

DOI: 10.15690/vramn715

М.А. Карнаушкина<sup>1</sup>, С.В. Федосенко<sup>2</sup>, А.Э. Сазонов<sup>3</sup>, В.А. Петров<sup>2</sup>, А.Б. Арутюнова<sup>4</sup>,  
М.А. Максимова<sup>5</sup>, Л.М. Огородова<sup>2</sup>, И.А. Деев<sup>2</sup>, Е.С. Куликов<sup>2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Клиническая больница Центросоюза РФ, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Филиал № 2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России»,  
Москва, Российская Федерация

# Прогностическое значение коморбидной патологии в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких в зависимости от фенотипических особенностей заболевания

458

**Обоснование.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое заболевание с прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, гиперергическим воспалительным ответом дыхательных путей и системными проявлениями. От степени выраженности этих патогенетических компонентов зависит прогноз течения заболевания. Показано, что характеристика ограничения скорости воздушного потока (объем форсированного выдоха за первую секунду) не позволяет с высокой вероятностью предсказать скорость прогрессирования ХОБЛ. **Цель исследования:** сравнение прогностической значимости таких клинических показателей, как частота обострений и развитие коморбидных заболеваний, для оценки характера прогрессирования ХОБЛ при использовании различных классификационных подходов. **Методы.** На основании единого протокола в проспективное сравнительное исследование включены 98 больных ХОБЛ. В рамках протокола предусмотрено 2 визита, включающих оценку соответствия пациента критериям включения/исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных процедур исследования (оценка функции внешнего дыхания, 6-минутный шаговый тест, оценка одышки по опроснику mMRC, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких, доплерэхокардиография, компьютерная томография органов грудной клетки). Второй визит проводился через 12 мес после первого с целью оценки динамики заболевания, которая считалась отрицательной, если по прошествии одного года наблюдения пациента переводили в группу ХОБЛ с более тяжелым течением. Коморбидными заболеваниями считались снижение индекса массы тела менее 21, наличие остеопороза, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка, сахарного диабета 2-го типа. **Результаты.** Проведенное нами исследование свидетельствует о целесообразности комплексной оценки таких факторов, как частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес и наличие коморбидных заболеваний у больного при оценке текущей тяжести течения заболевания и определении его прогноза. При этом частота обострений ХОБЛ среди оцениваемых факторов наиболее сильно связана с прогрессированием заболевания. **Заключение.** Таким образом, практическому врачу предложены дополнительные клинические критерии для комплексной оценки тяжести и степени прогрессирования ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, прогрессирование, обострение, коморбидные заболевания.

(Для цитирования: Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонов А.Э., Петров В.А., Арутюнова А.Б., Максимова М.А., Огородова Л.М., Деев И.А., Куликов Е.С. Прогностическое значение коморбидной патологии в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких в зависимости от фенотипических особенностей заболевания. *Вестник РАМН*. 2016;71(6):458–465. doi: 10.15690/vramn715)

## Обоснование

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание легких с прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока. В настоящее время клинические рекомендации Европейского респираторного общества GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по диагностике и лечению ХОБЛ) являются основополагающим руководством, используемым в том числе и Российским респираторным обществом, для создания национальных рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. В них отмечено, что ограничение воз-

душного потока при ХОБЛ, кроме явлений бронхита, обусловлено обструктивным бронхитом и деструкцией легочной паренхимы. При этом степень поражения бронхов, бронхиол или легочной паренхимы у больных различается, что приводит к формированию клинико-функциональных особенностей течения заболевания [1]. В современных исследованиях показано, что объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в полной мере не отражает всех фенотипических особенностей проявления ХОБЛ и, следовательно, не позволяет с высокой вероятностью предсказать и оценить степень ее прогрессирования [2].

В клинических рекомендациях GOLD (2014–2016) с целью проведения более точной диагностики, подбора

терапии и определения прогноза течения заболевания предложена классификация ХОБЛ на основе интегральной оценки симптомов, постбронходилатационного значения  $ОФВ_1$  и риска развития обострений [1]. Включение в качестве классификационного критерия частоты обострений обусловлено тем, что в ряде клинических исследований среди больных со сходными показателями бронхиальной обструкции более низкое качество жизни, а также существенное ежегодное снижение  $ОФВ_1$  имеют пациенты с частыми обострениями [3–6].

В то же время ХОБЛ характеризуется выраженными внелегочными (системными) проявлениями, наличие которых не учитывается в общепринятой классификации [7–10]. К таким системным проявлениям относится наличие у больных ХОБЛ коморбидной патологии — остеопороза, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка, сахарного диабета 2-го типа [11–13]. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, изучены недостаточно, однако в отдельных работах [9, 11–13] поднимается вопрос о причинно-следственной связи тяжести течения ХОБЛ и выявляемости коморбидной патологии. Важно, что частота развития коморбидных заболеваний слабо связана с выраженностью бронхиальной обструкции. При этом коморбидная патология, по мнению авторов [11–13], является одним из основных маркеров «системного полиорганного воспаления» при ХОБЛ, и ее наличие следует учитывать в определении прогноза заболевания и выборе подхода к проводимой терапии.

**Цель исследования:** сравнение прогностической значимости клинических показателей частоты обострений и развития коморбидных заболеваний для оценки характе-

ра прогрессирования ХОБЛ при использовании различных классификационных подходов.

## Материалы

### Дизайн исследования

На основании единого протокола в проспективное неинтервенционное исследование включены 98 больных ХОБЛ. Средний возраст составил 50 (57; 63) лет. Все пациенты на момент исследования курили. Индекс курения — 70 (42; 87) лет.

В рамках протокола предусмотрено 2 визита, включающих оценку соответствия пациента критериям включения и исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных клинико-функциональных методов обследования: оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с бронходилатационным тестом; 6-минутный шаговый тест с определением уровня сатурации (насыщения) крови кислородом ( $SatO_2$ ), оценка тяжести состояния больного ХОБЛ с использованием индекса BODE (Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise, комплексный индекс, включающий в расчет массы тела, значение  $ОФВ_1$ , выраженность одышки и переносимость физической нагрузки). Методом случайной выборки 64 пациентам проведено расширенное обследование, включавшее бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения с проведением функциональных проб, эхокардиографию с измерением давления в легочной

М.А. Karnauskhina<sup>1</sup>, S.V. Fedosenko<sup>2</sup>, А.Е. Sazonov<sup>3</sup>, V.A. Petrov<sup>2</sup>, А.В. Arutyunova<sup>4</sup>,  
М.А. Maksimova<sup>5</sup>, L.M. Ogorodova<sup>2</sup>, И.А. Деев<sup>2</sup>, Е.С. Куликов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Clinical hospital of Central union of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Polyclinic 2 of Ministry of Economic Development of Russia, Moscow, Russian Federation

## Clinical and Functional Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, the Effect on the Severity of the Disease and Prognostic Value in Assessing the Risk of Disease Progression

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by progressive limitation of airflow rate, hyperergic inflammatory response of the respiratory tract, and systemic manifestations. Prognosis of the disease depends on the severity of these pathogenetic components.  $FEV_1$ , which characterizes the speed limit airflow do not allow predicting the rate of COPD progression. **Aims:** comparison of the prognostic significance of such clinical parameters as frequency of exacerbations and the development of comorbid diseases to assess the nature of COPD progression by using different classification approaches. **Materials and methods:** The prospective comparative study included 98 patients with COPD. In the framework of the study protocol, 2 visits were required when a practitioner recruited patients who met inclusion/exclusion criteria, obtained the signed informed consent, collected the anamnestic data, and performed basic procedures of the study: spirometry, 6-minute stepper test, assessment of dyspnea on questionnaire mMRC, body plethysmography, lung diffusion capacity study, dopplerechocardiography, tomography of the chest. Visit 2 was conducted in 12 months after the first one to assess the dynamics of the disease. The dynamics of the disease was considered negative if, upon repeated examination, the patient was referred to the group with more severe COPD. **Results:** Our study demonstrates that comprehensive assessment of such factors as the frequency of COPD exacerbations in the preceding 12 months and the presence of comorbid diseases in a patient is reasonable for assessment of disease severity and determination of disease prognosis. At the same time the frequency of COPD exacerbations as one of the evaluated factors is most strongly associated with disease progression. **Conclusions:** Thus, a practitioner is recommended to use the proposed additional clinical criteria to assess the severity and degree of progression of COPD.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease,  $FEV_1$ , progression, exacerbation, comorbid diseases.

(**For citation:** Karnauskhina MA, Fedosenko SV, Sazonov AE, Petrov VA, Arutyunova AB, Maksimova MA, Ogorodova LM. Clinical and Functional Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Their Effect on the Severity of the Disease and Prognostic Value in Assessing the Risk of Disease Progression. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):458–465. doi: 10.15690/vramn715)

артерии, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Второй визит проводился через 12 мес и включал сбор анамнестических данных и выполнение основных процедур исследования. На второй визит приглашались пациенты, которым во время первого визита провели расширенное обследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения в исследование:** установленный в соответствии с критериями GOLD (2014–2016) [1] диагноз ХОБЛ (на протяжении 12 мес и более); возраст от 40 до 75 лет; мужской пол; индекс курения более 10 пачка/лет; отсутствие обострений ХОБЛ на протяжении минимум 2 мес до включения в исследование; согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (бронхоэктатическая болезнь, онкологические заболевания, алкоголизм, психические заболевания, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации).

### Условия проведения

Исследование проводилось на базах Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Сибирского государственного медицинского университета и Научно-исследовательского ин-

ститута физико-химической медицины с использованием единого протокола клинического исследования.

### Продолжительность исследования

В рамках протокола запланировано 2 визита, предусматривающих оценку соответствия пациента критериям включения/исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных процедур исследования. Второй визит проводился через 12 мес после первого. Исследование было выполнено в течение 3 лет (2013–2016 гг.).

### Анализ в подгруппах и методы регистрации исходов

Все пациенты на момент включения в исследование получали терапию, соответствующую стандартам лечения, рекомендованным GOLD (2014–2016) [1].

При сборе анамнеза уточнялось наличие коморбидной патологии (снижение индекса массы тела менее 21, наличие остеопороза, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка, сахарного диабета 2-го типа).

В соответствии с целью работы сформированы группы больных ХОБЛ на основании:

- классификации ХОБЛ по степени тяжести по GOLD (2014–2016): легкой/средней степени тяжести ( $ОФВ_1 > 50\%$  от должного) и тяжелого/крайне тяжелого течения ( $ОФВ_1 < 50\%$  от должного) [1] (табл. 1, 2);

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика клинко-функциональных параметров пациентов с разной степенью тяжести с использованием классификации GOLD (2014)

Характеристика	Больные ХОБЛ n=98	ХОБЛ 1–2-й ст. $ОФВ_1 \geq 50\%$ n=67	ХОБЛ 3–4-й ст. $ОФВ_1 < 50\%$ n=31
Возраст	50 (57; 63)	54 (48,5; 61,0)	58 (55,5; 66,3)*
Обострения, количество за 12 мес	2 (1; 4)	2 (1;3)	4 (3; 5)*
Наличие коморбидной патологии, n (%)	40 (40,8)	22 (32,9)	18 (58)*
VODE, баллы	2 (1; 5)	2 (1; 3)	5 (4; 6)*
mMRS, баллы	2 (1; 2,3)	2 (1; 2)	3 (2; 4)*
6-минутный шаговый тест, м	412 (340; 500)	428 (380; 436)	307 (235; 378)*
SatO <sub>2</sub> после проведения теста с 6-минутной ходьбой	97 (94; 98)	98 (96; 99)	94 (93; 98)*
ФЖЕЛ после бронходилатации, % от должного	82 (73; 91)	82 (74; 94)	73 (68; 82)
$ОФВ_1$ после бронходилатации, % от должного	62 (49; 70)	68 (26; 73)	47 (45; 59)*

*Примечание.* \* — получены статистически значимые различия,  $p < 0,05$ . ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,  $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра, VODE — комплексный индекс для оценки тяжести состояния больных, mMRS — шкала оценки степени одышки, SatO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина крови кислородом, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика клинко-функциональных параметров пациентов с разной степенью тяжести с использованием классификации GOLD (2014) при проведении дополнительных методов обследования

Характеристика	Больные ХОБЛ n=64	ХОБЛ 1–2-й ст. $ОФВ_1 \geq 50\%$ n=44	ХОБЛ 3–4-й ст. $ОФВ_1 < 50\%$ n=20
Наличие коморбидной патологии, n (% больных)	26 (40,6)	16 (36,4)	10 (50)*
ДЛА, мм рт. ст.	30 (26; 34)	28 (25; 31)	34 (29; 38)*
ООЛ, % от должного	134 (112; 179)	124 (107; 143)	179 (127; 218)*
ООЛ/ОЕЛ, %	25 (19; 37)	21 (17; 26)	36 (25; 41)*
Индекс эмфиземы, %	2,2 (0,9; 1,9)	1,5 (0,8; 2,4)	3,1 (2,2; 4)*
DL CO, % от должного	83 (68; 96)	92 (79; 98)	62,5 (49; 79)*
NO в выдыхаемом воздухе	27 (15; 42)	20 (15,32)	36 (28; 51)*

*Примечание.* \* — получены статистически значимые различия,  $p < 0,05$ . ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,  $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра, ДЛА — давление в легочной артерии, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, DL CO — фактор переноса окиси углерода (П), NO — оксид азота.

- интегральной оценки степени нарушения ФВД по данным спирометрии, выраженности одышки (Medical Research Council scale, mMRC) и частоте обострений (группы А/В, С/Д). К группе А/В были отнесены пациенты, которые имели  $ОФВ_1 \geq 50\%$  от должного и менее 2 обострений ХОБЛ в год. К группе С/Д были отнесены пациенты, которые имели  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного и 2 и более обострений ХОБЛ в год (табл. 3, 4) [1].

В ходе визита 1 всем больным проведено исследование ФВД по стандартному протоколу (анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии) с использованием спирографа MasterScreen (CareFusion, США) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS). Полученные данные сопоставлены с должными величинами, рассчитанными по формулам данного протокола [14]. Переносимость физической нагрузки определяли при проведении 6-минутного шагового теста, а также по уровню  $SatO_2$  до и после выполнения задания. Оценка тяжести состояния больных ХОБЛ проводилась с использованием шкалы BODE. Степень одышки оценивали по шкале mMRC в баллах. Уровень кислорода в периферической крови оценивали при проведении пульсоксиметрии. Расширенное обследование было проведено 64 пациентам: общая бодиплетизмография (измерение жизненной емкости легких, ЖЕЛ; общей емкости легких, ОЕЛ; оста-

точного объема легких, ООЛ; ООЛ/ОЕЛ); исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DL CO). Систолическое давление в легочной артерии определяли с помощью доплероэхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid 7 (General Electric, США) с применением стандартных доступов. Для расчета систолического градиента давления между правым желудочком и правым предсердием использовано уравнение Бернулли с оценкой пиковой скорости потока регургитации через трехстворчатый клапан [15]. Оценка структуры легочной ткани выполнена с применением мультиспиральной компьютерной томографии на спиральной компьютерной томографе Somatom Sensation 40 (Siemens, Германия) при задержке дыхания на неглубоком вдохе и максимальном выдохе в режиме высокого разрешения с оценкой степени эмфиземы легких, денситометрией легочной ткани с порогом -950– -1000 ЕдХ и оценкой структуры бронхов. Для денситометрии легочной ткани и оценки структуры бронхов использовали программу Pulmo CT (Siemens, Германия). С целью определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у 64 пациентов использован хемилюминесцентный газоанализатор 280 (Sievers, США) с соблюдением стандартов, рекомендованных ATS.

В ходе визита 2 64 пациентам из группы расширенного обследования выполнялась оценка проводимой терапии ХОБЛ и частоты обострений за 12 мес, определялась

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с использованием классификации ХОБЛ, основанной на интегральной оценке степени нарушения функции легких по данным спирометрии, выраженности одышки и частоты обострений GOLD (2014)

Характеристика	Больные ХОБЛ n=98	ХОБЛ группы А/В n=47	ХОБЛ группы С/Д n=51
Обострения, количество за 12 мес	2 (1; 4)	1 (1; 2)	4 (3; 5)
Наличие коморбидной патологии, n (% больных)	40 (40,8)	1 (1; 2)	32 (62,7)*
BODE, баллы	2 (1; 5)	2 (1; 3)	5 (3, 6)*
mMRC, баллы	2 (1; 2,3)	2 (1; 2)	2 (2; 4)*
$SatO_2$ после проведения теста с 6-минутной ходьбой	97 (94; 98)	98 (97; 99)	95 (93; 97)*
6-минутный шаговый тест, м	412 (340; 500)	470 (400; 510)	360 (286; 420)*
ФЖЕЛ, % от должного	82 (73; 91)	86 (77; 95)	75 (71; 83)*
$ОФВ_1$ , % от должного	62 (49; 70)	70 (68; 74)	49 (47; 59)*

*Примечание.* \* — получены статистически значимые различия,  $p < 0,05$ . ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, BODE — комплексный индекс для оценки тяжести состояния больных, mMRS — шкала оценки степени одышки,  $SatO_2$  — насыщение гемоглобина крови кислородом, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких,  $ОФВ_1$  — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра.

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика клинико-функциональных параметров для групп больных ХОБЛ, сформированных с использованием классификации, основанной на интегральной оценке степени нарушения ФВД по данным спирометрии, выраженности одышки и частоты обострений GOLD (2014) при проведении дополнительных методов обследования

Характеристика	Больные ХОБЛ n=64	ХОБЛ группы А/В n=29	ХОБЛ группы С/Д n=35
Наличие коморбидных заболеваний, n (% больных)	26 (40,6)	5 (17,2)	21 (60)*
ДЛА, мм рт.ст.	30 (26; 34)	27 (24; 30)	34 (29; 38)*
ООЛ, % от должного	134 (112; 179)	122 (108; 134)	180 (127; 218)*
ООЛ/ОЕЛ, %	25 (19; 37)	20 (17; 25)	36 (25; 41)*
Индекс эмфиземы, %	2,2 (0,9; 1,9)	1 (0,3; 2)	3 (2; 4)*
DL CO, % от должного	83 (68; 96)	93,5 (82; 97)	70 (57; 90)*
NO в выдыхаемом воздухе	27 (15; 42)	18 (11; 21)	36 (28; 51)*

*Примечание.* \* — получены статистически значимые различия,  $p < 0,05$ . ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ДЛА — давление в легочной артерии, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, DL CO — фактор переноса окиси углерода (II), NO — оксид азота.



толерантность к физической нагрузке с использованием 6-минутного шагового теста. Степень одышки оценивалась по шкале mMRS в баллах, проводилось исследование ФВД с бронхолитической пробой. Для оценки динамики заболевания использовалась классификация на основе интегральной оценки симптомов, данных ФВД и риска развития обострений. Динамика заболевания считалась отрицательной, если при повторном обследовании пациент был отнесен к группе ХОБЛ с более тяжелым течением. Оценка кашля и продукции мокроты проведена в баллах в соответствии со шкалой, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелёвым (2003) [16].

### Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено Локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России г. Томска (№ 1927 от 28.03.2011).

### Статистический анализ

Для количественного определения степени влияния исследуемых факторов на тяжесть заболевания и прогноз было рассчитано отношение шансов с использованием функции Odds Ratio пакета fmsb языка R, отношение шансов приведено в виде OR (95% доверительный интервал) с использованием пакета программ Statistica for Windows version 6.0. Объем выборки предварительно не рассчитывался. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные — в виде медианы [Q25; Q75], где Q25 — первый квартиль, Q75 — третий квартиль. Разницу значений (*p*) считали значимой при  $<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования выполнен статистический анализ исходных клиничко-функциональных параметров для основной группы больных ХОБЛ, включающей 98 пациентов (см. табл. 1, 3). Также выполнен статистический анализ исходных параметров для группы больных ХОБЛ с расширенным обследованием, включающей 64 пациента (см. табл. 2, 4). Сформированные группы сопоставимы по возрасту и однородны по гендерному признаку (все пациенты — мужчины). Основываясь на полученных данных, первоначально проведен сравнительный анализ клиничко-функциональных данных пациентов в группах, стратифицированных на основании классификации ХОБЛ по степени тяжести — GOLD (2014) [1]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в отличие от группы больных с более легким течением заболевания больные тяжелой и крайне тяжелой формой ХОБЛ характеризовались статистически более частыми обострениями на протяжении 12 мес, предшествующих включению в исследование, более высокими значениями VODE-индекса и выраженностью одышки, а также демонстрировали более низкую переносимость физической нагрузки.

Данные сравнительного анализа результатов дополнительных методов обследования групп пациентов легкой/средней степени тяжести и тяжелого/крайне тяжелого течения представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ параметров, отраженных в табл. 2, показал, что уровень среднего систолического давления в легочной артерии, функциональные и рентгенологические показатели, характеризующие наличие эмфиземы легких, а также частота развития коморбид-

ных заболеваний были более выражены у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ. В то же время показатель SatO<sub>2</sub> после проведения теста с 6-минутной ходьбой в этой группе был значительно ниже, чем у больных ХОБЛ легкой/средней степени тяжести, что свидетельствует о низкой переносимости физических нагрузок. В связи с тем, что стратификация по степени тяжести основана на показателе ОФВ<sub>1</sub>, степень ограничения воздушного потока ассоциирована с клинической тяжестью заболевания, частотой обострений, степенью выраженности бронхита, эмфиземы. Преобладание пациентов, характеризующихся повышенным уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, в группе с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ может свидетельствовать о персистирующем местном воспалении у пациентов данной группы.

Таким образом, классификационный подход к определению тяжести ХОБЛ, основанный на оценке выраженности вентиляционных нарушений (по ОФВ<sub>1</sub>), в целом объективно определяет тяжесть течения заболевания и позволяет прогнозировать выраженность патологических изменений в легочной ткани. Его преимуществом является то, что изменение ОФВ<sub>1</sub> — один из легко определяемых и воспроизводимых критериев постановки диагноза ХОБЛ и контроля за его течением. Это позволяет практикующему врачу быстро и грамотно применять основные принципы диагностики и контроля течения ХОБЛ.

В то же время, если для определения степени тяжести брать за основу только постбронходилатационное значение ОФВ<sub>1</sub> при разделении больных ХОБЛ на группы, то по результатам выполненного нами исследования у пациентов с тяжелым (30%  $<$ ОФВ<sub>1</sub>  $<$ 50%) и крайне тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub>  $<$ 30%) значения таких клиничко-функциональных показателей, как выраженность одышки, VODE-индекс, уровень SatO<sub>2</sub>, расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, статистически значимо не различаются. Таким образом, изолированный показатель ОФВ<sub>1</sub> не в полной мере соотносится с клинической тяжестью состояния больного.

Учитывая это предположение, а также основываясь на полученных данных обследования больных ХОБЛ, проведен статистический анализ клиничко-функциональных параметров в группах пациентов, стратифицированных с использованием классификации ХОБЛ, основанной на интегральной оценке степени нарушения ФВД, выраженности одышки (mMRC) с учетом частоты обострений по GOLD (2014). Полученные данные представлены в табл. 3.

В соответствии с данными, представленными в табл. 3, пациенты с ХОБЛ тяжелого течения и частыми обострениями (группа С/D) характеризовались более высоким значением VODE-индекса, демонстрировали худшую переносимость физической нагрузки в 6-минутном шаговом тесте, отличались более выраженной одышкой.

Сравнительный анализ данных расширенного обследования 64 пациентов в группах больных ХОБЛ типов А/В и С/D представлен в табл. 4.

Установлено, что пациенты группы С/D с тяжелым течением ХОБЛ характеризовались более высоким уровнем давления в легочной артерии, выраженной эмфиземой легких, достоверно более низким уровнем сатурации кислорода периферической крови, более высоким содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе и более высокой частотой развития коморбидных заболеваний (см. табл. 4).

С целью выявления прогностических маркеров прогрессирующего течения ХОБЛ в работе выполнена оценка

клинико-функциональных и анамнестических данных у 64 пациентов в динамике с интервалом наблюдения в 12 мес. Полученные данные представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, пациенты с большим количеством обострений в течение года, более высоким значением VODE-индекса, со значительной одышкой и выраженностью эмфиземы, а также высокими показателями систолического давления в легочной артерии и NO в выдыхаемом воздухе характеризовались отрицательной динамикой течения ХОБЛ за 12-месячный период наблюдения. Так, у 16 (94%) из 17 пациентов с прогрессирующим течением выявлены коморбидные заболевания. Таким образом, при проведении сравнительного анализа клинико-функциональных данных в группах пациентов, стратифицированных по динамике течения ХОБЛ в течение года, получены различия по количеству обострений за год, уровню VODE-индекса, степени выраженности одышки, степени выраженности эмфиземы и частоте выявляемости коморбидных заболеваний.

С целью определения вклада каждого из этих параметров в стратификацию пациентов с ХОБЛ по тяжести течения заболевания и выявления значимых предикторов быстро прогрессирующего течения ХОБЛ проведен линейный дискриминантный анализ. Для частоты обострения заболевания, наличия коморбидной патологии и комбинации этих двух критериев были рассчитаны ОР их влияния на течение ХОБЛ (на тяжесть течения и прогрессирование болезни).

На рис. 1 представлено рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении обследованных групп больных с ХОБЛ (по степени тяжести) после введения показателя частоты обострений. Только после включения данного параметра обострения в качестве дискриминирующего фактора 82,7% исходных сгруппированных по

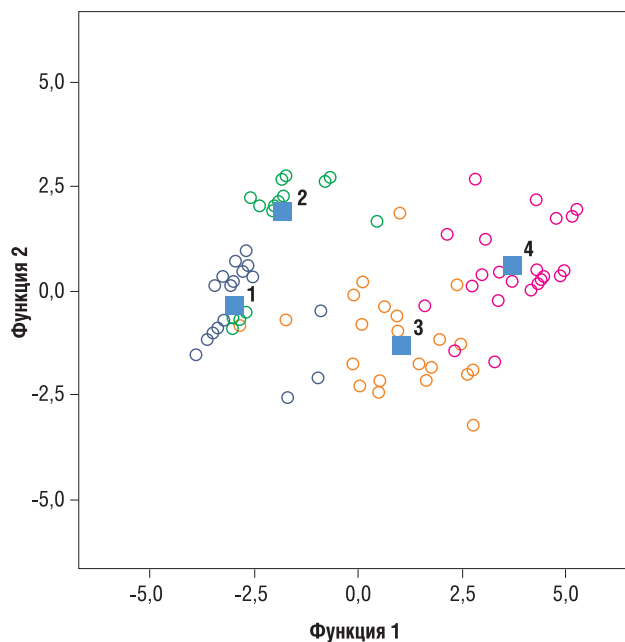


Рис. 1. Рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении обследованных групп больных с ХОБЛ (по степени тяжести) после введения показателя частоты обострений: 1 — легкое течение ХОБЛ; 2 — течение ХОБЛ средней тяжести; 3 — тяжелое течение ХОБЛ; 4 — крайне тяжелое течение ХОБЛ

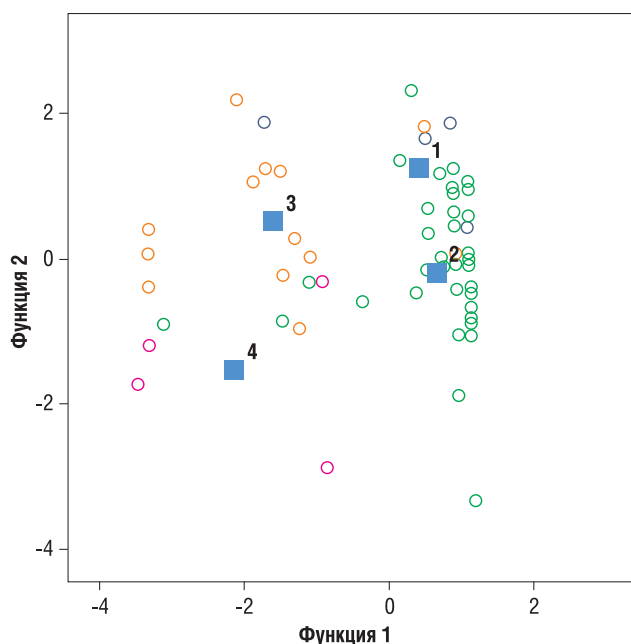
463

Примечание. При введении в качестве дискриминирующего фактора частоты обострений пациенты с ХОБЛ классифицировались на две группы: 1-я группа включила пациентов с ХОБЛ 1–2-й степени тяжести (GOLD-2014), 2-я — пациентов с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести (GOLD-2014).

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов с различной динамикой ХОБЛ в течение года

Характеристика	Больные ХОБЛ n=64	Пациенты с ХОБЛ без отрицательной динамики в течение года n=47	Пациенты с ХОБЛ с отрицательной динамикой в течение года n=17
Обострения, количество за 12 мес	2 (2; 3)	2 (1; 2)	5 (4; 5)*
Наличие коморбидной патологии, n (% больных)	26(40,6)	10 (21,3)	16 (94)*
VODE, балл	2 (1; 5)	2 (1; 3,5)	6 (4; 6)*
mMRC, балл	2 (1; 3)	2 (1; 2,5)	4 (2; 4)*
6-минутный шаговый тест, м	412 (340; 500)	430 (380; 510)	300 (220; 360)*
SatO <sub>2</sub> после проведения теста с 6-минутной ходьбой	97 (94; 98)	98 (96; 99)	94 (93; 98)*
ФЖЕЛ, % от должного	81 (73; 91)	82 (74; 94)	74 (67; 88)*
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	62 (49; 70)	68 (58; 72)	48 (45; 49)*
ДЛА, мм рт.ст.	30 (26; 34)	29 (25; 31)	37 (33; 39)*
ОЕЛ, % от должного	134 (112; 191)	130 (111; 154)	192 (116; 234)*
ООЛ/ОЕЛ, %	25 (19; 37)	24 (17; 32)	39 (25; 44)*
Индекс эмфиземы	2,2 (0,9; 3,4)	1,7 (0,9; 2,4)	3,7 (3; 4)*
DL CO, % от должного	83 (67; 96)	88 (77; 97)	61 (47; 82)*
Уровень NO в выдыхаемом воздухе	27 (15; 42)	12,5 (10; 20,5)	32 (21; 47)*

Примечание. \* — получены статистически значимые различия,  $p < 0,05$ . ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, VODE — комплексный индекс для оценки тяжести состояния больных, mMRS — шкала оценки степени одышки, SatO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина крови кислородом, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра, ДЛА — давление в легочной артерии, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, DL CO — фактор переноса окиси углерода (II), NO — оксид азота.



**Рис. 2.** Рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении обследованных групп больных с ХОБЛ (динамика в течение года) после введения показателя частоты обострений: 1 — легкое течение ХОБЛ; 2 — течение ХОБЛ средней тяжести; 3 — тяжелое течение ХОБЛ; 4 — крайне тяжелое течение ХОБЛ

*Примечание.* При введении в качестве дискриминирующего фактора частоты обострений пациенты с ХОБЛ классифицировались на две группы: первая группа включила пациентов с ХОБЛ 1–2-й степени тяжести (GOLD-2014), вторая — пациентов с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести (GOLD-2014).

степени тяжести заболевания наблюдений было классифицировано статистически правильно (см. рис. 1).

Этот же параметр играл роль мощного дискриминирующего фактора при предсказании неблагоприятного прогноза течения ХОБЛ на протяжении 1 года при анализе клинико-функциональных параметров в группах, стратифицированных на основании динамики заболевания за 12 мес. После включения параметра обострения в качестве дискриминирующего фактора 75% исходных сгруппированных по наличию отрицательной динамики заболевания в течение 1 года наблюдений было классифицировано правильно (рис. 2).

При проведении дискриминантного анализа установлено, что частота обострений и наличие коморбидной патологии являются наиболее мощными и статистически значимыми факторами для оценки прогноза тяжести течения ХОБЛ. Для количественной оценки влияния данных факторов на прогноз заболевания были рассчитаны OR. Для частоты обострений ХОБЛ были получены следующие значения OR их влияния на тяжесть и наличие прогрессирующего течения заболевания: «тяжесть заболевания», предиктор — частота обострений 11,963 (95%

ДИ 1,464–97,736),  $p=0,006$ , и «прогрессирование заболевания», предиктор — частота обострений 11,400 (95% ДИ 1,404–92,543),  $p=0,007$ .

Для коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ были получены следующие значения OR ее влияния на тяжесть и наличие прогрессирующего течения заболевания: «тяжесть заболевания», предиктор — наличие коморбидной патологии 13,600 (95% ДИ 3,696–50,048),  $p=0,00001785$ , и «прогрессирование заболевания», предиктор — наличие коморбидной патологии 8,5 (95% ДИ 2,340–30,882),  $p=0,0004939$ .

При расчете комбинации влияния двух факторов — частоты обострений и наличия коморбидной патологии на течение ХОБЛ — было получено следующее значение OR: «тяжесть заболевания», предиктор — сочетание наличия коморбидной патологии и частых обострений ХОБЛ 18,000 (95% ДИ 4,728–68,531),  $p=0,00000263$ , и «прогрессирование заболевания», предиктор — сочетание наличия коморбидной патологии и частых обострений ХОБЛ 10,636 (95% ДИ 2,875–39,355),  $p=0,0001217$ .

### Заключение

Таким образом, использование только параметра «объем форсированного выдоха за первую секунду» в качестве критерия оценки тяжести и степени прогрессирования ХОБЛ не позволяет составить полное представление о тяжести течения и скорости прогрессирования заболевания. Проведенное нами исследование свидетельствует о целесообразности комплексной оценки таких факторов, как частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес и наличие коморбидных заболеваний у больного. При этом частота обострений ХОБЛ среди оцениваемых факторов наиболее сильно связана с прогрессированием заболевания.

### Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (Соглашение № 14.604.21.0075, уникальный идентификатор RFMEFI60414X0075), с использованием оборудования Междисциплинарного центра коллективного пользования Казанского федерального университета, который поддерживается Минобрнауки России.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Internet]. Updated 2015 Apr; cited 2016 Aug 15. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf).
2. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med.* 2008;102 Suppl 1:S27–35. doi: 10.1016/S0954-6111(08)70005-2.
3. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013;11:181. doi: 10.1186/1741-7015-11-181.
4. Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, et al. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. *Chest.* 2011;139(6):1388–1394. doi: 10.1378/chest.10-1240.

5. Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:653–661. doi: 10.2147/COPD.S34186.
6. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J.* 2012;39(1):38–45. doi: 10.1183/09031936.00194610.
7. Kostikas K, Bakakos P, Papiris S, et al. Systemic biomarkers in the evaluation and management of COPD patients: are we getting closer to clinical application? *Curr Drug Targets.* 2013;14(2):177–191. doi: 10.2174/138945011314020005.
8. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest.* 2011;139(1):165–173. doi: 10.1378/chest.10-1252.
9. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165–1185. doi: 10.1183/09031936.00128008.
10. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):454–475. doi: 10.1183/09059180.00008612.
11. Agusti A, Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2012;9(2):43–46. doi: 10.1513/pats.201108-050MS.
12. Agusti A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):507–513. doi: 10.1164/rccm.201103-0405PP.
13. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of ‘overspill’ of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax.* 2010;65(10):930–936. doi: 10.1136/thx.2009.130260.
14. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J.* 1993;6(Suppl 16):5–40. doi: 10.1183/09041950.005s1693.
15. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(2):359–365. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80172-8.
16. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия при ХОБЛ // *Пульмонология.* — 2003. — №2 — С. 111–116. [Kunitsina YuL, Shmelev EI. Protivovospalitel'naya terapiya pri KhOBL. *Pul'monologiya.* 2003;(2):111–116. (In Russ).]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Карнаушкина Мария Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** kar3745@yandex.ru, **SPIN-код:** 8791-2920, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

**Федосенко Сергей Вячеславович**, доктор медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
**Адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** s-fedosenko@mail.ru, **SPIN-код:** 3620-2016, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

**Сазонов Алексей Эдуардович**, доктор биологических наук, профессор, заместитель проректора по научной политике и организации научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
**Адрес:** 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, **тел.:** +7 (495) 939-10-00, **e-mail:** sazonov@rector.msu.ru, **SPIN-код:** 6177-6729, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8611-5770>

**Петров Вячеслав Алексеевич**, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
**Адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** vyacheslav.a.petrov@mail.ru, **SPIN-код:** 9635-2243, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5205-9739>

**Арутюнова Альбина Борисовна**, заместитель главного врача по лечебной части Клинической больницы Центросоюза Российской Федерации  
**Адрес:** 107150, Москва, Лосиноостровская улица, д. 39, **тел.:** +7 (495) 684-12-83, **e-mail:** al1408@bk.ru

**Максимова Майя Александровна**, врач рентгенологического отделения Государственного лечебно-профилактического учреждения Поликлиника № 2 Министерства экономического развития Российской Федерации  
**Адрес:** 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 43, **тел.:** +7 (499) 783-03-03, **e-mail:** may67@mail.ru

**Огородова Людмила Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель Министра науки и образования Российской Федерации  
**Адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** lm-ogorodova@mail.ru, **SPIN-код:** 4362-8431, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

**Дев Иван Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
**Адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** ivandevyev@yandex.ru, **SPIN-код:** 2730-0004, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

**Куликов Евгений Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
**Адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** Evgeny.s.kulikov@gmail.com, **SPIN-код:** 9934-1476, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>