

С.И. Овчаренко

## Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты

Кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова": 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 6

S.I. Ovcharenko

## Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPSE study: preliminary results

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes, frequent exacerbations, forced expiratory volume for 1 s, severity.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, фенотипы, частые обострения, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, тяжесть.

В последние годы отмечается рост числа заболеваний органов дыхания, среди которых особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляющая значительную медицинскую проблему [1]. ХОБЛ является одним из наиболее распространенных заболеваний и развивается у 4–6 % мужчин и у 1–3 % женщин, а в возрасте старше 40 лет этот показатель увеличивается и достигает 11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин [2]. Это заболевание характеризуется высокой смертностью и требует значительных затрат ресурсов здравоохранения [3].

Давая определение ХОБЛ, следует подчеркнуть, что это хроническое воспалительное заболевание, экологически опосредованное, в развитии которого ведущая роль принадлежит курению и воздействию аэрополлютантов (промышленных и бытовых). Заболевание характеризуется частично обратимым, а в дальнейшем необратимым нарушением бронхиальной проходимости, протекает с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких, формированием эмфиземы. Болезнь отличается неуклонно прогрессирующим характером и выраженными системными эффектами, которые могут усугублять ее течение [4].

Что касается диагностики ХОБЛ, то основным критерием здесь служит функциональный показатель, представляющий собой постбронходилатационное отношение объема форсированного выдоха за 1-ю с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ) < 70 %, по которому (при наличии воздействия на пациента факторов агрессии) следует судить о наличии ХОБЛ. Показатель ОФВ<sub>1</sub> является очень ценным диагностическим инструментом и основным параметром легочной функции у этой категории пациентов – в первую очередь потому, что установлена его значимость как объективного критерия состояния бронхиальной проходимости, и, следовательно, степени выраженности бронхиальной обструкции [4]. По величине ОФВ<sub>1</sub> оценивают степень тяжести (стадию) заболевания, по его значению судят о прогрессировании ХОБЛ, определяют

риск смерти, дают оценку проводимой лекарственной терапии [5].

Вместе с тем степень обструкции, определяемая на основании ОФВ<sub>1</sub>, слабо коррелирует с выраженностью симптомов (т. е. с клиническими проявлениями заболевания), качеством жизни, связанным со здоровьем. Больные ХОБЛ также различаются по клиническим проявлениям и скорости прогрессирования заболевания. Наблюдение за ними показало, что у многих пациентов с умеренным течением ХОБЛ отмечается быстрое снижение легочной функции, в то же время при тяжелой и очень тяжелой стадии ХОБЛ активность заболевания не нарастает [6]. Все это создает проблемы при попытке усовершенствовать определение ХОБЛ и классификацию ее тяжести [7].

В целом для ХОБЛ характерна значительная гетерогенность клинической картины и прогрессирования заболевания. Давно замечено, что показатель ОФВ<sub>1</sub> не может полностью описать эту гетерогенность, но в настоящее время другой альтернативы не найдено, хотя поиск ее идет.

С учетом вышеизложенного возникла необходимость ввести понятие фенотипа болезни и попытаться установить его для больных ХОБЛ II–IV стадий заболевания. Исходя из определения фенотипа как совокупности всех свойств и признаков особи на определенной стадии развития, сформировавшихся в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой, *MeiLan K. Han et al.* дали следующее определение фенотипа ХОБЛ: "единственный отличительный признак заболевания или их комбинация, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, ассоциирующиеся с клинически значимыми исходами болезни (симптомами, обострениями, ответом на терапию, скоростью прогрессирования заболевания или смертью)" [8].

Поскольку взаимосвязь спирометрических показателей и клинических проявлений слаба, функциональные параметры не могут адекватно отражать социальное значение ХОБЛ или эффективность

терапевтических вмешательств, большинство исследователей считают гораздо более важным придавать значение изменению показателей, ориентированных на пациента, – симптомов, обострений, переносимости физических нагрузок, качества жизни [6].

Фенотипу отводится чрезвычайно важная роль. С его помощью открывается возможность классифицировать пациентов с ХОБЛ по различным терапевтическим и прогностическим подгруппам, улучшить наше понимание процесса течения болезни. Возможно, с помощью более детального фенотипирования вообще может сформироваться представление о ХОБЛ как о заболевании, объединяющем множество синдромов. Уже в настоящее время хорошо известны 2 классических фенотипа больных ХОБЛ – эмфизематозный с преобладанием одышки и бронхитический с продуктивным кашлем и рецидивирующими респираторными инфекциями [9], которые можно выделить при III и IV стадиях данной патологии. Для эмфизематозного типа (таких пациентов называют "розовыми пыхтельщиками") характерна выраженная гиперинфляция, у них зачастую снижена масса тела, преобладает дыхательная недостаточность, а легочное сердце развивается в поздние сроки и смерть наступает позднее. При бронхитическом типе ("синие одутловатики") гиперинфляция выражена слабо, но резко выражена обструкция, легочное сердце развивается раньше, быстро декомпенсируется и смерть может наступить в среднем возрасте.

Изучение течения ХОБЛ у женщин [10] позволило выделить следующие особенности, свойственные этой категории пациентов:

- заболевание имеет более короткий анамнез;
- развивается при меньшем стаже курения;
- протекает с более выраженной одышкой;
- отличается более низкой физической выносливостью;
- имеет меньше сопутствующих заболеваний;
- параметры качества жизни хуже, чем у мужчин;
- более высокая выживаемость.

Все вышеизложенное позволяет выделить еще один фенотип течения ХОБЛ – "женский пол". Обсуждается существование и других фенотипов, таких как ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой, болезнь с быстрым прогрессированием, раннее начало ХОБЛ, заболевание с частыми обострениями и "молодые больные", ХОБЛ и дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина и др.

В последние годы появились доказательства, подтверждающие гетерогенность ХОБЛ и свидетельствующие о том, что современные клинические описания, к сожалению, не отражают неоднородность пациентов, которым ставится диагноз ХОБЛ.

Попытка исправить это положение и побудила к проведению широкомасштабных исследований, к числу которых и относится исследование ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Endpoints*) и 2 больших когортных исследования в США – COPDgene и SPIRO-MICS. Основной целью ECLIPSE стало определение клинически значимых подтипов (фенотипов) ХОБЛ, выявление па-

раметров, прогнозирующих прогрессирование заболевания, получение данных об известных биомаркерах и выявление новых [11].

Если рассматривать проблему более глубоко, то результаты, полученные в процессе проведения этого исследования, должны углубить наше понимание о течении ХОБЛ, дать более полное представление о целях и путях ее лечения и послужить дополнением к научным исследовательским программам по ХОБЛ.

В соответствии с поставленной целью задачи исследования ECLIPSE были сформулированы более конкретно и включали в себя:

- определение клинически значимых фенотипов у пациентов с ХОБЛ II–IV стадий заболевания;
- определение параметров, прогнозирующих прогрессирование заболевания в течение 3 лет у клинически значимых подтипов пациентов с ХОБЛ;
- получение расширенных данных об известных биомаркерах с целью изучения их коррекции с клинически значимыми фенотипами больных ХОБЛ и выявление новых генетических факторов и / или биомаркеров, которые коррелируют с клинически значимыми подтипами / фенотипами ХОБЛ и являются маркерами прогрессирования заболевания [11].

Для того, чтобы описать популяцию ХОБЛ, следует установить исходные характеристики. Исследование проводилось в 46 центрах 12 стран мира. Оно началось 19 декабря 2005 г. и закончилось 19 февраля 2010 г. Планировалось набрать 2 180 пациентов с ХОБЛ II–IV стадий и 566 взрослых людей в качестве группы контроля (343 курящих и 223 некурящих лиц). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Первые 2 визита осуществлялись через 3 мес., а последующие – 1 раз в 6 мес. Круг изучаемых параметров был чрезвычайно обширным. На каждом визите исследовалась функция легких, проводилась импульсная осциллометрия, пульсоксиметрия в покое, изучались содержание CO в выдыхаемом воздухе и данные анализа крови, проводилась подробная оценка обострения. На ежегодных визитах, помимо того, выполнялась легочная плетизмография, оце-

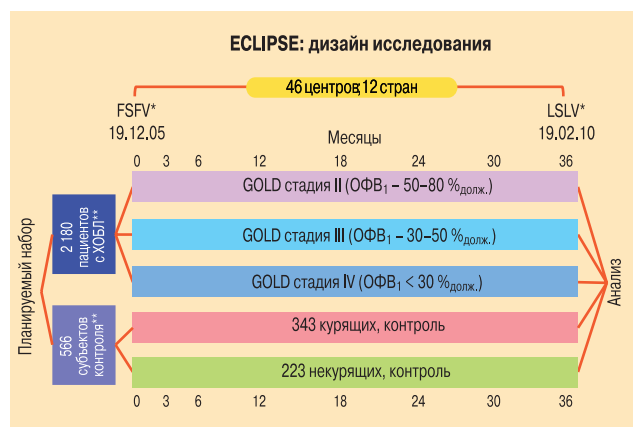


Рис. 1. Дизайн исследования ECLIPSE [11]

Примечание: \* – First Subject First Visit / Last Subject Last Visit; \*\* – запланированное количество субъектов исследования.

нивалась толерантность к физической нагрузке, изучались состав тела, безжировая масса тела, индуцированная мокрота. Оценивались одышка (по шкале MRC) и статус здоровья (по вопроснику Госпиталя св. Георгия – SGRQ-C).

В начале исследования и к моменту его завершения (через 3 года) выполнялась компьютерная томография грудной клетки и оценивались все параметры шкал ATS – респираторного вопросника и шкал тревоги и депрессии (CES-D и FACIT) в дополнение к анализу конденсата выдыхаемого воздуха.

Критериями включения в группу больных ХОБЛ были: возраст пациентов (мужчин и женщин) от 40 до 75 лет; с исходным постбронходилатационным показателем  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ \leq 0,7$  и значение  $ОФВ_1 < 80 \%_{\text{долж.}}$ ; курение на момент исследования или наличие стажа курения  $\geq 10$  пачек / лет.

Группу контроля составили как курящие, так и некурящие мужчины и женщины в том же возрасте, что и пациенты с ХОБЛ, без значимых заболеваний, оцененных на основании данных анамнеза, клинического осмотра и скрининговых исследований, имеющие исходный постбронходилатационный показатель  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ > 0,7$  и значение  $ОФВ_1 > 85 \%_{\text{долж.}}$ . В контрольной группе индекс курящего человека должен был составлять  $< 1$  пачки / лет.

Все участники подписывали до включения в исследование информированное согласие и должны были быть способными выполнять требования протокола и следовать порядку визитов к врачу в течение 3 лет.

Критериями исключения для всех пациентов были тяжелый дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, хирургические вмешательства на легких в анамнезе, злоупотребление алкоголем и наркотиками.

В группу ХОБЛ не должны были входить пациенты с легочными заболеваниями, отличными от ХОБЛ, или имеющие значимые воспалительные заболевания или другие неконтролируемые серьезные болезни. Исключались пациенты, имеющие среднетяжелое или тяжелое обострение в течение последних 4 нед. до начала исследования.

В итоге был отобран 2 161 пациент с ХОБЛ (954 – со II стадией заболевания, 913 – с III стадией, 296 – с IV стадией), 337 курящих и 245 некурящих лиц группы контроля. Пациенты всех групп были сопоставимы по основным показателям, но больные ХОБЛ были старше в среднем на 10 лет, и у них чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз.

Анализ полученных результатов в группе больных ХОБЛ показал, что выраженность одышки (в баллах по шкале MRC) и степень обструкции, оцениваемая по значениям постбронходилатационного показателя  $ОФВ_1$ , значимо взаимосвязаны, при этом среднее значение баллов по шкале MRC увеличивается от II стадии (1,3) до 2,3 при IV стадии заболевания. Вместе с тем было выявлено, что при II и III стадиях ХОБЛ, а не только у больных с IV стадией, встречались случаи очень выраженной одышки, а среди пациентов с III–IV стадиями были такие, у которых одышка оценивалась в 1 балл.

Подобная ситуация складывалась и в отношении переносимости физической нагрузки, оцениваемой по значению 6-минутного шагового теста: переносимость физической нагрузки и степень обструкции были значимо взаимосвязаны. Так, у больных ХОБЛ II стадии среднее значение пройденного расстояния равнялось 405,4 м, III стадии – 366,1 м, IV стадии – 289,2 м. Вместе с тем встречались больные со II стадией, которые не могли пройти и 200 м за 6 мин, а при IV стадии некоторые пациенты проходили за это же время 460 м. Полученные данные убедительно подтверждают гетерогенность больных на каждой стадии ХОБЛ, оцениваемой по критериям GOLD [12].

Особое значение имеет анализ сведений, касающихся обострений ХОБЛ. Несмотря на то, что частота обострений по оценке их количества в течение года, предшествующего вступлению больного в исследование, также зависела от стадии ХОБЛ (при II стадии частота обострений составила 0,6; при III стадии – 1,0; при IV стадии – 1,2 обострения), в каждой группе пациентов на разных стадиях ХОБЛ этот показатель также выраженно варьировался. Аналогичная ситуация сложилась и при оценке статуса здоровья по суммарному баллу вопросника SGRQ-C. Авторы исследования ECLIPSE заключают, что, несмотря на то, что в среднем тяжесть заболевания, оцениваемая по выраженности одышки, переносимости физических нагрузок, выраженности симптомов и частоте обострений, усиливается с повышением стадии ХОБЛ, в рамках одной стадии заболевания есть существенная вариабельность выраженности вышеперечисленных проявлений, отмечается слабая корреляционная связь показателя  $ОФВ_1$  с указанными параметрами. Это подтверждает гетерогенность ХОБЛ и констатирует следующий факт: "ХОБЛ – очень неоднородное заболевание и сама по себе степень обструкции дыхательных путей не обеспечивает точной оценки степени тяжести и / или активности заболевания". Подробное описание полученных результатов представлено в статье *A. Agusti et al. "Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort"* [12]. Становится очевидным, что уровень постбронходилатационного значения  $ОФВ_1$ , по которому судят о выраженности бронхиальной обструкции и степени тяжести ХОБЛ, не может служить показателем для оценки активности процесса. Отсюда следует необходимость в поиске иных параметров, по которым можно судить об активности процесса у больных ХОБЛ.

В исследовании ECLIPSE большое внимание уделялось опросу пациентов с целью оценки тяжести и частоты обострений в год, предшествующий их вступлению в исследование, а затем и ежегодной оценке обострений в течение 3-летнего периода наблюдения.

Известно, что обострения ускоряют скорость падения функции легких [13, 14], снижают физическую активность [15] и качество жизни [16], увеличивают риск смерти [17] и приводят к значительным расходам здравоохранения [18]. С учетом того, что обострения ХОБЛ – чрезвычайно важная часть естественного

течения заболевания, оказывающая огромное влияние на ее развитие и исход, в исследовании ECLIPSE когорта пациентов использовалась для тестирования гипотезы выделения фенотипа "проявляющийся частыми обострениями" [19]. Был поставлен вопрос, является ли история предыдущего обострения наиболее надежным предиктором возникновения следующего обострения у индивидуального пациента. Для решения этого вопроса данные собирались у каждого пациента с ХОБЛ исходно, через 3 мес., через 6 мес., затем каждые 6 мес. в течение 3 лет. Обострения определялись по использованию антибиотиков, системных глюкокортикостероидов (ГКС) или госпитализации пациентов [19]. Оценивались такие параметры, как:

- демографические и клинические характеристики;
- функция внешнего дыхания;
- результаты, сообщаемые пациентами по оценке шкал одышки (MRC), депрессии и тревоги (CES-D, FACIT) и статуса здоровья (SGRQ-C – модифицированной для больных ХОБЛ);
- подробные описания обострений (выяснялось и записывалось количество курсов антибиотиков / ГКС, госпитализаций по поводу обострений в предыдущий год);
- лабораторные показатели / биомаркеры.

Для оценки фенотипа "проявляющийся частыми обострениями" исследовалась частота / тяжесть

обострений в зависимости от стадии ХОБЛ. Частыми считались обострения  $\geq 2$  в год, а тяжесть оценивалась по факту госпитализаций в течение года. Все эти данные обсчитывались в дальнейшем ежегодно в течение 3 лет наблюдений для того, чтобы ответить на вопрос "Стабилен ли фенотип "проявляющийся частыми обострениями"?" [19].

Анализ полученных данных показал, что фенотип "проявляющийся частыми обострениями" представляет собой стабильный фенотип ХОБЛ и не зависит от тяжести заболевания (рис. 2). Соответственно фенотип "не проявляющийся обострениями" – также стабильный фенотип ХОБЛ, не зависящий от тяжести заболевания (рис. 3). Резюмируя вышеизложенное, следует заключить:

- Обострения становятся частыми и более серьезными по мере увеличения тяжести ХОБЛ.
- Частота обострений – независимый фенотип заболевания, стабильный с течением времени и может определяться по самоотчетам пациента.

Подробное описание роли обострений и оценки их в течении ХОБЛ дано в статье *R.John et al. "Susceptibility to exacerbation in COPD"* [19]. Наряду с этим показано, что пациенты с ХОБЛ II стадии (среднетяжелым течением) могут иметь частые обострения, а фенотип "проявляющийся частыми обострениями" ассоциируется с более плохим качеством жизни. У таких больных выше показатели лейкоцитоза крови и чаще развивается гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, которая причиняет пациентам дополнительные страдания.

Очень важный вывод, который делают исследователи по результатам полученных данных в одновариантном и мультивариантном анализе ассоциаций, состоит в том, что самая сильная и единственная постоянная ассоциация с будущими обострениями у больных всех стадий ХОБЛ – это предыдущая история обострений. Отсюда следует чрезвычайно важное для практических врачей заключение: наиболее надежный предиктор обострений у индивидуального пациента – история его обострений, а фенотипы ХОБЛ "проявляющийся частыми обострениями" и "не проявляющийся обострениями" – стабильные.

Анализ результатов, полученных в исследовании ECLIPSE, продолжается. В докладах *J.Vestbo* и *A.Agusti*, сделанных на XX Конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, 2010 г.), уже была представлена итоговая оценка по потенциально возможным фенотипам ХОБЛ, связанным со скоростью снижения ОФВ<sub>1</sub>, выраженностью бронходилатационного ответа, наличием системного воспаления. В докладе *D.Lomas* на этом же конгрессе давалась оценка различных биомаркеров.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании *GlaxoSmithKline*.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа): Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М., 2004.

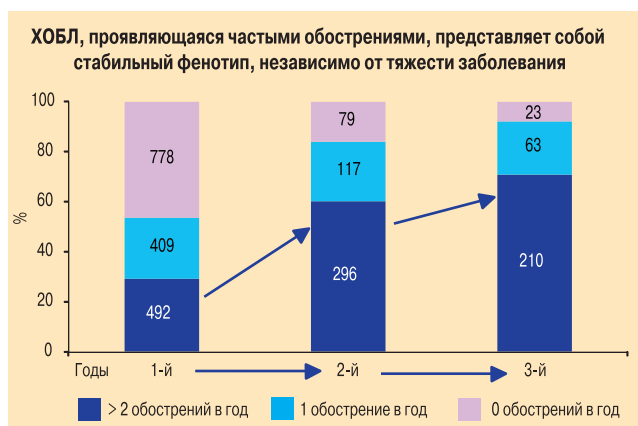


Рис. 2. Фенотип ХОБЛ, проявляющийся частыми обострениями [19] На рис. 2 и 3 – данные ECLIPSE за 3 года; на столбцах указано количество пациентов.

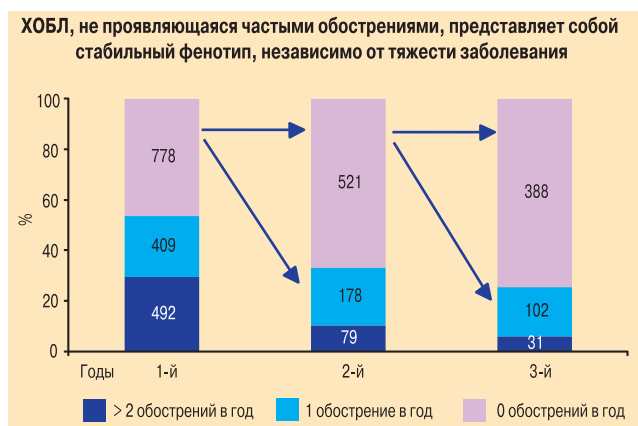


Рис. 3. Фенотип ХОБЛ, не проявляющийся обострениями [19]

2. Buist S., McBurnie, Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
3. Celli B.R., MacNee W., Agusti A.G. et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
4. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (6): 532–555.
5. Committee for proprietary medicinal products points to consider on clinical investigation of medicine products in the chronic treatment of patients with COPD. London; 1999. 562–598.
6. Jones P.W., Agusti A. Outcomes and markers of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Resp. J.* 2006; 27: 822–832.
7. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416–469.
8. Han MeiLan K., Agusti A., Calverely P. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604.
9. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008.
10. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин. *Пульмонология* 2009; 2: 102–112.
11. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint (ECLIPSE). *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 869–873.
12. Agusti A., Calverely P., Celli B. et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
13. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 358–364.
14. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
15. Donaldson G.C., Wilkinson T.M.A., Hurst J.R. et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 446–452.
16. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1418–1422.
17. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
18. Sullivan S.D., Ramsey S.D., Lee T.A. The economic burden of COPD\*. *Chest* 2000; 117 (2, Suppl.): 5S–9S.
19. 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.

#### Информация об авторе

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

Поступила 30.05.11  
© Овчаренко С.И., 2011  
УДК 616.24-036.12-07