

Л. И. Конопкина

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПОВ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В условиях сегодняшнего дня, решая вопрос о лечении больного хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), врач прежде всего должен понимать, кого он будет лечить. Кто он, больной ХОЗЛ? Как правило, это курильщик, который может иметь еще и профессиональные вредности; он часто кашляет, причем преимущественно по утрам; имеет одышку, как правило, при выполнении физической нагрузки; по возрасту этот пациент чаще старше 40 лет; и что чрезвычайно важно — он имеет прогрессирующую необратимую (или частично обратимую) бронхиальную обструкцию. В свое время для описания больного ХОЗЛ даже была предложена так называемая «азбука ХОЗЛ», в которую включены самые главные признаки, характеризующие больного: А — возраст (*англ.* — **A**ge) 40 лет и более; В — одышка (*англ.* — **B**reathlessness); С — хронический кашель (*англ.* — **C**ough), возможно с мокротой, и/или табакокурение (*англ.* — **C**igarette smoking).

Еще в начале 2000-х годов были сформулированы основные постулаты, а также сформировано «новое видение» проблемы ХОЗЛ, освещенное в европейском стандарте GOLD. С этого времени определение и классификация тяжести заболевания основывались на уровне маркера бронхиальной обструкции — ОФВ₁, а спирометрическая классификация оказалась полезной для оценки качества жизни больного, планирования использования ресурсов здравоохранения, а также для прогнозирования развития обострений и предсказания уровня летальности.

В настоящее время становится все более понятным, что уровень ОФВ₁ не в полной мере отражает сложную картину клинических проявлений заболевания. В связи с этим, можно сказать, началась «новейшая история» проблемы ХОЗЛ, связанная с клиническим фенотипированием.

Что дает клиническое фенотипирование практикующему врачу? Прежде всего, возможность идентифицировать пациентов с определенными клиническими и прогностическими характеристиками, но главное — помочь в выборе оптимальной терапевтической тактики.

Наиболее часто встречаемые фенотипы ХОЗЛ, описанные в научной литературе в 2009–2015 гг., можно представить следующим образом:

- преимущественно хронический бронхит;
- преимущественно эмфизема;
- буллезная болезнь (эмфизема с буллами);
- ХОЗЛ с обратимой бронхиальной обструкцией;
- ХОЗЛ в сочетании с бронхиальной астмой (БА);
- ХОЗЛ с эозинофилией крови;
- ХОЗЛ с бактериальной колонизацией нижних дыхательных путей (НДП);

- ХОЗЛ с частыми обострениями;
- ХОЗЛ со стремительным падением ОФВ₁;
- ХОЗЛ с выраженным системным воспалением;
- ХОЗЛ с коморбидными заболеваниями;
- ХОЗЛ у женщин;
- ХОЗЛ, характеризующееся ранним появлением симптомов болезни («молодые больные»);
- ХОЗЛ, характеризующееся дефицитом α₁-антитрипсина (генетический фенотип);
- ХОЗЛ с наличием бронхоэктазов;
- ХОЗЛ с легочной кахексией.

Первое разделение больных на субтипы было предложено еще в 1955 г.: первый субтип — это больные с эмфиземой, одышкой без цианоза, со сниженной массой тела (так называемые «розовые пыхтельщики»); второй субтип — это больные с хроническим бронхитом, цианозом, отеками, с признаками правожелудочковой недостаточности (так называемые «синие отечники/одутловатики»). Несколько позже, в 1966 г., В. Burrows с соавторами также описал две подгруппы больных ХОЗЛ, отличавшиеся между собой не только клинической, но и функциональной, рентгенологической и морфологической картиной, и назвал эти подгруппы эмфизематозным и бронхитическим фенотипами заболевания.

В современных условиях рентгенологические методы диагностики (в особенности компьютерная томография) позволяют дифференцировать больных с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами.

Практикующему врачу важно помнить, что разные фенотипы ХОЗЛ отличаются не только клинико-морфологическими характеристиками, но и разным ответом на медикаментозную терапию. Так, в исследовании J.-H. Lee с соавторами (2010) была оценена эффективность трехмесячного лечения 165 больных ХОЗЛ ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) в сочетании с бета-агонистом длительного действия (БАДД). Были выделены 4 группы больных в зависимости от выраженности бронхообструкции и эмфиземы: 1) больные с преобладанием эмфиземы (высокий индекс эмфиземы при нетяжелой обструкции); 2) больные с преобладанием обструкции (тяжелая обструкция при незначительной выраженности эмфиземы); 3) больные с тяжелой обструкцией и выраженной эмфиземой; 4) больные с легкой выраженностью как обструкции, так и эмфиземы. Результаты исследования показали, что терапия иГКС/БАДД была малоэффективной при эмфизематозном варианте ХОЗЛ, но наиболее эффективной при низком уровне ОФВ₁.

Что касается фенотипа с обратимой бронхиальной обструкцией, еще в начале 2000-х годов по данным мониторинга пациентов в нашей клинике было показано, что 23,1 % больных ХОЗЛ периодически демонстрируют прирост ОФВ₁ в пробе с сальбутамолом

более чем на 15 % и более чем на 200 мл. Именно эти пациенты хорошо реагируют на терапию иГКС.

Сочетание ХОЗЛ и БА в 2014 г. было предложено именовать термином так называемого синдрома «перекреста» БА и ХОЗЛ (*англ.* — ACOS (Asthma-COPD overlap syndrome)) [4]. Было показано, что от 10 до 20 % больных ХОЗЛ имеют ACOS. Этот синдром характеризуется постоянным ограничением дыхательного потока с рядом клинических признаков, характерных как для БА, так и для ХОЗЛ: у больных с ACOS более выражена обратимость обструкции, у них чаще встречаются обострения, в то же время им присуща более тяжелая дыхательная недостаточность. Несмотря на то, что в настоящее время еще не определены наиболее надежные диагностические биомаркеры для выявления ACOS, именно у этой категории больных отмечена лучшая эффективность иГКС, поскольку эозинофильное воспаление, более характерное для БА, является обратимым. Вместе с тем, эозинофильное воспаление может быть присущим и для больных ХОЗЛ с тяжелой обструкцией преимущественно в период обострений.

Бактериальная колонизация НДП больных ХОЗЛ, по нашим данным, идентифицируется более чем у 40 % больных в стабильную фазу заболевания, при этом в 87,2 % случаев выявляются условнопатогенные (преимущественно Грам-отрицательные) микроорганизмы. Постоянная колонизация НДП микроорганизмами способствует увеличению частоты обострений. Безусловно, лечебные программы больных ХОЗЛ с высокой микробной нагрузкой должны включать эрадикационные методы, но при этом нельзя исключать и иГКС при необходимости их назначения.

Биологические фенотипы больных в зависимости от количества обострений и биомаркеры, ассоциированные с этими фенотипами, подробно изучены в проспективном обсервационном исследовании M. Vafadhel et al., (2011), куда было включено 145 больных. За год наблюдения у 86 из них было зафиксировано 182 обострения, что в среднем составило более 2 в год. В ходе анализа этих обострений были определены 4 биологических кластера: обострения, ассоциированные с бактериями (35 % больных); обострения, ассоциированные с вирусами (34 %); обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты (20 %) и маловоспалительные обострения (11 %). При сходной клинической симптоматике обострений больные, относившиеся к разным фенотипам, различались по этиологии и выраженности воспаления в НДП. Так, обострения, ассоциированные с бактериями, характеризовались увеличением числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, повышением уровня микробной нагрузки; наиболее значимым биомаркером их был уровень IL1 β мокроты, а лучшим сывороточным биомаркером оказался С-реактивный белок (СРБ). Наиболее значимым биомаркером при обострениях, ассоциированных с вирусами, оказался уровень хемокина CXCL10 сыворотки крови. Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофи-

лия периферической крови. Безусловно, пока еще рано говорить о широком применении в повседневной клинической практике таких биомаркеров, как CXCL10 и IL1 β , но уже сегодня возможно рутинное исследование эозинофилии крови и СРБ сыворотки крови.

В научной литературе большое внимание уделяется фенотипу ХОЗЛ со стремительным падением ОФВ₁, то есть с быстрым прогрессированием заболевания. Результаты проведенного нами мониторинга больных в течение 1999–2009 гг. показали, что самыми высокими темпами прогрессирования болезни отличаются больные с бактериальной колонизацией НДП, особенно при частых обострениях. Наиболее вероятно, стремительное падение ОФВ₁ потребует и усиления базисной терапии (прежде всего, увеличения дозы иГКС).

Женщины и ХОЗЛ — это особая проблема. По данным крупных эпидемиологических исследований, у женщин, страдающих ХОЗЛ, отмечен более высокий рост летальности, чем у мужчин. Кроме того, к особенностям течения заболевания у женщин отнесены более короткий анамнез болезни, меньший стаж курения, более высокий уровень РаО₂ и более низкий уровень РаСО₂, менее выраженная эмфизема, более выраженная одышка, более низкие значения индекса массы тела, меньшее количество сопутствующих заболеваний, более низкая физическая выносливость, а также более низкие параметры качества жизни.

Раннее (до 40 лет) появление первых симптомов ХОЗЛ у больных может быть связано и с ACOS, и с генетическим дефектом, в том числе и с вовремя не диагностированным дефицитом α_1 -антитрипсина, и с другими, пока что менее изученными, проблемами. Эти вопросы потребуют своего решения в дальнейшем.

Формирование вторичных бронхоэктазов при ХОЗЛ не исключает назначения больным иГКС, а легочная кахексия как признак развития тяжелой дыхательной недостаточности требует постоянной кислородной поддержки при обязательном приеме высоких доз как иГКС, так и бронходилататоров.

Сколько же всего фенотипов ХОЗЛ? До настоящего времени не достигнуто согласия в отношении возможного их числа. Больной может одновременно относиться к разным фенотипам, но врач при выборе лечебной программы всегда должен ориентироваться на самый «проблемный» фенотип.

Выводы

1) фенотипирование позволяет идентифицировать пациентов с определенными клиническими и прогностическими характеристиками и предложить оптимальную медикаментозную терапию;

2) добавление иГКС к бронходилататорам преимущественно показано при фенотипе ХОЗЛ с частыми обострениями, при синдроме «перекреста» БА и ХОЗЛ (ACOS), при высокой эозинофилии крови, при высокой обратимости бронхиальной обструкции, а также при выраженной системной воспалительной реакции (причем в фокусе должны находиться женщины).