

УДК 616.24-036

Основные фенотипы хронической обструктивной болезни легких

Л.В. Куколь¹, Л.И. Арчакова^{1,2}, Е.Р. Молокова¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

The main phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

L. Kukol¹, L. Archakova^{1,2}, E. Molokova¹¹ St. Petersburg State University² St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин мировой заболеваемости и смертности с тенденцией к росту распространенности и нанесению значительного экономического ущерба во всех развитых странах. Выявляемое чаще на поздних стадиях необратимое нарушение проводимости дыхательных путей может быть предупреждено и вылечено, если осуществляется грамотный и полноценный менеджмент данной болезни. За последнее десятилетие в зарубежной литературе получил распространение термин «фенотип ХОБЛ», отражающий различные клинические типы пациентов с одним и тем же заболеванием. В обзоре рассматриваются различные, наиболее часто выделяемые фенотипы ХОБЛ, которые имеют прогностическое значение и позволяют определять соответствующую терапию, направленную на изменение клинически значимого результата.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, фенотипы

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main causes of global morbidity and mortality with a tendency to increase and significant economic damage in all developed countries. An irreversible disturbance of the conductivity of the respiratory tract often detected in the later stages, however, can be prevented and cured if competent and complete management of the disease is carried out. Over the past decade, the term "COPD phenotype," reflecting various clinical types of patients with the same disease, has become widespread in foreign literature. The review examines the most frequently identified phenotypes of COPD, which have prognostic information and allow to determine the appropriate therapy aimed at changing the clinically significant result.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, phenotypes

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире с тенденцией к росту распространенности и нанесению значительного эконо-

номического ущерба во всех развитых странах [1, 2]. Выявляемое чаще на поздних стадиях необратимое нарушение проводимости дыхательных путей может быть предупреждено и вылечено, если осуществляется грамотный и полноценный менеджмент данной болезни [3]. Российская Федерация относится к числу

стран с высокой распространенностью ХОБЛ — 15,3% в общей популяции по данным эпидемиологического исследования GARD [3, 4]. С накоплением как практических, так и научных данных стало ясно, что ХОБЛ представляет собой заболевание с крайне гетерогенными клиническими проявлениями. Основными факторами риска ХОБЛ признаны курение, пожилой возраст, астма в анамнезе, генетическая предрасположенность к заболеванию и наличие частых респираторных инфекций [5, 6]. За последнее десятилетие в зарубежной литературе получил распространение термин «фенотип ХОБЛ», отражающий различные клинические типы пациентов с одним и тем же заболеванием [7]. Это, в первую очередь, было связано с появлением научных данных о существовании генетических паттернов, определяющих тот или иной путь развития патологического процесса. Под фенотипом ХОБЛ понимают «один или несколько признаков болезни, по которым данный индивид отличается от других пациентов с ХОБЛ в плане клинически значимых особенностей заболевания, таких как респираторные симптомы, количество обострений, ответ на терапию, скорость прогрессирования болезни и вероятность летального исхода» [8]. Испанские ученые, первыми предложившие выделить фенотипы ХОБЛ, утверждают, что благодаря введению в практическую медицину этого понятия можно будет с достаточной прогностической значимостью разделить всех больных с ХОБЛ на подгруппы для того, чтобы назначать адекватную терапию каждому конкретному пациенту с достижением лучших клинических результатов. В настоящее время термин «фенотип» используется в целом ряде национальных рекомендаций по диагностике и терапии ХОБЛ [9]. Указывается на необходимость разграничивать понятие «ХОБЛ», которое объединяет в себе комплекс респираторных расстройств с частично обратимой обструкцией дыхательных путей, и термин «фенотип ХОБЛ», отражающий особенности течения заболевания у конкретного пациента.

Начиная с 2005 г. различные исследователи во всем мире выделили несколько фенотипов ХОБЛ (в среднем от 3 до 5) [8]. В качестве критериев для их определения использовали самые разные параметры, такие как объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и индекс Тиффно, количество обострений за год [10] и толерантность к физической нагрузке, тяжесть респираторных симптомов/одышки (опросники САТ и $mMRC$) [11] и качество жизни, данные компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки [12], а также степень эозинофилии. Доказано, что использование только показателя $ОФВ_1$ с целью определения тяжести заболевания, прогноза и подбора терапии не является

достаточным для достижения оптимального клинического результата [6].

Чаще всего выделяют следующие четыре фенотипа: без частых обострений, с частыми обострениями, с эмфиземой и перекрестный с астмой. Они доказанно определяют характер течения заболевания, его прогноз и ответ на терапию [8]. Также были описаны быстро прогрессирующий фенотип со стремительным снижением функции легких (по показателям спирометрии) [13]; фенотип с хроническим бронхитом (постоянный кашель с мокротой) [14] и фенотип с системными проявлениями у пациентов, страдающих ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. Однако их прогностическая и терапевтическая значимость еще обсуждается, а воспроизводимость в клинической практике требует дальнейшего изучения.

Фенотип без частых обострений

Фенотип без частых обострений является наиболее распространенным в европейской популяции пациентов и составляет 47,2%. К нему относятся больные ХОБЛ, которые обращались за неотложной медицинской помощью менее двух раз в связи с респираторными жалобами и не нуждались в госпитализации в течение года до того, как были включены в группу наблюдения. Среднее значение по шкале оценки одышки $mMRC$ у них составляет 1,5 балла; по опроснику САТ — 13,3 балла; другие симптомы (хрипы, хронический кашель) и сопутствующие заболевания представлены значительно меньше по сравнению с остальными фенотипами [15]. В этом случае чаще всего назначается терапия по требованию с бронходилататорами короткого действия (β_2 -агонисты — сальбутамол, тербуталин и холинолитики — ипратропий), рекомендованная в случае малой выраженности симптомов. В случае их неэффективности в контроле над заболеванием требуется переход к препаратам длительного действия [16].

Перекрестный синдром «астма-ХОБЛ»

Показано, что у 20–40% пациентов [8] с ХОБЛ имеют место симптомы и других обструктивных заболеваний дыхательных путей, в первую очередь, бронхиальной астмы — перекрестный “overlap” синдром «астма-ХОБЛ». Раньше этот фенотип описывали как «больные ХОБЛ с выраженным астматическим компонентом» или «ХОБЛ, осложненная астмой». В нее попадают ранее исключавшиеся из внимания исследователей пациенты с астмой и длительным стажем курения или больные ХОБЛ с приступами астмы в анамнезе. Описанный синдром отличают от других фенотипов значительная обратимость обструкции,

положительный тест с бронходилататорами и клинический ответ на терапию ингаляционными кортикостероидами [7]. Это чаще молодые пациенты (до 40 лет) женского пола с нормальным или повышенным ИМТ и такими сопутствующими заболеваниями, как ГЭРБ, остеопороз и гиперлипидемия [6]. Выделение этого фенотипа особенно важно с точки зрения назначаемого лечения, так как во многих исследованиях [17–19] было показано, что у таких пациентов преобладает эозинофильный характер воспаления (определяется по числу эозинофилов в мокроте или сыворотке крови >300 кл./мкл), и они соответственно лучше отвечают на противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами (ИГКС), что приводит к уменьшению выраженности симптомов и улучшению легочной функции. У них на фоне терапии ИГКС снижается число обострений, в отличие от других больных ХОБЛ с нейтрофильным профилем воспаления в дыхательных путях [20]. В частности, у пациентов с обратимой обструкцией на комбинированной терапии (ингаляционный кортикостероид + агонист β_2 -адренорецепторов длительного действия) бронходилатации прирост ОФВ₁ составил до 319 мл, в то время как при необратимой бронхообструкции, то есть у пациентов, не входящих в описываемый фенотип, прирост ОФВ₁ был 195 мл. Наличие одновременно у пациента и ХОБЛ, и астмы закономерно утяжеляет его состояние, увеличивает частоту и выраженность обострений, число койко-дней, проведенных в стационаре во время госпитализации, величину экономических затрат по сравнению с каждым из этих заболеваний в отдельности [21].

J.J. Soler Cataluña и соавт. [22] предложили использовать для постановки диагноза две группы критериев: большие и малые. Большие критерии включают выраженную обратимость бронхиальной обструкции в бронходилатационном тесте — увеличение ОФВ₁ $>15\%$ и >400 мл; эозинофилию мокроты; бронхиальную астму в анамнезе. К малым критериям относятся: высокий уровень общего IgE; атопия в анамнезе; положительный бронходилатационный тест как минимум в двух разных исследованиях (увеличение ОФВ₁ $>12\%$ и >200 мл). Для диагностики синдрома БА-ХОБЛ необходимо выявить у больного два больших критерия или один большой и два малых. Однако эта классификация ограничена недостатком убедительных доказательств взаимосвязи различных критериев с ответом на терапию [23, 24]. Для валидации этих критериев требуются дальнейшие исследования.

В 2014 г. Глобальной инициативой по астме (GINA) совместно с Глобальной инициативой по ХОБЛ (GOLD) были созданы первые рекомендации, раскрывающие проблемы диагностики и ведения пациентов с перекрестным синдромом. Согласно этому документу предложена ступенчатая тактика от определения у

больного наличия хронической обструкции до назначения специальных исследований. В стратегии выделены основные диагностические критерии, по которым клиницист предполагает астму, ХОБЛ или перекрестный синдром у пациента с хронической легочной обструкцией (возраст, характер респираторных симптомов, функция легких во время и между обострениями, анамнез, прогрессирование заболевания и результаты рентгенографии органов грудной клетки/КТ высокого разрешения). Если наиболее вероятен диагноз перекрестного синдрома, то медикаментозную терапию необходимо назначить как для больного астмой, то есть с обязательным включением ингаляционных глюкокортикостероидов [25, 26]. Так как этот вариант ХОБЛ имеет более неблагоприятный прогноз, чем ХОБЛ или астма в отдельности, назначение адекватной комбинированной терапии (бронходилататор длительного действия и ингаляционный глюкокортикостероид) с первых этапов лечения становится ключевым моментом контроля симптомов заболевания.

Фенотип с частыми обострениями

Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года, что служит основной причиной обращения за медицинской помощью, госпитализаций, летальных исходов и, соответственно, других подходов к терапии [8]. Частота клинической неэффективности при лечении обострений ХОБЛ в амбулаторных условиях, по разным данным, составляет 13–25% [7]. Под обострением ХОБЛ понимают «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [26]. Согласно результатам исследования ECLIPSE [10] с участием 2138 пациентов у 23% больных не отмечалось каких-либо обострений в течение 3 лет, в то время как 12% участников исследования демонстрировали ≥ 2 обострений в год в течение 3-летнего периода. Склонность к обострениям в течение всего периода исследования оставалась довольно стабильной характеристикой: около 60% пациентов, перенесших ≥ 2 обострений в первый год, продолжали иметь частые обострения в течение второго года наблюдения. Из этих 60% больных ХОБЛ, которые демонстрировали частые обострения в течение 2 лет подряд, около 70% продолжали иметь частые обострения. На настоящий момент в эту группу относят всех пациентов, имеющих ≥ 2 среднетяжелых или тяжелых обострений в течение года, требующих лечения системными кортикостероидами и/или антибиотиками [26]. Для того чтобы отличить новое обострение от неэффективно леченного предшествующего

щего, установлено, что период между обострениями должен составлять не менее 4 нед после разрешения предыдущего острого события или не менее 6 нед после начала обострения у больного, который не получал лечения по этому поводу [27]. Важно, что было показано: диагностика, основанная на рассказе самого пациента о клинических проявлениях обострения, достаточно надежна. Это подчеркивает важность расспроса больного о течении заболевания, а также потенциальной возможности самостоятельного контроля над симптомами и управления обострениями у больных ХОБЛ [28].

Выделяют следующие факторы риска, ассоциированные с этим фенотипом: пожилой возраст, тяжелая одышка, низкие показатели $ОФВ_1$ и парциального давления кислорода крови, обострения в анамнезе, хроническое воспаление дыхательных путей и сопутствующие системные воспалительные реакции, бронхиальная гиперсекреция и другие проявления заболеваний внелегочной локализации (сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, миопатия, ГЭРБ) [29]. Помимо этого, в ряде исследований идет речь о наличии генетической предрасположенности: полиморфизмы генов *CCL1* белка, отвечающего за хемотаксис моноцитов и макрофагов [30], и маннозо-связывающего лектина, инактивирующего большое число микроорганизмов через систему комплемента [31]. Предполагается, что различная экспрессия описанных генов ведет к разной индивидуальной чувствительности к респираторным инфекциям и, как следствие, соответствующему риску развития ХОБЛ [8]. Обнаружены различия в эпигенетической регуляции определенных локусов генома не только между здоровыми и больными лицами, но и внутри группы «фенотип с частыми обострениями», что определяет разный ответ на противовоспалительное лечение [32].

Клиническая картина у пациентов с этим фенотипом осложняется тем, что достоверно не происходит полного восстановления организма после каждого обострения и последствия острых событий постепенно накапливаются в виде респираторных симптомов и системных внелегочных проявлений. Это, в свою очередь, оказывает влияние на качество жизни, которое снижается тем больше, чем чаще возникают обострения заболевания. У больных прогрессивно снижается функция легких, уменьшается $ОФВ_1$ и определяются более высокие показатели по шкалам CAT и mMRC, диагностируется больше сопутствующих заболеваний [6]. Таким образом, можно сделать вывод о значительно растущем риске неблагоприятных исходов заболевания для этих пациентов, что требует особого подхода к терапии, ее персонализации и интенсивности. Это, в свою очередь, влияет на частоту и продолжительность госпитализаций, и следовательно, на

экономические расходы, так как больные ХОБЛ с частыми обострениями составляют 60% коечного фонда пульмонологических отделений [33].

Лечение должно включать не только базовое назначение бронходилататоров длительного действия, которые, как уже доказано, снижают частоту обострений [34, 35], но и дополнительный прием противовоспалительных и антимикробных препаратов. Так, рофлумиласт (селективный ингибитор ФДЭ-4) доказал свою эффективность в отношении снижения числа обострений и улучшения качества жизни у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и сопутствующим хроническим бронхитом [36]. В качестве антибиотика рекомендуется применять макролиды [37] длительным курсом для профилактики инфекции дыхательных путей. Это снижает частоту обострений на 20–40%, а также оказывает противовоспалительное действие без доказанного повышения резистентности микроорганизмов. Данные лекарственные средства целесообразно назначать пациентам в стабильную фазу болезни, однако продолжительность терапии и выбор препарата остаются вопросом дальнейших исследований [10].

Согласно рекомендациям Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR) фенотип с частыми обострениями следует разделять на два подтипа: с эмфиземой и с хроническим бронхитом. В итоге авторы выделяют суммарно четыре фенотипа: тип А — ХОБЛ с эмфиземой или хроническим бронхитом с редкими обострениями; тип В — сочетание БА и ХОБЛ с частыми или редкими обострениями; тип С — ХОБЛ с эмфиземой и частыми обострениями (без хронического бронхита); тип D — ХОБЛ с хроническим бронхитом и частыми обострениями. Определение хронического бронхита было дано в 1958 г. на симпозиуме CIBA и подтверждено Всемирной организацией здравоохранения в 1961 г., а в 1962 г. — Американским торакальным обществом, как наличие продуктивного кашля или откашливания мокроты в течение более 3 мес в году не менее двух лет подряд. Фенотип хронического бронхита включает больных ХОБЛ, у которых он является превалирующим проявлением заболевания. Бронхиальная гиперсекреция при этом сопровождается более выраженным воспалением в дыхательных путях и соответственно более высоким риском респираторных инфекций. Это объясняет, почему больные с хроническим бронхитом имеют более частые обострения, чем пациенты без хронической продукции мокроты [37]. По результатам КТ высокого разрешения значительная часть больных с хроническим бронхитом и повторными обострениями имеют бронхоэктазы, что, во-первых, утяжеляет прогноз, а во-вторых, позволяет выделить таких пациентов в отдельную фенотипическую группу с бронхоэктазами, которая также требует пристального внимания врача [38].

Фенотип ХОБЛ с эмфиземой

Этот фенотип описывает пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдаются выраженная одышка и сниженная толерантность к физической нагрузке, сопровождаемые признаками легочной гиперинфляции [39]. Как правило, такие больные имеют сниженный индекс массы тела. Достоверным методом оценки степени эмфизематозных изменений в легких является КТ высокого разрешения, при этом тяжесть состояния больного определяется выраженностью этих проявлений, а не показателем ОФВ₁ [40]. Также для них характерны низкие показатели диффузионной способности легких, определяемые по диффузии монооксида углерода (трансфер-фактор) сразу после бронходилатационного теста [41].

Клиническое значение выделения данного фенотипа состоит в том, что степень выраженности одышки, снижения толерантности к физической нагрузке и легочная гиперинфляция являются независимыми предикторами летального исхода, не связанными с тяжестью обструкции дыхательных путей, определяемой по ОФВ₁. В связи с этим особенно возрастает значение данных КТ высокого разрешения, по которым определяются эмфизематозные изменения, напрямую влияющие на исход заболевания и риск смерти пациента [42]. Тяжелая эмфизема имеет неблагоприятный прогноз еще и потому, что сопровождается более быстрым ежегодным снижением ОФВ₁ [41]. Она также часто сопровождается остеопорозом, атеросклерозом и раком легких.

Еще одна особенность, которая подтверждает целесообразность выделения этого фенотипа, состоит в развитии у таких больных сердечно-сосудистых заболеваний. Легочная гиперинфляция приводит к уменьшению размеров сердца и развитию диастолической дисфункции. Вначале изменения затрагивают левый желудочек вследствие снижения преднагрузки, далее вторично правый. Снижение сердечного выброса с развитием сердечной недостаточности ведет к снижению толерантности к физической нагрузке [43]. Была доказана связь изменений со степенью выраженности эмфиземы. Таким образом, повлияв на легочную гиперинфляцию с помощью адекватных терапевтических методов, можно закономерно добиться улучшения показателей работы сердечно-сосудистой системы и повышения толерантности к физической нагрузке, а следовательно, и качества жизни.

Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ с эмфиземой является обратимой [8]. Согласно клиническим рекомендациям [26] требуется назначение двойной терапии лекарственных средств длительного действия (м-холиноблокатор + β_2 -агонист адrenoceptorов), в том числе в виде фиксированных комбинаций:

умеклидиния бромид/вилантерол, гликопиррония бромид/индакатерол, тиотропия бромид/олодатерол [44]. Немаловажную роль играют также хирургическое лечение в виде редукции легочной ткани (особенно при поражении эмфиземой верхних сегментов) [45–47] и программа реабилитации пульмонологического больного [48], которые могут существенно снизить выраженность одышки, повысить толерантность к физической нагрузке.

Таким образом, неоднократно была подтверждена целесообразность выделения фенотипов ХОБЛ, что является ключевым для подбора адекватного и эффективного лечения. Концепция определения фенотипов ХОБЛ для выбора фармакотерапии была подробно описана в Испанских рекомендациях по лечению ХОБЛ — *Guía Española de la EPOC (GesEPOC)* [49]. Главная цель лечения ХОБЛ состоит из следующих трех компонентов: уменьшение хронических проявлений заболевания, снижение частоты и тяжести обострений и улучшение прогноза, при этом следует стремиться как к ближайшим, так и к отдаленным результатам (уменьшение риска обострений, замедление темпов снижения легочной функции, повышение выживаемости) [26]. Существует ряд общих мер, которые актуальны для всех больных ХОБЛ, — отказ от курения, рациональное питание, регулярная физическая активность, оценка и лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация [50, 51]. Выбор же лекарственной терапии определяется фенотипом ХОБЛ у конкретного пациента. Так реализуется персонализированный подход к диагностике, лечению и мониторингу эффекта у каждого больного [52]. Суммируя сказанное выше, можно выделить следующие опорные положения для терапии пациентов ХОБЛ с различными фенотипами:

- в основе лечения стабильной ХОБЛ лежат длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) — м-холинолитики и β_2 -агонисты адrenoceptorов, а другие препараты, добавляемые к ДДБД, зависят от фенотипа ХОБЛ;
- лечение фенотипов с нечастыми обострениями, как с эмфиземой, так и с хроническим бронхитом, основано на комбинации разных ДДБД;
- лечение перекрестного с астмой фенотипа основано на комбинации ДДБД с иГКС;
- лечение фенотипов с эмфиземой и частыми обострениями основано на добавлении иГКС и теofilлина (в зависимости от степени тяжести) к ДДБД;
- лечение фенотипа с хроническим бронхитом и частыми обострениями основано на добавлении иГКС, ингибиторов фосфодиэстеразы-4 или муколитиков (в зависимости от степени тяжести) к ДДБД. В отдельных случаях могут назначаться антибиотики с профилактической целью.

Помимо описанных выше наиболее распространенных и изученных фенотипов, выделяют также: ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями, ХОБЛ с физической или эмоциональной «слабостью», ХОБЛ с быстрым снижением ОФВ₁, ХОБЛ с гиперреактивностью, ХОБЛ у женщин и многие другие [52].

В 2016 г. были опубликованы результаты многоцентрового наблюдательного исследования SUPPORT, посвященного изучению распределения фенотипов ХОБЛ и подходов к лечению на территории РФ. Наибольшую долю составили пациенты с частыми обострениями и хроническим бронхитом — 37%, без частых обострений — 36%, с частыми обострениями, но без хронического бронхита — 14%, перекрестный с бронхиальной астмой фенотип — 13% [53]. Существуют также немногочисленные исследования в других странах, например, на территории Северной и Восточной Европы частота распространенности фенотипа с редкими обострениями (тип А) составила 63%, с частыми обострениями и хроническим бронхитом (тип D) — 20,4%, с частыми обострениями без хронического бронхита (тип С) — 9,5%, перекрестный син-

дром «астма-ХОБЛ» (тип В) — 6,9% [7]. Оценка распространенности фенотипов ХОБЛ на территории России показала, что тип А встречается в 58%, тип В — 7%, тип С — 9%, тип D — 26%, и эти результаты отличаются от данных, полученных отечественными пульмонологами [52]. На территории Испании, где впервые были проведены работы по исследованию фенотипов ХОБЛ и созданы соответствующие рекомендации, фенотип без обострений регистрируется в 60,6% случаев, перекрестный синдром «астма-ХОБЛ» — в 15,9%, фенотип с обострениями и хроническим бронхитом — в 19,3%, с обострениями и без хронического бронхита — в 4,3% наблюдений [54].

Заключение

Большинство имеющихся на сегодняшний день исследований по фенотипам ХОБЛ различаются по терминологии, выбору участников исследования, набору переменных, статистическим методам. Необходимо разработка стратегии лечения для различных фенотипов ХОБЛ.

Список литературы

1. Make B.J., Yawn B.P. Breathing Life Into COPD Management: Ongoing Monitoring, Pulmonary Rehabilitation, and Individualized Care. *Chest* 2018; 154 (4): 980–981. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1023.
2. Илькович Ю.М., Суховская О.А., Кузубова Н.А. Фармакоэкономические аспекты ХОБЛ и антитабачная пропаганда. *Болезни органов дыхания* 2008; (3): 53–55. [Ilkovich Yu.M., Sukhovskaya O.A., Kuzubova N.A. Pharmacoeconomic aspects of COPD and anti-tobacco propaganda. *Bolezni organov duhania* 2008; (3): 53–55. (In Russ.)].
3. Куколь Л.В., Акулин И.М., Пупышев С.А. Организация медицинской помощи и менеджмент заболевания при хронической обструктивной болезни легких. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2016; (1): 21–28. [Kukol' L.V., Akulin I.M., Pupyshov S.A. Organization of medical care and disease management in chronic obstructive pulmonary disease. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny* 2016; (1): 21–28. (In Russ.)].
4. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* 2014; (9): 963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
5. Акопов А.Л., Амосов В.И., Баранова О.П. и др. Справочник по пульмонологии. М.: GEOTAR-Media 2009; 928 [Akopov A.L., Amosov V.I., Baranova O.P. et al. *Spravochnik po pulmonologii*. М.: GEOTAR-Media 2009: 928. (In Russ.)].
6. Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir J.* 2017; (3): 49.
7. Han M.K., Agustí A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2010; (182): 598–604.
8. Miravittles M., Myriam C., Soler-Cataluña J.J. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. *Archivos de Bronconeumología* 2012; 48 (3): 86–98.
9. Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. doi: 10.1183/13993003.01170-2015.
10. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; (363): 1128–1138.
11. Garcia-Aymerich J., Gómez F.P., Benet M. et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax* 2011; (66): 430–437.
12. Hoffman E.A., Lynch D.A., Barr R.G. et al. IWPFI Investigators. Pulmonary CT and MRI phenotypes that help explain chronic pulmonary obstruction disease pathophysiology and outcomes. *J. Mag. Reson Imaging* 2016; 43 (3): 544–557. doi: 10.1002/jmri.25010.
13. Mirza S., Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92 (7): 1104–1112. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.03.020.
14. Mair G., Maclay J., Miller J.J. et al. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respir Med.* 2010; (104): 1683–1690.
15. Calle R.M., Casamor R., Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; (12): 2373–2383. doi: 10.2147/COPD.S137872.
16. Kankaanranta H., Harju T., Kilpeläinen M. et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 116 (4): 291–307. doi: 10.1111/bcpt.12366.
17. 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 chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
18. Yun J.H., Lamb A., Chase R. et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (6): 2037–2047. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.010.
 19. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
 20. Miravittles M. Corticoides inhalados en la EPOC por fenotipo en lugar de por gravedad. Argumentos a favor. *Arch. Bronconeumol.* 2011; (47): 271.
 21. Ortega H., Llanos J.P., Lafeuille M.H. et al. Burden of disease associated with a COPD eosinophilic phenotype. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2425–2433. doi: 10.2147/COPD.S170995.
 22. Soler Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L. et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (9): 305–346.
 23. Barrecheguren M., Román-Rodríguez M., Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma — COPD overlap syndrome in a patient with COPD? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; (10): 1745–1752. doi: 10.2147/COPD.S87025.
 24. Golpe R., Sanjuán López P., Cano Jiménez E. et al. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch. Broncopneumol.* 2014; 50 (8): 318–324. doi: 10.1016/j.arbres.
 25. Global Initiative for Asthma & Global Initiative for COPD, 2014, Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome.
 26. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2018; <http://www.goldcopd.org>.
 27. Soler Cataluña J.J., Martínez García M.A., Catalan Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Top Respir. Med.* 2011; (6): 7–12.
 28. Jordan R.E., Majothi S., Heneghan N.R. et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol. Assess* 2015; 19 (36): 1–516.
 29. Wan E.S., De Meo D.L., Hersh C.P. et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2011; (105): 588–594.
 30. Takabatake N., Shibata Y., Abe S. et al. A single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; (174): 875–885.
 31. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.* 2010; (2): 114–122.
 32. Lee S.W., Hwang H.H., Hsu P.W. et al. Whole-genome methylation profiling from PBMCs in acute-exacerbation COPD patients with good and poor responses to corticosteroid treatment. *Genomics* 2018; pii: S0888-7543(18)30338-0. doi: 10.1016/j.ygeno.2018.09.010.
 33. Patel J.G., Coutinho A.D., Lunacek O.E., Dalal A.A. COPD affects worker productivity and health care costs. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2301–2311. doi: 10.2147/COPD.S163795.
 34. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; (364): 1093–1103.
 35. Игнатьев В.А., Тумова О.Н., Дидур М.Д. и др. Влияние тиотропия бромиды на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2007; (1): 88–94. [Ignatiev V.A., Titova O.N., Didur M.D. et al. The effect of tiotropium bromide on the effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologia* 2007; (1): 88–94. (In Russ.)].
 36. Rhee C.K., Chang J.H., Choi E.G. et al. Zabofloxacin versus moxifloxacin in patients with COPD exacerbation: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized, controlled, Phase III, non-inferiority trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; (10): 2265–2275. doi: 10.2147/COPD.S90948.
 37. Butler A., Walton G.M., Sapey E. Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD. 2018; 1–13. doi: 10.1080/15412555.2018.1476475.
 38. Martínez-García M.A., Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 1401–1411. doi: 10.2147/COPD.S132961.
 39. Gagnon P., Guenette J.A., Langer D. et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 187–201. doi: 10.2147/COPD.S38934.
 40. Coxson H.O., Leipsic J., Parraga G., Sin D.D. Using pulmonary imaging to move chronic obstructive pulmonary disease beyond FEV1. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (2): 135–44. doi: 10.1164/rccm.201402-0256PP.
 41. Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; (185): 44–52.
 42. Jones J.H., Zelt J.T., Hirai D.M. et al. Emphysema on Thoracic CT and Exercise Ventilatory Inefficiency in Mild-to-Moderate COPD. *COPD* 2017; 14 (2): 210–218. doi: 10.1080/15412555.2016.1253670.
 43. Hulo S., Inamo J., Dehon A. et al. Chronotropic incompetence can limit exercise tolerance in COPD patients with lung hyperinflation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; (11): 2553–2561. doi: 10.2147/COPD.S112490.
 44. Di Marco F., Santus P., Scichilone N. et al. Symptom variability and control in COPD: Advantages of dual bronchodilation therapy. *Respir Med.* 2017; (125): 49–56. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.001.
 45. Wang Y., Lai T.W., Xu F. et al. Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017; (8): 78031–78043.
 46. Суховская О.А., Черный С.М., Акопов А.Л. и др. Хирургическая редукция объема легких при диффузной эмфиземе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2003; 162 (2): 21–24. [Sukhovskaya O.A., Chernyy S.M., Akopov A.L. et al. Surgical reduction of lung volume with diffuse emphysema. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2003; 162 (2): 21–24. (In Russ.)].
 47. Яблонский П.К., Николаев Г.В., Филиппова Т.А., Петрунькин А.М. Отбор пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для хирургической редукции объема легких. *Пульмонология* 2006; (3): 86–92. [Yablonskiy P.K., Nikolaev G.V., Filippova T.A., Petrunkin A.M. Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for surgical reduction of lung volume. *Pulmonologia* 2006; (3): 86–92. (In Russ.)].
 48. Camillo C.A., Langer D., Osadnik C.R. et al. Survival after pulmonary rehabilitation in patients with COPD: impact of functional exercise capacity and its changes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; (11): 2671–2679. doi: 10.2147/COPD.S113450.
 49. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M. et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch. Bronconeumol.* 2014; (50) (Suppl. 1): 1–16.

50. Смирнова М.А., Яблонский П.К., Суховская О.А. Основные причины отказа от курения больных хронической обструктивной болезнью легких. Профилактическая медицина 2014; 2 (2): 82. [Smirnova M.A., Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. The main reasons for quitting smoking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Profilakticheskaya medicina 2014; 2 (2): 82. (In Russ.)].
51. Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. и др. Опыт оказания медицинской помощи при отказе от курения больным заболеваниями органов дыхания. Академический журнал Западной Сибири 2015; 11 (3): 35–38. [Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G. et al. Experience in Providing Medical Care for Smoking Patients with Respiratory Diseases to Stop Smoking. Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri 2015; 11 (3): 35–38. (In Russ.)].
52. Siafakas N., Corlateanu A., Fouka E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? COPD 2017; 14 (3): 367–374. doi: 10.1080/15412555.2017.1303041.
53. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. Практическая пульмонология 2016; (3): 20–25. [Arhipov V.V., Arhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. Frequency of occurrence of separate phenotypes of a chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment. Prakticheskaya pul'monologiya 2016; (3): 20–25. (In Russ.)].
54. Miravittles M., Barrecheguren M., Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2015; 19 (8): 992–998. doi: 10.5588/ijtld.15.0021.

Поступила в редакцию 26.12.2018 г.

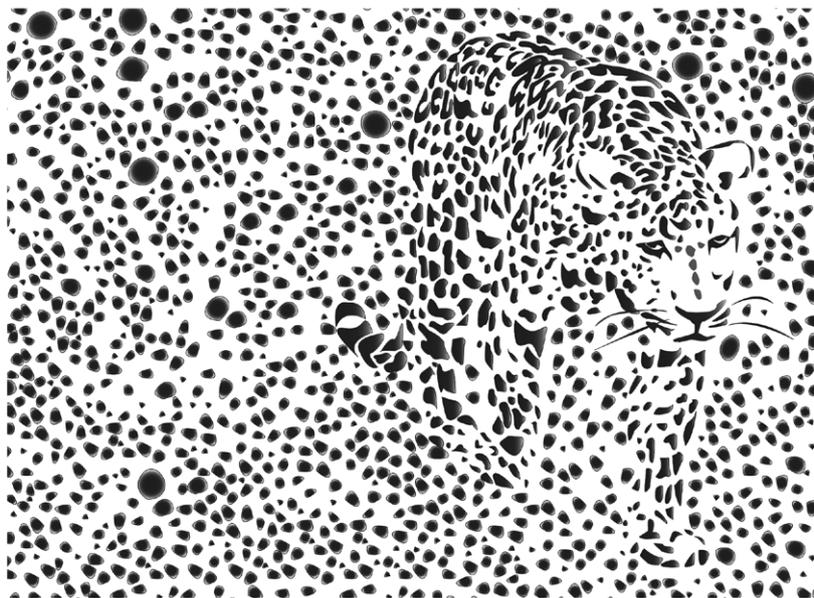
Сведения об авторах:

Куколь Лидия Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: lkukol@mail.ru;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; доцент кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: larchakova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Молокова Евгения Руслановна — студентка VI курса медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT® TB