

А.А. Королева, Ю.Л. Журавков

ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО "БГМУ"

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется значительной гетерогенностью клинической картины и темпами прогрессирования заболевания. Существующие диагностические показатели (в частности, объем форсированного выдоха за первую секунду) не могут полностью описать эту гетерогенность, в связи с чем возникла необходимость ввести понятие фенотипа болезни. Выделение отдельных фенотипов ХОБЛ не только позволяет объяснить различное течение заболевания, но и может помочь в выборе наиболее адекватной для каждого пациента терапии, что в свою очередь позволит улучшить качество жизни и прогноз больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), фенотип болезни.

А.А. Koroleva, Y.L.Zhuravkov

THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPES

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by considerable heterogeneity of clinical presentation and progression of the disease. Current diagnostic indicators (forced expiratory volume in first second in particular) not fully describe this heterogeneity, therefore, introduction of COPD phenotype concept become necessary. Individual COPD phenotypes identification not only explain the different course of the disease, but help in selection the most appropriate therapy for each patient, that in turn will improve the quality of life and prognosis in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the first second forced expiratory volume (FEV₁), disease phenotype.

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких ежегодно приводит к гибели и потери трудоспособности миллионы людей. Показатель смертности от ХОБЛ занимает 1-е место (70%) в структуре общей смертности от болезней органов дыхания. По данным экспертов ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности среди всех болезней, т.е. распространенность и смертность будут увеличиваться. Поэтому очевидно, что только углубленное изучение всех аспектов этого заболевания поможет найти выход из сложившейся ситуации.

Заболевание характеризуется ограничением скорости воздушного потока и в основу общепринятой классификации ХОБЛ (1) положен показатель бронхиальной проходимости - объем форсированного выдоха за 1-ю секунду или ОФВ₁.

Таблица 1. Классификация ХОБЛ в соответствии со степенью тяжести

Степень по GOLD	ОФВ ₁ , % от должного
I – легкая	≥80
II – умеренная	≥50 и <80
III – тяжелая	≥30 и <50
IV – крайне тяжелая	<30 или ОФВ ₁ <50% от должных величин в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

По аналогии с другими заболеваниями вполне резонно ожидать, что при нарастании степени тяжести ХОБЛ одышка, как один из основных симптомов, должна быть более выраженной. Однако, в исследовании ECLIPSE (рис. 1) было показано то, что мы часто

видели в клинической практике – как при среднетяжелой, так и при крайне тяжелой ХОБЛ есть пациенты с минимальной и очень выраженной одышкой. Таким образом, нет четкой корреляции между показателем ОФВ₁ (основным критерием степени тяжести ХОБЛ) и выраженностью клинической симптоматики (2).

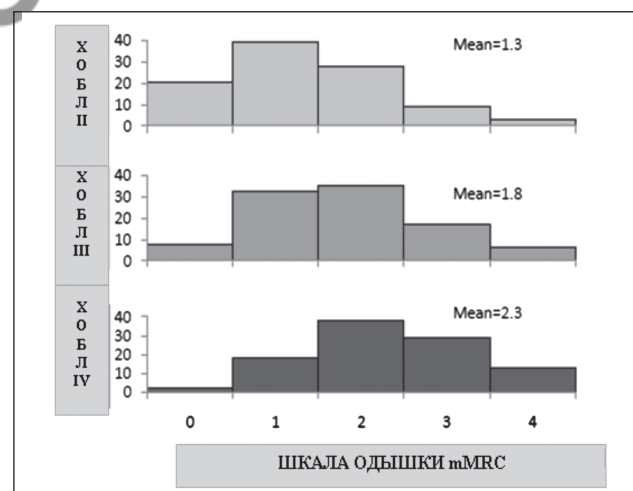


Рис.1. Оценка выраженности одышки по шкале mMRC у больных ХОБЛ. Популяция больных ХОБЛ разнородна в пределах даже одной степени тяжести по ряду признаков: скорости прогрессирования заболевания, частоте и тяжести обострения, ответа на терапию. Существует лишь очень слабая корреляция между ОФВ₁, симптомами и качеством жизни пациента. Поэтому некоторые эксперты (J.Reilly и др.) предлагают рассматривать ХОБЛ как гетерогенное заболевание, включающее различные подтипы, вызванные одними и теми же факторами (чаще всего курением), харак-

теризующиеся наличием бронхиальной обструкции, наличием обострений, но имеющими и отличительные черты. Всё это определяет современную тенденцию выделения различных фенотипов болезни.

Термин «фенотип» происходит от греческого слова «phaino» – являю – и подразумевает совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития. В медицине фенотип традиционно рассматривался как результат взаимодействия генотипа (наследственных признаков организма) с условиями внешней среды. Для того чтобы подчеркнуть многообразие ХОБЛ экспертами был предложен термин «клинический фенотип»: это характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) (2). Как видно из определения, в основу выделения фенотипа при ХОБЛ положен прогностический фактор.

Первые попытки разделения больных ХОБЛ на фенотипы принадлежит A.Dornhorst, который около 60 лет назад описал два хорошо нам известных подтипа: «розовые пыхтельщики» (больные с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела) и «синие отечники» (больные с хроническим бронхитом, цианозом, и признаками правожелудочковой сердечной недостаточности).

На сегодняшний день намечены следующие основные принципы выделения фенотипов ХОБЛ:

- по морфологическим признакам (эмфизема/ бронхит);
- по статусу курения;
- по полу;
- по возрасту;
- по выраженности бронхиальной гиперреактивности;
- по ответу на терапию;
- по наличию сопутствующих заболеваний;
- по частоте обострений;
- по активности системного воспаления.

В. Burrows с соавторами в 1966 году описали две подгруппы больных ХОБЛ, которые отличались между собой по клинической, функциональной, рентгенологической и морфологической картине, и назвали эти подгруппы эмфизематозным и бронхитическим фенотипами хронической обструкции дыхательных путей. Отличительные клинические признаки эмфизематозного и бронхитического типов ХОБЛ по Borge (2010 г.) представлены в табл. 2.

Эмфизематозный тип ХОБЛ связывают преимущественно с развитием панацинарной эмфиземы. В клинической картине преобладает одышка различной степени выраженности из-за уменьшения поверхности легких для диффузии газов. Такие больные обычно худые, кашель у них обычно сухой или с небольшим ко-

Таблица 2. Диффдиагностика эмфизематозного и бронхитического фенотипов ХОБЛ

Признак	Фенотип	
	бронхитический	эмфизематозный
Возраст	Более молодые (средний возраст 58 лет)	Более пожилые (средний возраст 68 лет)
Обструкция	Более выраженная - GOLD III – IV	Менее выраженная – GOLD I-II у 85,4 % больных
Масса тела	Сниженная	Повышенная
Одышка	Выраженная	Умеренная
Беспокойство и депрессия	Есть	Невысокий
Обострения	Частые	Реже
Снижение качества жизни	Выраженное	Умеренное
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	Реже	Чаще

личеством мокроты. Предел вентиляции достигается уже в состоянии покоя, поэтому они очень плохо переносят физическую нагрузку. Легочная гипертензия умеренно выражена, так как редукция артериального русла, вызванная атрофией межальвеолярных перегородок, не достигает значительных величин. Поэтому в клинической картине таких пациентов доминирует дыхательная недостаточность.

Бронхитический тип – это клинический вариант, при котором более выражен хронический бронхит, приводящий к постоянной гиперсекреции слизи и существенному нарушению вентиляции. В результате уменьшается содержание кислорода в альвеолах, нарушаются перфузионно-вентиляционные соотношения и развивается шунтирование крови. Это обуславливает характерный синюшный оттенок лица у этих пациентов. Такие больные тучные, в клинической картине преобладает кашель с обильной мокротой. Диффузный пневмосклероз, облитерация просвета кровеносных сосудов, значительная гипоксемия, эритроцитоз, выраженная легочная гипертензия быстро приводят к развитию декомпенсированного легочного сердца. Чем чаще обострения бронхита, тем хуже прогноз у пациентов.

Выделение этих типов ХОБЛ имеет прогностическое значение, так как при эмфизематозном варианте декомпенсация хронического легочного сердца происходит на более поздних стадиях по сравнению с бронхитическим.

Возраст, стаж курения, пол и этническая принадлежность могут значительно воздействовать на прогрессирование ХОБЛ. Например, общеизвестно, что с увеличением возраста прогрессирующе снижается функция легких. Все больше внимания уделяют

изучению гендерных различий в течении и лечении заболевания. Полагают, что женщины по сравнению с мужчинами больше подвержены развитию ХОБЛ вследствие различий в метаболизме сигаретного дыма, более высоким уровнем тревоги и депрессии. В основе этого могут лежать несколько механизмов: увеличение осаждения токсических веществ в легочной ткани у женщин, ухудшение клиренса и усиление ответной реакции на токсические вещества. Особую роль играют половые гормоны: стимуляция эстрогеновых рецепторов в легочной ткани приводит к усиленному метаболизму сигаретного дыма. Отмечено, что окислительный стресс, приводящий к повреждениям легочной ткани, больше выражен у курящих женщин, чем у курящих мужчин (3). Было показано в исследованиях, что уровень тревоги и депрессии коррелируют с увеличением частоты обострений и госпитализаций (4).

Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями диагностируется у пациентов с двумя и более обострениями в течение одного года. Предполагается, что около 12% больных ХОБЛ относятся к этому фенотипу, который требует особого подхода. В исследовании ECLIPSE была выявлена слабая корреляция между ОФВ₁ и числом обострений показано, что значительная часть больных ХОБЛ II степени тяжести относилась к категории пациентов с частыми обострениями, а более чем у 1/3 больных ХОБЛ IV степени тяжести обострения полностью отсутствовали (5). Также было отмечено, что при ежегодной оценке числа обострений в течение 3 лет наиболее мощным прогностическим фактором, определяющим вероятность обострений в следующем году, оказался не ОФВ₁, а число обострений за предыдущий год. Склонность к обострениям является довольно устойчивой характеристикой ХОБЛ, а число обострений в прошлом наряду со степенью тяжести ХОБЛ по ОФВ₁ в значительной степени определяет вероятность возникновения новых обострений.

Важнейшим компонентом, влияющим на течение ХОБЛ, является наличие сопутствующих заболеваний. В эпидемиологическом исследовании Mannino et al. (2008 год) изучалась 5-летняя выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от количества сопутствующих заболеваний. Было установлено, что уже при наличии трех сопутствующих заболеваний смертность максимальная.

Возможно, через несколько лет некоторые из этих характеристик фенотипов исчезнут из повседневной практики и появятся новые варианты. Но уже на сегодняшний день в некоторых национальных руководствах предлагается учитывать особенности течения ХОБЛ при назначении терапии ХОБЛ. Так, например, в испанском руководстве выделяют следующие клинические фенотипы, связанные с прогнозом заболевания и ответом на лечение: фенотип с частыми обострениями, смешанный «ХОБЛ с астмой», «эмфи-

зема – гиперинфляция». Бронхитический вариант в этой версии руководства отдельно не выделяется. Он может сопровождать каждый из трех фенотипов, предлагается его описывать как модифицирующий фактор.

В последние годы появились работы, демонстрирующие, что больные с разными фенотипами ХОБЛ неодинаково отвечают на проводимую медикаментозную терапию (6). Оказалось, что у больных с бронхитическим типом удается добиться лечебного эффекта при использовании рофлумиласта (селективного ингибитора 4-фосфодиэстеразы – бронхолитика) и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), в то время как при эмфизематозном типе эти препараты неэффективны. Максимальная эффективность комбинированной терапии (ИГКС + пролонгированные β_2 -агонисты) была достигнута у пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ, а минимальная – при эмфизематозном типе. В опубликованной в 2011 г. работе по оценке эффективности тиотропия при разных типах ХОБЛ (Fujimoto et al., 2011) было выявлено, что, несмотря на имеющуюся эффективность при эмфизематозном типе ХОБЛ, тиотропий существенно более эффективен при бронхитическом типе. Представляют интерес работы, демонстрирующие зависимость эффективности лечения больных ХОБЛ от комплайенса (т.е. готовности четко выполнять рекомендации врача): при высоком комплайэнсе смертность на 15% ниже, чем при низком.

Заключение.

Выделение отдельных фенотипов ХОБЛ не только позволяет объяснить течение заболевания у отдельных больных, но и помогает в выборе наиболее адекватной для пациентов терапии, что в свою очередь позволяет улучшить качество жизни и прогноз больных ХОБЛ. К сожалению, в связи с тем, что концепция фенотипирования ХОБЛ находится в начале своего развития, исследований, посвященных эффективности современных препаратов у больных с разными фенотипами ХОБЛ пока еще недостаточно.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011 // <http://www.goldcopd.org>.
2. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
3. Han W., Pentecost B.T., Pietropaolo R.L. et al. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells. *Mol. Carcinog.* 2005; 44: 202–11.
4. Jennings J.H., Digiovine B., Obeid D., Frank C. The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. *Lung* 2009;187:128–135.
5. Agusti A., Calverley P. M. A., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
6. Lee J-H, Lee YK, Kim E-K et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010; 104: 542-9.

Поступила 25.01.2013 г.