



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ НА ТЕМУ ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Сайфиддинова Мухайё Саидахматовна¹,
Баходиров Сардор Баходир угли²,
Бобоёров Сардор Учкун угли³,
Бобоёрова Хайитой Учкун кизи⁴.

Термезский филиал

Ташкентской медицинской академии^{1,2,3,4}.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7269387>

ARTICLE INFO

Received: 10th October 2022

Accepted: 20th October 2022

Online: 31st October 2022

KEY WORDS

хроническая обструктивная
болезнь легких,
эпидемиология, факторы
риска, базисная терапия

ABSTRACT

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медицинская проблема. По данным исследования Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), распространенность ХОБЛ в популяции 15,3%. Установлены внешние и внутренние факторы риска ХОБЛ. Для пациентов с ХОБЛ существенным является влияние болезни на их повседневную деятельность, так как болезнь часто сопровождается одним или более сопутствующими заболеваниями и/или системными эффектами. Повышенные маркеры воспаления значимо ассоциируются с повышением смертности от любых причин среди больных ХОБЛ, а увеличение физической активности снижает уровень системного воспаления. Отмечается, что значение пищевых волокон также может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием. В статье подчеркивается, что клинические фенотипы ХОБЛ могут быть сложносоставными, поскольку могут меняться под влиянием терапии и/или вследствие обычного течения заболевания. При выраженных симптомах ХОБЛ стартовая терапия должна состоять из длительно действующих b2-агонистов и М-холинитиков. Вопрос о дополнительном назначении ингаляционных глюкокортикостероидов и ингибиторов фосфодиэстеразы-4 решается в зависимости от особенностей дальнейшего течения ХОБЛ.

Проблемные вопросы эпидемиологии
хронической обструктивной болезни
легких Хроническая обструктивная

болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная
медицинская проблема, поскольку
является третьей причиной смертности



после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсультов в мире [1, 2]. В исследованиях показано, что при диагностике ХОБЛ на основании данных спирометрии от 5 до 15% взрослого населения в индустриальных странах страдают этим заболеванием [3]. Основным фактором, вызывающим ХОБЛ, является табачный дым (в результате потребления табака или вдыхания вторичного табачного дыма). Ввиду высокой распространенности табакокурения среди населения ожидалось, что к 2020 г. ХОБЛ займет пятое место среди смертоносных заболеваний [3]. За 15 лет многое сделано для профилактики и уменьшения бремени тяжелых последствий болезни. Благодаря деятельности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2003 г. государства – члены ВОЗ приняли рамочную конвенцию по борьбе против табака с целью защиты миллиардов людей от вредного воздействия табачного дыма. Использовался стандартизованный опросник для оценки респираторных симптомов. Средний возраст опрошенных составил 43,4 года, из них 57,2% были женщины. По полученным результатам и на основании спирометрических данных ХОБЛ зарегистрирована у 21,8% респондентов. Диагноз был установлен согласно критериям диагностики ХОБЛ как отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1)/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) выборке с использованием стандартизированной методологии. Распространенность ХОБЛ с респираторными симптомами в общей исследуемой популяции на основе

экстраполяции данных составила 15,3% [6, 7]. При оценке данных масштабных международных эпидемиологических исследований Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) и Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) можно сделать вывод, что сегодня в мире насчитывается приблизительно 600 млн больных ХОБЛ [8, 9]. Распространенность и экономическое бремя ХОБЛ достаточно высоки, при этом болезнь часто выявляется на поздних стадиях, лечение назначается несвоевременно, его эффективность недостаточная. Почему так происходит и как это изменить? Согласно международным и национальным рекомендациям диагностика ХОБЛ основана на симптомах заболевания, анамнестических сведениях о безусловных факторах риска (курение и профессиональные вредности) и определении спирометрических показателей [10–12]. При этом существует альтернативное мнение, что критерием ХОБЛ должен быть не модифицированный индекс Тиффно ОФВ1/ФЖЕЛчастиц или газов [10]. Своевременное назначение лечения и предотвращение прогрессирования болезни связано с четким пониманием факторов риска данного заболевания. В табл. 1 приведена классификация факторов риска ХОБЛ в зависимости от их значимости [10]. Табачный дым считается наиболее распространенным фактором риска развития ХОБЛ [5], но все большее признание получают другие факторы (например, органическое топливо или недостаток α 1-антитрипсина). Например, авторами установлено, что от 25% до 45%



пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ никогда не курили [6]. В течение 10–20 лет среди населения отмечается уменьшение табакокурения, а заболеваемость и смертность при ХОБЛ продолжают увеличиваться. В 2009 г. проводилось популяционное кросс-секционное исследование по изучению распространенности ХОБЛ среди 1506 некурящих жителей городов и сельской местности в странах ЮгоВосточной Азии (Вьетнам, Индонезия). Было показано, что у некурящих лиц ХОБЛ встречается в 6,9% случаев, причем распространенность среди мужчин в 3 раза выше. При сравнении городского населения Вьетнама и Индонезии в первом случае ХОБЛ среди некурящих выявляется в 2 раза чаще. Влияние генетической патологии на развитие ХОБЛ В исследованиях установлено, что генетическая патология, связанная с недостатком $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов, способствует развитию ХОБЛ, эта группа больных составляет всего лишь 1% среди всех заболевших ХОБЛ [7]. Гипотеза о роли генетических факторов в развитии ХОБЛ изучается на протяжении последних 10 лет [8]. В доказательство данной гипотезы выявлено несколько комбинаций генов, связанных с риском развития ХОБЛ в разных популяциях [9]. В табл. 2 представлены гены-кандидаты для ХОБЛ и их потенциальные функциональные механизмы в патогенезе ХОБЛ [3]. В двухэтапном исследовании «случай–контроль» оценивалась взаимосвязь между генетическими комбинациями кодирующих областей кластера никотиновых холинергических рецепторных генов (CHRNA3-CHRNA5-

CHRNA4) и риском ХОБЛ в Китае. В исследовании идентифицировали один генетический вариант (Ser140Gly of CHRNA4) и валидизировали два уже выявленные ранее (Tyr215Tyr of CHRNA3 и Asp398Asn of CHRNA5), показав, что эти генетические комбинации повышают риск развития ХОБЛ в данной популяции [31]. Количество генотипов повышенного риска ХОБЛ было связано с дозозависимым риском и коррелировало с низкой функцией легких. N.Horita и соавт. провели метаанализ, который оценивал корреляцию между генами витамин D-связывающего белка и риском развития ХОБЛ. Получилось, что GC-1F-аллель витамин D-связывающего белка повышает риск ХОБЛ при рецессивном положении [32]. При сравнении с GC-1S, GC1F-аллель и GC-2-аллель ассоциировались с риском ХОБЛ; при сравнении с 1S–1S-генотипом, 1F–1F-генотип также показал повышенный риск развития ХОБЛ. Еще в одном исследовании популяции острова Тайвань анализировалось, какие варианты генов, отвечающих за сурфактантный протеин D (SP-D), связаны с манифестацией ХОБЛ и ее исходами. По полученным данным, уровень SP-D имел значимую взаимосвязь с исходным уровнем ограничения воздушного потока и частотой обострений за период наблюдения (не менее 3 лет). Ассоциативный анализ гаплотипов показал, что гаплотип G-G-C-C-A SFTPD-гена свидетельствует о низком риске ХОБЛ [33]. Протеин 5 A1330V в генотипе пациентов с ХОБЛ, связанный с рецепторами липопротеинов низкой



плотности, также отвечает за развитие остеопороза в общей популяции. S.Chubachi и соавт. провели исследование в Японии и обнаружили, что генетическое влияние полиморфизма протеина липопротеиновых рецепторов 5 A1330V на минеральную плотность костей у больных ХОБЛ не зависит от степени эмфиземы или других проявлений ХОБЛ [34]. Сопутствующие заболевания оказывают значительное влияние на течение ХОБЛ. N.Negewo и соавт. [5] в своем обзоре исследований ХОБЛ и сопутствующих заболеваний сделали вывод, что необходимо более четкое понимание, как коморбидные заболевания проявляются клинически при сочетании с ХОБЛ, какие из них требуют более точной оценки, как их количественно оценивать и практически контролировать. Также важно понимать патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и сопутствующие заболевания, для улучшения качества лечения пациентов и снижения затрат [3]. ХОБЛ часто сопровождается одним или более сопутствующими заболеваниями и/или системными эффектами. Некоторые авторы предлагают считать ХОБЛ легочным компонентом общего многофакторного заболевания, которое характеризуется хронической сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая сердечная недостаточность, рак легкого, остеопороз, депрессия) и системными эффектами, такими как потеря массы тела, мышечная слабость, которые нельзя полностью объяснить старением

или другими общими факторами риска, такими как курение, диета, низкая физическая активность, стиль жизни [3]. Хронические сопутствующие заболевания вносят значительный вклад в клинические проявления тяжести ХОБЛ, поскольку они часто влияют на пациент-ориентированные показатели. ИБС – распространенная патология, которая ухудшает общее самочувствие и функциональные возможности пациентов с ХОБЛ, повышает риск более длительных обострений, влияет на выраженность одышки [9] и снижает выживаемость больных ХОБЛ [4]. ХОБЛ также ассоциируется с более частой заболеваемостью раком легкого [1]. Также при ХОБЛ чаще встречается сахарный диабет (СД), гипертензия и другие кардиоваскулярные заболевания. В исследовании TOWARDS a Revolution in COPD Health (TORCH), в котором принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым ограничением воздушного потока, было показано, что среди причин смертности больных ХОБЛ 26% составляют кардиоваскулярные заболевания, 21% – рак легкого, и лишь 35% смертей связаны непосредственно с ХОБЛ [4]. Среди пациентов с ограничением воздушного потока легкой степени тяжести рак легкого является причиной смерти в 50% случаев, а заболевания сердечно-сосудистой системы – в 20% [4]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что некоторые сопутствующие заболевания можно рассматривать в совокупности с ХОБЛ, поскольку они потенциально имеют общие патофизиологические механизмы развития [3]. Также многие



исследования показывают, что острые проявления респираторных симптомов у больных ХОБЛ могут быть вызваны внелегочными механизмами и обострением хронических сопутствующих заболеваний, например артериальной гипертензией, острой сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и тромбозом легочной артерии [14]. И, наоборот, обострение ХОБЛ повышает риск кардиоваскулярных событий [45]. Несмотря на то что острые респираторные симптомы чаще возникают у больных ХОБЛ, они также появляются довольно часто у курильщиков, которые не страдают этим заболеванием, поэтому можно предположить, что они не являются специфичными для ХОБЛ [6, 7]. Среди пациентов с ХОБЛ распространенность синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна такая же, как в общей популяции. Сочетание ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна – прогностически неблагоприятный признак для течения ХОБЛ. Наряду с базисным лечением эффективной является СРАР-терапия, которая позволяет снизить смертность в этой группе больных [8]. Конечно, при оценке распространенности ХОБЛ важно обращать внимание на наличие сопутствующей патологии у пациентов с ХОБЛ, ответ на лечение в разных группах больных. Из сопутствующих заболеваний при ХОБЛ часто встречается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В исследовании Copenhagen City Heart Study проводилось наблюдение за пациентами в течение 5 лет, и было показано, что имеется взаимосвязь

между ГЭРБ и повышенным риском обострений ХОБЛ, требующих медикаментозных вмешательств, но это касалось только тех больных, которые использовали антациды нерегулярно. Для оценки влияния регулярной терапии ГЭРБ на течение ХОБЛ требуются дополнительные исследования [9]. Дефицит витамина D Среди механизмов снижения показателей ФВД у курящих лиц рассматривается дефицит витамина D, который обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными эффектами, подавляемыми действием сигаретного дыма. Еще в 1995 г. в журнале «Thorax» публиковались данные исследования, проведенного в Ноттингеме, где приняли участие 2633 человека от 18 до 70 лет. Было выявлено, что употребление витамина D в суточной дозе 40,2 мг имеет положительную корреляцию с увеличением ОФВ1 на 25 мл и ФЖЕЛ на 23 мл [5]. В 20-летнем исследовании продемонстрировано, что функция легких у курящих лиц с недостатком витамина D снижается быстрее, чем у лиц с нормальным уровнем содержания витамина D [1]. В другом исследовании показано высокое распространение дефицита витамина D – 66% в популяции курящих, страдающих ХОБЛ [2]. Более того, у больных с дефицитом витамина D имеется тенденция к снижению физической активности [3]. Остается неясным, как влияет применение витамина D у таких пациентов на течение болезни, что требует дальнейшего изучения. ХОБЛ и системное воспаление В настоящее время существует необходимость выявления надежных биомаркеров



ХОБЛ, не требующих инвазивных вмешательств. Пациенты с обструктивными изменениями легочной функции, особенно с тяжелыми и среднетяжелыми нарушениями, имеют более высокий уровень лейкоцитов, фибриногена и С-реактивного белка в крови в сравнении со здоровыми лицами. Эти данные получены при изучении 1144 взрослых 40–79 лет в США. Более того, количество повышенных маркеров воспаления значимо ассоциировалось с повышением смертности от любых причин среди взрослых с обструктивными изменениями ФВД [4]. Для определения различных фенотипов и применения целевой терапии O.Eltboli и соавт. [5] провели одноцентровое наблюдательное исследование в Великобритании. В нем приняли участие 20 пациентов с ХОБЛ – это больные, которые перенесли резекцию легкого по поводу подтвержденного или подозреваемого рака легкого. При цитологическом исследовании было определено, что эозинофилия в периферической крови связана с эозинофилией подслизистого слоя бронхов и ремоделированием дыхательных путей, таким образом эозинофилия периферической крови является потенциально удобным для применения на практике биомаркером для назначения терапии при ХОБЛ. Результаты сравнивались с контрольной группой. В Японии проведено исследование, свидетельствующее, что у пациентов с ХОБЛ 8-недельные тренировки вызывают значительное повышение уровня иризина в сыворотке крови. Иризин улучшает утилизацию глюкозы

клетками, его содержание в крови повышается при физических нагрузках, гормон открыт в 2012 г. [6]. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности использования иризина как биомаркера при ХОБЛ, также они нужны, чтобы оценить уровень воспалительных маркеров, который влияет на заболеваемость и смертность, это поможет определить риски разных нежелательных исходов у пациентов с ХОБЛ. Роль физической активности в системном воспалении у пациентов с ХОБЛ, даже при стабильных показателях ФВД, соответствующих диагнозу ХОБЛ легкой степени тяжести, повышен риск преждевременной смертности, они чаще госпитализируются в стационар по поводу обострений различных заболеваний и имеют более низкое КЖ из-за наличия заболевания в сравнении со здоровым контролем [7]. Многие больные на ранних стадиях болезни испытывают одышку при физической нагрузке [8], что частично объясняет снижение физической активности у этой категории пациентов. Популяция больных с легкими обструктивными нарушениями неоднородна, клинические проявления ХОБЛ в этой группе различны и зависят от причины и степени физиологических изменений, адаптивных возможностей дыхательной системы и поведенческой адаптации самого индивидуума (например, ограничение физической нагрузки). У больных с легкими обструктивными нарушениями при ХОБЛ различные физиологические механизмы способствуют развитию одышки: повышается сопротивление



малых дыхательных путей, происходит раннее закрытие просвета бронхов, что приводит к нарушению вентиляции легких и газообмена, образованию воздушных ловушек, динамической гиперинфляции. Нарушения ФВД у больных ХОБЛ приводят к повышению интенсивности работы дыхательной мускулатуры и прогрессированию вентиляционных нарушений, одышки при нагрузках и снижению толерантности к нагрузкам [9]. Таким образом, нарушение как вентиляции легких, так и механики дыхания может способствовать преждевременному «старению легких» и истощению физиологических возможностей организма при меньшей интенсивности нагрузок в сравнении со здоровым контролем [9]. Для того чтобы эффективно изменить объем физических нагрузок и увеличить ежедневную активность больного ХОБЛ, требуется изменение поведенческих привычек, т.е. необходимо разработать и внедрить программы физических тренировок под наблюдением специалиста. Роль нутритивного статуса в системном воспалении Известно, что дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами играет существенную роль в патогенезе ХОБЛ, а сигаретный дым содержит оксиданты, которые, способствуя образованию свободных радикалов кислорода, повреждают клеточные липиды, протеины и нуклеиновые кислоты [6]. Свободные радикалы участвуют в патогенезе ХОБЛ благодаря своей способности индуцировать оксидативную инактивацию антипротеиназ, повреждать ткань, разрушать нейтрофилы и запускать

синтез медиаторов воспаления. Установлено, что 15–20% курящих болеют ХОБЛ, и только разница в количестве употребляемых сигарет не может объяснить наблюдаемые международные различия в смертности от ХОБЛ [1]. В то время как индивидуальная восприимчивость у курильщиков почти наверняка имеет генетический компонент, недавние исследования установили защитные эффекты некоторых пищевых антиоксидантных витаминов и сопутствующих факторов. В 2015 г. китайские ученые провели метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных распространенности ХОБЛ, которые размещены в электронных базах MEDLINE и EBSCO с января 1990 по июнь 2015 г. В метаанализе акцент был сделан на такие ключевые слова, как «диета», «диетический паттерн», «диетические привычки», «пищевой паттерн», ХОБЛ. Авторы проанализировали 427 исследований, из них 13 соответствовали критериям включения в метаанализ, в которых содержались данные о взаимосвязи диетических паттернов питания и риска развития ХОБЛ. Показана взаимосвязь между диетическими особенностями и риском развития ХОБЛ. Результаты анализа данных исследований свидетельствуют, что «здоровая» диета способна снижать риск развития ХОБЛ. «Здоровая» диета заключается в употреблении большого количества овощей, фруктов, диетических волокон, рыбы, а употребление копченого и красного мяса, десертов, очищенного зерна является потенциальным риском развития ХОБЛ [2]. Взаимосвязь между



паттерном «здоровой» диеты и ХОБЛ, отражающая результаты метаанализа с использованием модели случайной статистической выборки, представлена на рис. 1. Получены достоверные данные о снижении риска ХОБЛ при высокой приверженности здоровой пище в сравнении с категорией лиц, употребляющих здоровую пищу в минимальном объеме. Так называемая нездоровая (западная) диета характеризуется высоким потреблением всех видов красного и/или обработанного мяса, очищенного зерна, сладостей, десертов и картофеля фри. Рис. 2 показывает взаимосвязь между паттерном «нездоровой» (западной) диеты и риском ХОБЛ. Риск развития ХОБЛ выше у лиц с максимальным употреблением «нездоровой» пищи в сравнении с группой минимального использования «западной» диеты. Полученные данные свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Потенциальный защитный эффект овощей и фруктов, возможно, связан с высокой концентрацией антиоксидантов (например, витаминов С, Е и других каротиноидов), а также витамина А [3]. В других исследованиях авторы предполагают, что витамин Е не только защищает полиненасыщенные жирные кислоты в клеточных мембранах от оксидативного повреждения, но и представляет основную антиоксидантную защиту мембран от повреждения [4]. При детальной оценке было показано, что большее употребление диетических волокон ассоциируется со снижением риска ХОБЛ [5]. Несмотря на то что

механизм взаимосвязи между содержанием продуктов питания и риском ХОБЛ неясен, значение пищевых волокон может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием [6]. Более ранние исследования предполагали, что употребление диетических волокон снижает уровень С-реактивного белка [7]. Кроме того, диетические волокна могут модулировать воспаление путем замедления всасывания глюкозы, снижая окисление липидов или повышая продукцию противовоспалительных цитокинов, оказывая влияние на формирование кишечной флоры [8]. Более того, некоторые исследования показали, что пищевые волокна, особенно водорастворимые (получаемые преимущественно из фруктов и овощей), также могут замедлить абсорбцию крахмала, при этом снижая сахарную нагрузку и, следовательно, предотвращая гиперинсулинемию [9], которая, в свою очередь, повышает риск развития ХОБЛ [7]. «Нездоровая» западная диета способствует повышению риска развития ХОБЛ. Такое заключение соответствует предыдущим данным, которые свидетельствуют, что употребление красного обработанного мяса связано с повышенным риском ХОБЛ [7]. Этому есть несколько возможных объяснений: во-первых, копченое или жареное мясо часто содержит большое количество нитратов, нитритов и нитрозаминов. Нитриты образуют реактивные нитрогенные соединения, которые могут усиливать воспалительный процесс в дыхательных путях и легочной паренхиме, вызывая



повреждение ДНК, ингибируя митохондриальное дыхание, вызывая выработку нитротирозина и NO-зависимого оксидативного стресса, прогрессирующее повреждение легочной функции [7]. Во-вторых, некоторые продукты (такие как определенные зерновые или десерты) имеют высокий гликемический индекс. Предыдущие исследования показали, что гипергликемия связана с нарушением легочной функции, которая является основным критерием ХОБЛ [7]. Результаты исследований подчеркивают важность изменения диеты для первичной профилактики ХОБЛ. Сегодня быстро меняются привычки в питании во всем мире, хотя распространенность неинфекционных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, СД – болезни, которые связаны с диетой, – быстро растет. Это диктует необходимость дальнейших исследований зависимости неинфекционных заболеваний от различных паттернов питания. Значение факторов риска ХОБЛ в формировании фенотипов. Влияют ли факторы риска развития ХОБЛ на формирование фенотипов болезни? В течение длительного времени было принято выделять всего два фенотипа среди больных с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ: эмфизематозный («розовые пыхтельщики») и бронхитический («синие отечники»). Но у пациентов, страдающих ХОБЛ, часто есть проявления болезни, которые не укладываются в такие фенотипы или имеют черты того и другого фенотипа, а существующие классификации не дают возможности клиницистам

использовать индивидуальный подход к выбору терапии. Фенотип – наблюдаемые свойства (фенотипические черты) организма, которые определяются генотипом и изменяются под воздействием окружающей среды [7]. Фенотипы влияют на течение ХОБЛ. Клинический фенотип ХОБЛ определяется как один или несколько признаков болезни, которые характеризуют различия между больными ХОБЛ и относятся к клинически значимым проявлениям (например, симптомы, обострения, ответ на терапию, степень прогрессирования заболевания или смертность) [5]. За последние 10 лет о фенотипах написано множество научных работ, целью которых являются выделение новых фенотипов и систематизация проявлений болезни. Валидизировано только несколько фенотипов ХОБЛ. Они включают дефицит α 1-антитрипсина, частые (2 в год или более) обострения, хронический бронхит и верхнедолевую эмфизему, низкую толерантность к физической нагрузке после реабилитации у пациентов с ограничением воздушного потока тяжелой степени. Описаны фенотипы с тяжелой гипоксемией, различной выраженностью симптомов, персистирующим системным воспалением, хронической бактериальной колонизацией дыхательных путей, преобладанием эмфиземы с легочной гипертензией, ранним формированием тяжелого ограничения воздушного потока (ранее 55 лет), ХОБЛ у некурящих, ХОБЛ и рак легкого, overlap-синдром (астма/ХОБЛ) [7]. В классификациях Global Obstructive Lung Disease (GOLD) начиная с 2011 г.



предложено выделять 4 группы (А, В, С, D) больных ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов, тяжести бронхиальной обструкции и анамнестических сведений о частоте и тяжести обострений в течение последнего года. Даже если некоторые из этих фенотипов связаны с клинически значимыми проявлениями, многие эксперты считают, что исследования нужно сосредоточить на фенотипах ХОБЛ, которые характеризуют чувствительность к терапии. Необходимо более четко установить фенотипические черты заболевания с оценкой ответа на терапию, механизмов лечебного воздействия и исходов болезни (например, сочетание БА/ХОБЛ, дефицит α 1-антитрипсина, бронхоэктазия). Такие доказательные данные помогут выявить типы пациентов, которые могут ответить на определенную терапию, что обеспечит предпосылки для развития персонализированной медицины. В 2021 г. по результатам известного 3-летнего обсервационного исследования The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) был сделан кластерный анализ с целью определения фенотипов ХОБЛ (2164 пациента с ХОБЛ – ОФВ1мень фибриногена. В результате выделено 5 подгрупп пациентов с ХОБЛ с разными клиническими проявлениями и прогнозом заболевания: 1) кластер А («среднетяжелые относительно стабильные») – больные с наилучшими показателями ФВД (среднее значение ОФВ1 55%) и наименьшим числом обострений за 3 года; 2) кластер В

(«функциональная эмфизема») – пациенты с промежуточными значениями ОФВ1, умеренной эмфиземой и низким уровнем биомаркеров. В этой группе наблюдалось наиболее выраженное прогрессирование эмфиземы, но наилучшая выживаемость в сравнении с другими подгруппами, кроме кластера А; 3) кластер С («системное воспаление с сопутствующей патологией») – пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями, выраженным системным воспалением и худшим прогнозом по выживаемости среди всех фенотипов; 4) кластер D («эмфизема с частыми обострениями») – пациенты с низкими показателями ФВД (среднее значение ОФВ1 38%), выраженной эмфиземой и частыми обострениями; 5) кластер Е («смешанный») – наиболее гетерогенная группа, самая большая по численности (n=1117) [7]. Клинические фенотипы могут быть сложносоставными, поскольку некоторые фенотипы меняются под влиянием терапии и/или вследствие обычного течения заболевания. Хотя фенотипы ХОБЛ характеризуют различия между больными ХОБЛ, один пациент может иметь несколько фенотипов, два превалирующих заболевания способны сосуществовать (например, ХОБЛ и апноэ сна, БА и ХОБЛ, ХОБЛ и ИБС и т.д.). В 2014 г. A.Schols и соавт. опубликовали статью, где выделены три метаболических фенотипа ХОБЛ, отражающие влияние (эпигенетических, легочных факторов и образа жизни на телосложение, а именно, структуру мышечной, костной и жировой ткани пациента с ХОБЛ [8].



Эти фенотипы предполагают оценку функциональных возможностей, кардиоваскулярного риска и дифференцированный подход к выбору персонализированной терапии, а также могут отражать влияние не только курения, но и иных факторов риска развития ХОБЛ. Фенотип с кахексией часто связан с эмфиземой, гиперинфляцией, потерей скелетной мышечной массы, изменением структуры мышц, остеопорозом и уменьшением жировой массы. Фенотип с ожирением связан с хроническим бронхитом, увеличением подкожного и висцерального жира, ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска. Фенотип с саркопенией и скрытым ожирением характеризуется уменьшением мышечной массы, изменением структуры мышечной ткани с функциональными нарушениями, увеличением жировой ткани, ригидностью сосудов и повышенным кардиоваскулярным риском [8]. Вопросы базисной терапии Медикаментозная терапия при стабильном течении ХОБЛ в соответствии с программой GOLD-2016 достаточно широко известна врачебной аудитории (табл. 3) [9]. Не будет преувеличением отметить, что предлагаемая экспертами GOLD медикаментозная терапия для больных ХОБЛ стабильного течения не в достаточной мере ориентирует лечащего врача в выборе того или иного лекарственного препарата или группы лекарственных средств. Прежде всего в каждой группе, чаще среди больных с тяжелым течением ХОБЛ (группы С или D), могут быть пациенты с ожирением

или низкой массой тела, симптомами хронического бронхита или преобладанием эмфиземы легких, в том числе буллезной, сопровождаться выраженной эозинофилией в крови и/или мокроте, протекать с бронхоэктазами и пневмонией. За последние годы опубликован ряд исследований, в которых представлены результаты лечения новыми комбинациями лекарственных препаратов для постоянной терапии ХОБЛ. В табл. 4 представлены лекарственные препараты для длительной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций. Длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) остаются до настоящего времени основными лекарственными препаратами для постоянной терапии ХОБЛ и назначаются больным независимо от тяжести течения заболевания, а ИГКС в комбинации с ДДБД рекомендуются только при наличии частых обострений [9]. Тем не менее решение вопроса о включении ИГКС в базисную терапию ХОБЛ неоднозначно. Данная ситуация с применением ИГКС при ХОБЛ связана, во-первых, с имеющимися сведениями об ИГКС как факторе риска пневмонии, во-вторых, публикации о преимущественной эффективности ИГКС у больных ХОБЛ касаются пациентов, у которых течение заболевания сопровождается повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и/или мокроте (табл. 5). Авторы статьи не без основания обсуждали проблемы выбора того или иного лекарственного препарата или группы лекарственных



средств с учетом особенностей течения ХОБЛ, фенотипов, эозинофилии, сопутствующих заболеваний. Безусловно, врача заинтересуют недавно опубликованные рекомендации лекарственной терапии ХОБЛ для фенотипа с обострениями (рис. 3) и поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ (рис. 4) [11]. Заключение В настоящее время изучение эпидемиологии ХОБЛ с использованием дополнительных критериев оценки факторов риска обосновано, поскольку ХОБЛ рассматривается как заболевание с системными проявлениями. В этой связи подчеркивается роль физической

активности в системном воспалении. Малоизученным является вопрос о роли генетических факторов, особенностях структуры питания у больных ХОБЛ, влияния нутритивных вмешательств и дефицита витамина D на течение болезни. Исследования свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Неоднозначны вопросы базисной терапии ХОБЛ, и в этом отношении для практикующего врача могут быть полезны алгоритмы лечения, составленные с учетом особенностей течения заболевания.

References:

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
2. Minino AM, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 59: 1–52.
3. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *ERS J Ltd* 2001.
4. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351–64.
5. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK et al. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 235–45.
6. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 12: 963–74.
7. Aisanov Z, Bai C, Bauerle O et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Int J COPD* 2012; 7: 1–12.
8. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M et al. BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148 (4): 971–85.
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC et al. Worldwide burden of COPD in high and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 709–12.
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2016. www.goldcopd.com



11. Vermeire P, Vestbo J, Viegi G et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261–77.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–61. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–61. [in Russian]
13. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
14. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117–22.
15. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC