженностью заболевания, обострений, госпитализаций, а также летальностью [55]. Этот фенотип отмечается и другим профилем воспалительных маркеров в сыворотке [56].

Фенотип «быстрое снижение ОФВ₁» достаточно трудно диагностировать без хорошего знания конкретного пациента и тщательного мониторингования его параметров вентиляции на протяжении как минимум 2-3 лет. Так, согласно исследованию ECLISE, среднегодовое снижение ОФВ₁ составило 33 мл и было на 21 мл больше у курильщиков с доминирующей ЭЛ (по данным КТВР). Ежегодное падение ОФВ₁ у некурящих лиц не превышает 15-20 мл. Полагают, что снижение ОФВ₁ более 40 мл за год и характеризует данный фенотип. В настоящее время только отказ от курения (другого способа нет) предотвращает темпы падение ОФВ₁ при ХОБЛ.

Фенотип «кахексия». У этих пациентов обычно отмечают выраженную одышку, атрофия мышц и низкая величина безжировой массы тела (fat free mass — FFM). Частота проявления кахексии зависит от тяжести ХОБЛ, составляя от 10-15% на ранних стадиях и до 80% — у терми-

нальных больных [57]. При выраженной ХОБЛ достаточно часто выявляются ее внелегочные проявления — выраженное снижение веса (вплоть до кахексии), характеризующееся потерей FFM, при относительном сохранении жировой массы тела (FM). ИМТ обычно не дает необходимой информации об изменениях в структуре тела больного ХОБЛ. При расчетах наличия недостаточного питания и кахексии применяют следующие критерии: ИМТ<18,5 кг/м² и индекс FFM (FFMI)<15 кг/м² — у женщин и <16,6 кг/м² — у мужчин [58]. Согласно собственным данным [59], при тяжелой форме ХОБЛ отмечалось снижение FFMI<16,6 кг/м² у 30% пациентов мужчин с нормальным ИМТ и у 5% — с ИМТ<18,5. Индекс FM был повышен при легкой и умеренной тяжести болезни и существенно снижался при тяжелой ХОБЛ.

Механизмы, приводящие к кахексии больного ХОБЛ, изучены недостаточно. Полагают, что кахексия обусловлена высоким уровнем в кровотоке провоспалительных цитокинов, нарушениями: энергетического равновесия в организме больного, метаболизма белка и липидов (их деградацией), а также структурными изменениями в мышцах. Так, дисфункция в митохондриях последних выявляется достаточно часто у пациентов, страдающих ХОБЛ с низким ИМТ [60]. Главный фактор повышенного катаболизма в раннем периоде ХОБЛ — активность мышц, вторично по отношению к одышке. Причины ослабления мышц на поздних стадиях ХОБЛ — редукция синтеза белка и усиленный протеолиз. Прогноз пациентов с кахексией значительно хуже, чем у больных с хорошим питательным статусом [61]. В лечении данного фенотипа важно улучшить питательный статус пациента и проводить дыхательную реабилитацию. В ряде случаев показано назначение анаболиков.

Фенотип «дефицит α₁-АТ» включает группу больных, характеризующую рано возникающей ЭЛ с наличием структурных изменений, главным образом в верхних долях легких. Кроме изменений в легких, часто отмечается и сопутствующее поражение печени (хронический гепатит и цирроз). Этот фенотип имеет генетическую базу — дефицит α₁-АТ и может формироваться даже у некурящих лиц (курение ускоряет развитие болезни). Пока еще не доказана клиническая эффективность экзогенной коррекции дефицита α₁-АТ.

Выделение фенотипов ХОБЛ с точки зрения клинических проявлений не является в полной мере однозначным вследствие ряда причин. Так, вариабельность симптоматики болезни также может возникать из-за ее естественной эволюции или отражать эффект проводимого лечения. Выделение определенного фенотипа

у конкретного пацієнта може бути затруднено внаслідок комбінації двох і більше важких клінічних состояній. Наприклад, із-за сочєтання фєнотипов ACOS з частими обострєннями или бронхитическим типом с быстрым ежегодным снижением ОФВ₁. Для клинициста важно выделить доминирующий фенотип у данного больного. Для этого в первую очередь учитывают число обострений в течение последнего года, и если их число <2/год, то следует искать другие характерные фенотипические признаки ХОБЛ.

Определение клинических фенотипов ХОБЛ имеет важное практическое значение — каждый из них может быть выделен врачом при клиническом обследовании пациента, а потом индивидуально пролечен с максимальной эффективностью. Некоторые из описанных выше фенотипов болезни поддаются лечению с хорошим результатом, согласно одинаковой схеме, несмотря на разницу в клинической картине.

В настоящее время можно выделить четыре главных фенотипа ХОБЛ: «без обострений», «сочетание ХОБЛ-БА» (и эозинофилии), «частые обострения» при доминировании бронхитического варианта, а также «эмфизематозный тип» с гиперинфляцией и кахексией. Предложенные клинические фенотипы болезни должны быть адекватно оценены в будущих рандомизированных исследованиях, которые и покажут правильность классификации фенотипов ХОБЛ в виде определенных конечных точек (например, числа обострений, ТФН, параметров вентиляции, КЖ и летальности). К настоящему времени только отдельные фенотипы (как «дефицит α_1 -АТ», «частые обострения» ХОБЛ, бронхитический и эмфизематозный, требующий оперативного лечения) прошли такую валидизацию. Выделение новых клинических фенотипов ХОБЛ — это будущее направление в повышении эффективности индивидуального лечения данной категории больных.

Список использованной литературы

- Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — P. 577-121.
- Vestbo J., Hurd S.S., Augusti A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD — GOLD executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 187. — P. 347-365.
- Bednarek M., Sliwinsky P. Fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc // *Terapia.* — 2015. — № 9. — S. 6-11.
- Pierzchala W. Fenotyp POChP: różnice patogenetyczne i terapeutyczne // *Terapia.* — 2016. — № 3. — S. 32-35.
- Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluna J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines // *Arch. Broncopneumol.* — 2012. — Vol. 48. — P. 86-98.
- Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines: pharmacological treatment of stable COPD // *Arch. Broncopneumol.* — 2012. — Vol. 48. — P. 247-257.
- Celli B.R., Decramer M., Wedzicha J.A. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research Questions in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 191. — P. e4-27.
- Han M.K., Augusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182. — P. 598-604.
- Wardlaw A.J., Silverman M., Siva R. et al. Multi-dispersional phenotyping: towards a new taxonomy for air disease // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — Vol. 35. — P. 1254-1262.
- Weatherall M., Travers J., Shirlcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34. — P. 812-818.
- Burgel P.R., Paillassier J.L., Caillaud D. et al. On behalf of the Initiatives BPCO Scientific Committee: Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 36. — P. 531-539.
- Carolan B.J., Sutherland E.R. Clinical phenotypes of COPD and asthma: recent advances // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 131. — P. 627-634.
- Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // *BMJ.* — 1977. — Vol. 1. — P. 1645-1648.
- Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 44-52.
- Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1184-1192.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B.R. et al. Salmeterol and fluticasone and survival in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 775-789.
- Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. The effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: results from the TORCH Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178. — P. 332-338.
- García-Americh J., Gomez F.P., Benet M. et al. Identification and prospective validation of clinical relevant COPD subtypes // *Thorax.* — 2011. — Vol. 66. — P. 430-437.
- Hurst M.K., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1128-1138.
- Soler-Cataluña J.J., Rodríguez-Rosin R. Frequent COPD exacerbation: how much real, how much fictitious? *COPD.* — 2010. — Vol. 7. — P. 276-284.
- Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbation and mortality in patients with COPD // *Thorax.* — 2005. — Vol. 60. — P. 925-931.
- Droszcz W. *Astma oskrzelowa.* — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009.
- Takabatake N., Shibata Y., Abe S. et al. A single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174. — P. 875-885.
- Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbation of COPD: identification of biologic clusters and their biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184. — P. 662-671.
- Von Eeden S.F., Sin D.D. COPD: a chronic systemic inflammatory disease // *Respiration.* — 2008. — Vol. 75. — P. 224-238.
- Harrey M.G., Hancox R.J. Evaluation of cardiac troponins in exacerbation of COPD // *Emerg. Med. Australas.* — 2004. — Vol. 16. — P. 212-215.
- Komnata K. Nowe spojrzenie na POChP // *Lekarz.* — 2014. — № 7/8. — S. 10-13.
- Авдєєв С.Н. ХОБЛ: обострєння // *Пулмонологія.* — 2013. — № 3. — С. 5-16.
- Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A. et al. COPD exacerbations in COPD Gene study: associated radiologic phenotypes // *Radiology.* — 2011. — Vol. 26. — P. 274-282.

30. Wells J.M., Washko G.R., Han M.K. et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbation of COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 913-921.
31. Vogelmeier C., Hedere B., Glaab T. et al. Tiotropim vs salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1093-1103.
32. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast — the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — ID8.
33. Global strategy for the diagnosis, management and prevention COPD — GOLD, 2016. — Available from: www.goldcopd.org
34. Albert R.K., Conett J., Biley W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 689-698.
35. Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of COPD: a randomized controlled trial // *Respir. Res.* — 2010. — Vol. 11. — ID10.
36. Pillai S.G., Kong X., Edwards L.D. et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182. — P. 1498-1505.
37. Mair G., MacLay J., Miller J.J. et al. Airway dimensions in COPD: relationships with clinical variables // *Respir. Med.* — 2010. — Vol. 104. — P. 1683-1690.
38. Han M.K., Bartholmai B., Liu L.X. et al. Clinical significance of radiological characterizations in COPD // *COPD.* — 2009. — Vol. 6. — P. 459-467.
39. Martinez F., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe obstruction // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 173. — P. 1326-1334.
40. Casanova C., Cote C., De Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P. 591-597.
41. Van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 214-222.
42. Lee J.H., Lee Y.K., Kim E.K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonists and corticosteroid according to COPD subtype // *Respir. Med.* — 2010. — Vol. 104. — P. 542-549.
43. Fishman A., Martinez F., Naunheim K. et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2059-2073.
44. Washko G.R., Fan V.S., Ramsey S.D. et al. The effect of lung volume reduction surgery on COPD exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 177. — P. 164-169.
45. Hardin M., Silverman E.K., Barr R.G. et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — ID127.
46. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? // *Thorax.* — 2009. — Vol. 64. — P. 728-735.
47. Postma D.S., Rabe K.F. The asthma-COPD overlap syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 373. — P. 1241-1249.
48. Kesten S., Rebeck A.S. Is the short-term response to inhaled beta-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? // *Chest.* — 1994. — Vol. 105. — P. 1042-1045.
49. Boulet L.P., Lemiere C., Archambault F. et al. Smoking and asthma: clinical and radiological features, lung function, and air inflammation // *Chest.* — 2006. — Vol. 129. — P. 661-668.
50. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbation of COPD: a randomized controlled trial // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 906-913.
51. Anderson D., MacNee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease // *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis.* — 2009. — Vol. 4. — P. 321-335.
52. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with COPD: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials // *Lancet Respir. Med.* — 2015. — Vol. 3. — P. 435-442.
53. Kim V., Han M.K., Vance G.B. et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD gene study // *Chest.* — 2011. — Vol. 140. — P. 626-633.
54. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M. et al. Bronchiectasis, exacerbation indices and inflammation in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 170. — P. 400-407.
55. Wise R.A. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of COPD progression // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 4-11.
56. Devanarayan V., Scholand M.B., Hoidal J. et al. Identification of distinct plasma biomarker signatures in patients with rapid and slow declining forms of COPD // *COPD.* — 2010. — Vol. 7. — P. 51-58.
57. Soler J.J., Sanchez L., Roman P. et al. Prevalence of malnutrition in outpatients with stable COPD // *Arch. Broncopneumol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 250-258.
58. Kuznar-Kaminska B., Batura-Gabrial H., Brajer B. et al. Analiza zaburzeń stanu odżywienia u pacjentów z POChP // *Pneumol. Alergol. Pol.* — 2008. — Vol. 76. — P. 327-333.
59. Makarevich A.E., Lemesheuskaj S.S. Dynamics of body composition in male patients during COPD development // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2015. — Vol. 83. — P. 424-430.
60. Rabinovich R.A., Bastors R., Ardite E. et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 643-650.
61. Fabri L.M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 204-212.

Надійшла до редакції 12.07.2016

PROBLEM OF CLINICAL PHENOTYPES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.E. Makarevich

Abstract

There are the difficulties in defining and classifying the new different clinical phenotypes of COPD such as overlapped asthma-COPD; frequently exacerbated; emphysemic-hyperinflated, fasted FEV₁ falling, deficient of α₁-antitrypsine, cachectic and eosinophilia in sputum. These phenotypes may help to interpersonal differentiation among COPD patients. Some of national guidelines propose a phenotype-guided therapy of COPD. Recognizing the different phenotypes within COPD is very important for better understanding the underlining disease processes as well as for the clinicians due to differing response to GOLD scheme of COPD therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes, cluster analysis, management.