

# Концепция контроля при лечении хронической обструктивной болезни легких: разработка критериев и валидация для клинического применения

(перевод с английского)

М.Миравиллес<sup>1</sup>, Б.Алькасар<sup>2</sup>, Х.Х.Солер-Каталунья<sup>3</sup>

1 – Университетская клиника Валь-д'Эброн / Научно-исследовательский институт Валь-д'Эброн: пр-т Валь-д'Эброн 119–129, 08035, Барселона, Испания;

2 – Больница Альта с центром диагностики высокого разрешения: Авенида Тьерно Гальван S/N, 18300, Лоха, Испания;

3 – Больница Арнау де Виланова: Каррер де Сант Клемент 12, 46015, Валенсия, Испания

## Информация об авторах

**Миравиллес Марк** – пульмонолог-консультант отделения пульмонологии Университетской клиники Валь-д'Эброн / Научно-исследовательского института Валь-д'Эброн; тел. / факс: (34) 932-746-083; e-mail: marcm@separ.es

**Алькасар Бернардино** – пульмонолог-консультант отделения болезней дыхательной системы Больницы Альта с центром диагностики высокого разрешения; тел.: (34) 958-338-150; e-mail: balcazarnavarrete@gmail.com

**Солер-Каталунья Хуан Хосе** – заведующий отделением пульмонологии Больницы Арнау де Виланова; тел.: (34) 961-976-000; e-mail: jjsoler@telefonica.net

## Резюме

По данным рекомендаций, при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в качестве главных целей лечения выделяются купирование симптомов и предотвращение обострений. При первоначальной медикаментозной терапии следует руководствоваться именно этими параметрами, а эффективность должна оцениваться при каждом посещении пациентом врача. Однако четких рекомендаций о том, как именно проводить такую оценку, не существует. Концепция контроля хорошо разработана при лечении бронхиальной астмы, однако для ХОБЛ сформулировать таковую оказалось намного труднее. Пациенты с ХОБЛ могут продолжать испытывать симптомы болезни, даже получая оптимальную терапию; таким образом, контроль над ХОБЛ означает не полное излечение или отсутствие симптомов, а достижение наилучшего возможного клинического статуса при данной степени тяжести заболевания. Авторами данной статьи разработан инструмент для определения контроля над ХОБЛ на основе поперечного среза данных о нагрузке на здоровье пациента и лонгитюдинальной оценки стабильности его состояния. Низкая нагрузка определяется как удовлетворяющая минимум 3 критериям из следующих: низкий уровень одышки; отсутствие мокроты или белая мокрота; малое использование симптоматической терапии; 30 мин ходьбы пешком в день согласно самооценке. Стабильность определяется как отсутствие умеренно тяжелых или тяжелых обострений в предшествующие 3 мес. Контроль также осуществляется по результатам теста по оценке степени тяжести ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT) следующим образом:  $\leq 10$  единиц – для пациентов, у которых показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составляет  $\geq 50\%$ ;  $\leq 16$  – при ОФВ<sub>1</sub>  $< 50\%$ ; стабильность определяется как изменение оценки по CAT  $\leq 2$  единиц. Таким образом, контроль над ХОБЛ определяется как состояние стабильно низкой нагрузки на здоровье. Инструмент для определения контроля валидирован проспективно по данным ряда исследований, при этом продемонстрированы чувствительность к изменениям клинического состояния пациентов и большая прогностическая ценность по отношению к негативным исходам. Клинические критерии оказались надежнее в определении статуса контроля, чем баллы по CAT. Таким образом, концепция контроля – это быстрый и недорогой метод оценки клинического статуса и риска обострений в будущем, который пригоден к использованию на всех уровнях здравоохранения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), контроль, тест по оценке степени тяжести ХОБЛ, исходы.

Для цитирования: Миравиллес М., Алкасар Б., Солер-Каталунья Х.Х. Концепция контроля при лечении хронической обструктивной болезни легких: разработка критериев и валидация для клинического применения (перевод с англ.). *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 142–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-142-150

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как синдроме отмечаются различные эндотипы и фенотипы [1]. Гетерогенность этого заболевания обусловлена трудностями при постановке диагноза и поиском оптимальной стратегии лечения для каждого конкретного пациента. В этом контексте персонализация тактики лечения особенно актуальна для пациентов с ХОБЛ [2, 3].

Наиболее широко цитируемыми клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ являются рекомендации Глобальной стратегии по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD), согласно которым при инициации медикаментозной терапии пациенты с ХОБЛ делятся на 4 группы в соответствии с тяжестью симптомов и частотой обострений [4]. Также при продолжении терапии решение о ее эскалации или снижении интенсивности принимается на основе наличия симптомов

(одышки), либо обострений, либо как симптомов, так и обострений. Однако в последнем обновлении рекомендаций GOLD в качестве первичной оценки для выбора фенотипической терапии, когда врач принимает решение о применении ингаляционных глюкокортикостероидов, предложено также использовать показатель уровня эозинофилов в крови [4].

По данным других рекомендаций предлагается подбирать медикаментозную терапию в зависимости от фенотипа ХОБЛ, особенно при наличии у большого эмфиземы, хронического бронхита, частых обострений и синдрома сочетания (перекреста) «бронхиальная астма (БА) / ХОБЛ» [5], а при выборе терапии – ориентироваться на признаки эозинофильного воспаления [6].

Вне зависимости от используемой классификации, в текущих клинических рекомендациях недостаточно четко определены критерии повышения и понижения интенсивности лечения. По данным

GOLD рекомендуется заново оценивать тяжесть симптомов и обострений при каждом следующем посещении пациентом врача, но отсутствуют сведения о том, как именно оценивать эффективность выбранной терапии [4]. Концепция контроля над ХОБЛ разработана с целью оказания помощи клиницистам при приеме решения о повышении или понижении интенсивности как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии. Представления о контроле над заболеванием хорошо разработаны при лечении БА [7], однако в случае ХОБЛ сами характеристики заболевания усложняют формулировку этого понятия [8, 9]. Поскольку ХОБЛ представляет собой хроническое заболевание, терапия позволяет облегчить его симптомы, снизить частоту обострений и улучшить качество жизни, но не излечить заболевание радикально или полностью купировать его проявления [10]. Поэтому в отличие от БА, при ХОБЛ понятие «контроль над заболеванием» не может означать полное излечение или полностью бессимптомное течение болезни, при этом требуется определить некий «золотой стандарт», в соответствии с которым пациента можно будет классифицировать как осуществляющего контроль над заболеванием [11].

Определение контроля над ХОБЛ осложнено ярковыраженной гетерогенностью. Известно, что при одинаково сниженной функции легких у разных пациентов могут быть совершенно разные симптомы, а у больных с идентичным общим состоянием здоровья может отмечаться разный риск обострений [12]. Поэтому в понятие «контроль» должны быть включены основные цели лечения ХОБЛ, а именно – снижение тяжести симптомов и риска обострений и другие важные аспекты этого заболевания, которые сказываются на качестве жизни пациента и поддаются лечению [13].

Предложения о разработке концепции контроля над ХОБЛ с целью помочь клиницистам при увеличении или уменьшении интенсивности лечения, выдвигались в течение последних 7 лет [14, 15]. Для этого в 1-й фазе лечения требуется выявление актуальных показателей или критериев контроля и задание их пороговых значений, во 2-й – следует клинически валидировать эту методику на различных популяциях.

В данной статье представлено описание концепции контроля над ХОБЛ и результат ее валидации. Приводится также ряд рекомендаций о применении этой концепции в рутинной клинической практике.

### **Потребность в концепции контроля над хронической обструктивной болезнью легких**

Согласно определению в толковом словаре Вебстера, одно из значений слова «контроль» – это «снижение частоты или тяжести чего-либо, особенно снижение до безвредного уровня» (*to reduce the incidence or severity of, especially to innocuous levels*) [16]. Под это определение подпадает понятие «достижение наилучшего состояния здоровья, возможного для конкретного пациента». К сожалению, при лече-

нии ХОБЛ в настоящее время основной целью терапии является не излечение, а контроль над заболеванием или максимальное снижение его нагрузки на пациента [10, 17].

Для определения стадии заболевания и формирования прогноза особенно полезны объективные физиологические измерения функции легких и многокомпонентные индексы [18]; в свою очередь, анкетирование пациентов на предмет оценки результатов лечения помогает оценить воздействие заболевания на качество жизни, обусловленное здоровьем, качество сна, общее психологическое состояние и пр. [19]. Однако все эти параметры недостаточно чувствительны, чтобы руководствоваться ими при подборе терапии.

На этом фоне выдвигались предложения визуализировать контроль над ХОБЛ как схему с двумя осями – нагрузкой на здоровье и стабильностью течения заболевания соответственно [14, 15]. Нагрузка охватывает и собственно тяжесть заболевания, и то, как пациенты сами оценивают свое состояние на момент посещения врача, а стабильность характеризует изменения в клиническом статусе пациента со временем, в т. ч. наличие обострений. Таким образом, для достижения контроля над ХОБЛ требуется обеспечить не только низкую нагрузку на здоровье, но и клиническую стабильность течения заболевания.

Разработчики этой концепции предполагают, что у пациентов в случае контроля над ХОБЛ будут наблюдаться лучшие исходы лечения (снижение частоты обострений и повышение качества жизни, обусловленного здоровьем), а также более медленное снижение функциональной способности легких и менее значительные медицинские расходы на ведение ХОБЛ [14, 15].

Кроме того, метод контроля представляется легко реализуемым на всех уровнях здравоохранения – от специализированных клиник и клинических больниц до частных терапевтических практик, т. к. при этом не требуется специального дорогостоящего оборудования. Другими словами, концепция контроля над заболеванием – это простое в использовании и недорогое средство, применимое в рутинной клинической практике, начиная с первого звена медицинской помощи [13]. Имея в распоряжении этот инструмент, врач будет в состоянии оценивать воздействие и эффективность избранной схемы лечения при каждом визите пациента, как и рекомендовано в стратегии GOLD [4], а также принимать обоснованные решения о повышении или понижении интенсивности терапии.

### **Первоначальная валидация концепции контроля над хронической обструктивной болезнью легких**

Установлено, что для определения текущего клинического состояния конкретного пациента, оценки течения заболевания во времени и своевременного выявления возможных изменений требуются четкие критерии. С одной стороны, текущее клиническое состояние представляет собой статичный единовремен-

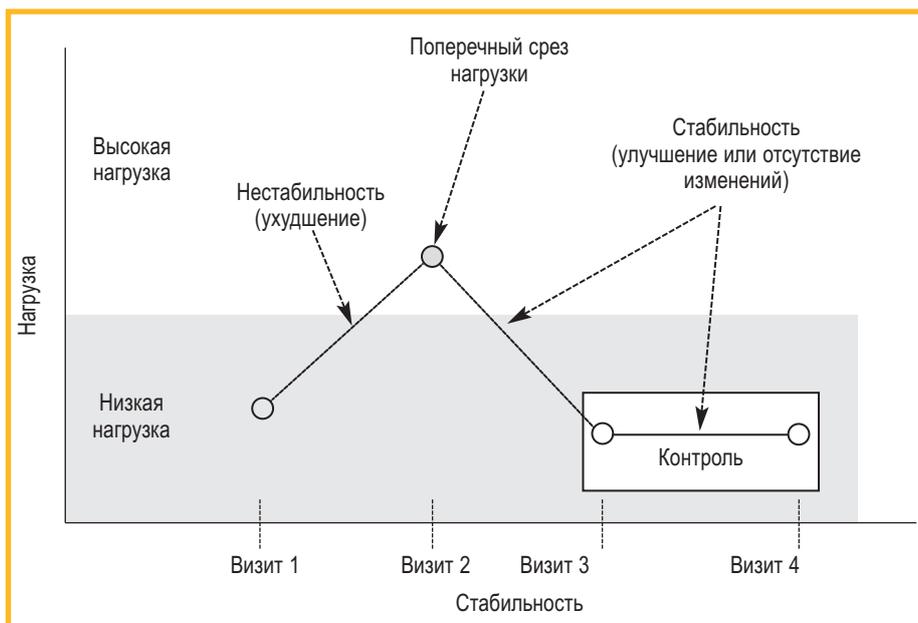


Рис. 1. Визуализация концепции нагрузки на здоровье, стабильности и контроля при хронической обструктивной болезни легких\*  
Примечание: круги означают срез клинической ситуации в различные моменты (нагрузку); линии показывают анализ изменений (стабильность); закрашенная область — область контроля, понимаемого как желательная ситуация, при которой состояние низкой клинической нагрузки для данной степени тяжести заболевания поддерживается длительное время;  
\* — воспроизводится с разрешения Европейского респираторного общества ©ERS, 2020 [14].

менный срез данных на конкретный момент; в дальнейшем этот комплексный показатель будет обозначаться понятием «нагрузка на здоровье». С другой стороны, течение заболевания представляет собой динамический показатель, складывающийся минимум из двух одновременных наблюдений; этот показатель будет обозначаться как «стабильность». Взаимодействие параметров нагрузки и стабильности дает новый измеряемый показатель, который будет обозначаться термином «контроль над ХОБЛ» (рис. 1) [14, 15].

Критерии определения нагрузки на здоровье основываются на клиническом опыте авторов; отбирались легкодоступные для измерения при каждом посещении пациентом врача в любом звене здравоохранения критерии [14, 15]. В список потенциальных критериев входили следующие:

- А. Степень одышки, которая признана одним из ключевых показателей успеха лечения по GOLD [4] и тесно связана с качеством жизни [20] и даже является прогностическим фактором выживаемости [21]. Модифицированная шкала одышки (*Modified Research Council – mMRC*) Медицинского исследовательского совета является валидированной шкалой оценки одышки и отличается легкостью использования в клинической практике [22];
- В. Хроническое выделение мокроты является определяющим признаком хронического бронхита, а также фактором риска частых и тяжелых обострений, резкого снижения функции легких и ухудшения качества жизни [23]. Кроме того, присутствие темной мокроты в стабильном состоянии ассоциируется с наличием патогенных бактерий и указывает на высокий уровень воспаления и повышенный риск обострений [24];
- С. Интенсивное использование лекарственных средств для экстренного снятия симптомов также является маркером неудовлетворительного про-

гноза, ухудшения качества жизни и высокого риска обострений [25];

- Д. Низкий уровень физической активности ассоциируется с более широким набором симптомов, депрессией и более частыми и тяжелыми обострениями [26]. Количество минут ходьбы пешком в день (по оценке самого пациента) — это легко отслеживаемый показатель физической активности, который связан с качеством жизни и соответствующими исходами лечения при ХОБЛ [27].

Поскольку клинически диапазон тяжести заболевания при ХОБЛ весьма широк, то значение, при котором нагрузка на здоровье признается высокой, для разных степеней тяжести может различаться. Например, показатель одышки по mMRC 2 балла может быть обнадеживающим и свидетельствовать о низкой нагрузке у пациента с очень тяжелой ХОБЛ, но при легкой форме заболевания больной будет свидетельствовать о высокой нагрузке на здоровье.

Стабильность — это динамический показатель, для определения которого требуется временное окно наблюдений. Таким окном будет являться период между плановыми посещениями врача в ходе текущего наблюдения; в зависимости от тяжести и клинического состояния пациента он будет составлять 3, 6 или 12 мес. Критерием, по которому пациент признается стабильным, считается отсутствие обострений или ухудшений клинического состояния за предыдущие 3 мес.

Первоначально планировалось проверить, можно ли использовать в качестве маркера контроля над ХОБЛ простую валидированную анкету [14, 15]. Согласно GOLD, рекомендуется применять краткий тест оценки симптомов ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) [28, 29], в ряде других рекомендаций предлагается применять CAT также для оценки потребности в лечении ХОБЛ [4–6]. Гипотеза авторов настоящей статьи заключалась в том, что CAT можно использовать также для измерения нагрузки

на здоровье, а изменение суммы баллов по САТ может давать картину стабильности течения заболевания. Таким образом, статус контроля над ХОБЛ у пациента можно будет определить при помощи этих двух значений.

Итак, контроль над ХОБЛ определен как длительное сохранение состояния низкой нагрузки на здоровье с поправкой на собственно тяжесть заболевания. Таким образом, достижение оптимального контроля над ХОБЛ определяется по следующим критериям (рис. 2):

- низкая нагрузка на здоровье с учетом исходной тяжести заболевания;
- стабильность, определяемая как отсутствие значимого клинического ухудшения (суммы баллов по САТ), или отсутствие обострений в предшествующие 3 мес.

Статус пациентов, соответствующих этим 2 критериям, может быть обозначен как «ХОБЛ под контролем», а прочие случаи будут относиться к статусу «ХОБЛ не под контролем».

Указанные первоначальные критерии контроля протестированы у пациентов с ХОБЛ ( $n = 59$ ) в одноцентровом исследовании [15] в Испании. У этих больных классифицирована ХОБЛ легкой или средней и тяжелой степени соответственно на основании значения индекса BODEx (индекс массы тела, обструкция, одышка, обострения) выше или ниже 4. Статус «под контролем» установлен в 51 % случаев, при этом только у 25 % пациентов с ХОБЛ тяжелой степени зафиксирован статус «под контролем» [15]. Те же критерии контроля над ХОБЛ применялись ретроспективно в когорте пациентов, отобранных из Базы данных оптимизации медицинской помощи (OPCRD, Великобритания) [30]. В этом исследовании пациенты с ХОБЛ ( $n = 2\,788$ ) были распределены на 2 группы – легкой и средней степени (90 % больных; индекс BODEx  $\leq 4$ ) и тяжелой степени (10 % больных; индекс BODEx  $> 4$ ). Для оценки прогностической ценности наличия или отсутствия контроля над ХОБЛ тяжелой степени на момент начала исследования у всех пациентов данные наблюдения взяты минимум за 15 мес. Показано, что только 4,5 % больных ХОБЛ легкой и средней степени удовлетворяли клиническим критериям контроля, а среди лиц с ХОБЛ тяжелой степени по клини-

ческим критериям контроль не был достигнут ни у одного. Напротив, согласно набранным баллам по САТ, статус «под контролем» отмечен у 21,5 % пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени и 8,3 % – тяжелой степени. Стоит отметить, что наличие контроля как по клиническим критериям, так и по оценке с помощью САТ значимо ассоциировалось с более благоприятным прогнозом, выраженным в значительном увеличении периода до первого обострения у пациентов со статусом «под контролем» [30].

В связи с тем, что в описанное ретроспективное исследование были включены, в сущности, только пациенты с легким и умеренно тяжелым течением заболевания, принято решение протестировать прогностическую ценность критериев контроля у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ, включенных в базу данных исследования SPARK. SPARK представляло собой двойное слепое мультицентровое исследование с параллельными группами длительностью 64 нед. В него были включены пациенты с тяжелой и крайне тяжелой формами ХОБЛ при наличии минимум 1 умеренно тяжелого обострения за предшествующие 12 мес. Больные, рандомизированные по группам, получали тиотропий 18 мкг, гликопирроний 50 мкг или фиксированную дозу комбинированного препарата индакатерол и гликопирроний 110 / 50 мкг в течение 64 нед., все дозы 1 раз в сутки [31]. В исследовании SPARK использовались иные переменные для установления статуса контроля над ХОБЛ, в связи с чем использовались суррогатные значения из базы данных [32]. на момент начала исследования В рассматриваемой популяции пациентов с ХОБЛ тяжелой степени контроль над заболеванием достигнут в 20 % случаев; по результатам анализа подтверждено, что у пациентов «под контролем» отмечался более длительный период от начала исследования до 1-го умеренно тяжелого или тяжелого обострения по сравнению с больными, не достигшими контроля над ХОБЛ. Соотношение рисков умеренно тяжелых и тяжелых обострений между двумя когортами пациентов составило 0,58 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,49– 0,69;  $p < 0,001$ ) [32]. Таким образом, избранные критерии, вероятно, являются слишком строгими и достижимыми лишь у небольшого числа пациентов, что и подтвердилось по результатам исследования, однако сам статус



Рис. 2. Инструмент для определения контроля над хронической обструктивной болезнью легких  
Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

контроля над ХОБЛ представляет собой полезный инструмент для предсказания будущих исходов.

### Уточнение критериев контроля над хронической обструктивной болезнью легких

Состояние подавляющего большинства пациентов, включенных в описанные ранее исследования, было стабильным, они наблюдались у врачей, специализирующихся на ХОБЛ, поэтому объяснить факт того, что лишь небольшая группа этих пациентов удовлетворяла критериям контроля, было затруднительно. При этом сделан вывод о том, что исходно взятые пороговые значения низкой нагрузки на здоровье были занижены, что, в свою очередь, могло привести к чрезмерно интенсивному лечению значительного числа пациентов с ХОБЛ.

Эффект сдвига пороговых значений по шкале симптомов и анкете САТ на определение нагрузки на здоровье и контроля над ХОБЛ оценивался при помощи базы начальных данных 1-го международного мультицентрового проспективного контролируемого исследования ( $n = 314$ ) [33]. Аналогично когорте исследования SPARK, контроль заболевания фиксировался только у 21 % пациентов; основными причинами недостижения контроля назывались сильно выраженная одышка, высокий балл по САТ или наличие обострения в предшествующие 3 мес. Кроме того, в этом исследовании указывалось, что вероятность недостижения контроля значимо повышается при наличии 3 факторов (женский пол, наличие хронического бронхита и частые обострения за предыдущий год), не зависящих друг от друга [33]. На этом массиве данных протестированы измененные критерии разбивки популяции пациентов с ХОБЛ на среднюю и тяжелую формы. При этом пациент классифицировался как тяжелый, если его индекс BODEx составлял  $\geq 3$ , а не  $\geq 5$ . Однако это изменение не смогло значимо модифицировать распределение больных на достигших и не достигших контроля [33]. По данным проведенного анализа показана необходимость дальнейшего изучения пороговых значений оценки отдельных симптомов; такая работа выполнена в следующем проспективном исследовании.

В рамках исследования *J.J.Soler-Cataluña et al.* [34] пациенты с ХОБЛ ( $n = 265$ ) наблюдались в общей сложности в течение 1 года. Во время 1-го посещения собирались значения всех показателей, используемых в концепции контроля над ХОБЛ, в т. ч. САТ. Показано, что все критерии контроля, кроме физической активности и результатов САТ, независимо друг от друга ассоциируются с риском обострений в будущем. Однако поскольку все отобранные для этой цели показатели также ассоциировались с важными для пациентов исходами, такими как качество жизни, принято решение не исключать их из определения нагрузки на здоровье. Кроме того, получены и другие важные результаты. Так, для отнесения пациента к категории лиц с низкой нагрузкой на здоровье требовалось соблюдение как минимум 3 из 4 клинических критериев, а наиболее удачным по-

роговым значением для разделения пациентов на 2 категории по тяжести стало значение ОФВ<sub>1</sub> 50 % от прогнозируемого. При использовании классификации тяжести ХОБЛ по ОФВ<sub>1</sub> и новых пороговых значений низкой нагрузки на здоровье к группе «под контролем» отнесены почти 56 % пациентов по клиническим критериям и 57 % – по критериям анкеты САТ [34].

Полученные значения представляются более адекватными реальной клинической ситуации пациентов с ХОБЛ; однако чтобы найти реальное применение на практике, они должны были оказаться также надежными предикторами клинических исходов. Новые критерии контроля были протестированы в течение 1 года врачебного наблюдения, в итоге у больных, не достигавших контроля на момент начала наблюдения, установлен более высокий сочетанный риск нежелательного события (обострение, госпитализация, летальный исход); соотношение рисков составило 2,50 (95%-ный ДИ – 1,53–4,07;  $p < 0,001$ ) [34]. При этом также получено подтверждение не только простоты и адекватности применения новых критериев контроля в клинической практике, но и их высокая прогностическая ценность, причем последняя оказалась выше при использовании клинических критериев по сравнению с САТ (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Уточненные критерии контроля над ХОБЛ с поправкой на тяжесть заболевания в соответствии с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду; %**

Клиническая оценка	Критерии контроля в зависимости от тяжести ХОБЛ (по ОФВ <sub>1</sub> ; %)	
<b>Низкая нагрузка по клиническим критериям (необходимо соответствие минимум 3 из 4 критериев)</b>		
	ОФВ <sub>1</sub> $\geq 50$ %	ОФВ <sub>1</sub> $< 50$ %
• Одышка (по mMRC)	0–1	0–2
• Экстренный прием симптоматических препаратов	$\leq 3$ раз в неделю	
• Цвет мокроты	Белая или отсутствует	
• Физическая активность	$\geq 30$ мин в день	
<b>Клиническая стабильность по клиническим критериям</b>		
• Обострения за последние 3 мес.	Отсутствуют	
<b>Контроль по клиническим критериям</b>		
Низкая нагрузка + стабильность		
<b>Оценка по САТ</b>		
Критерии контроля в зависимости от тяжести ХОБЛ (по ОФВ <sub>1</sub> ; %)		
<b>Низкая нагрузка по САТ</b>		
	ОФВ <sub>1</sub> $\geq 50$ %	ОФВ <sub>1</sub> $< 50$ %
• Балл по САТ	0–10	0–16
<b>Клиническая стабильность по САТ</b>		
• Изменение балла по САТ	$\leq 2$ ед.	
<b>Контроль по САТ</b>		
Низкая нагрузка + стабильность		

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % от прогнозируемого; GOLD – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); mMRC – модифицированная анкета Медицинского исследовательского совета для оценки одышки; САТ (*COPD Assessment Test*) – тест оценки симптомов ХОБЛ.

## Перспективная валидация окончательных критериев контроля

По результатам первичных исследований показано, что при достижении контроля над ХОБЛ выделяется подгруппа пациентов с лучшими долгосрочными исходами, что выражается в снижении частоты обострений и, вероятно, повышении выживаемости. Однако перед тем как метод контроля стал бы пригоден для широкого использования в клинической практике для принятия терапевтических решений, требовалась его дальнейшая валидация.

В идеале степень контроля должна отвечать следующим требованиям:

- соответствовать клиническому статусу заболевания; у пациентов, не достигших контроля, должно быть хуже качество жизни, а утрата контроля должна ассоциироваться с ухудшением прочих клинических показателей;
- ассоциироваться с различными клинически значимыми исходами (чем лучше контроль, тем лучше исходы);
- изменяться вслед за изменениями в клиническом статусе;
- поддаваться терапевтическому вмешательству в том смысле, что цель лечения заключается в достижении контроля при любом базовом уровне тяжести заболевания.

С целью более надежной валидации использования метода контроля в клинической практике проведена новая серия исследований. Целью мультицентрового обсервационного исследования, проведенного с участием больных ХОБЛ ( $n = 354$ ) в Испании, явилось изучение чувствительности метода контроля к изменениям клинического статуса пациентов. Для этого проведено сравнение изменения степени контроля над ХОБЛ за 3 мес. с изменениями классификации этих же пациентов по категориям А–D по GOLD, уровнем риска и клиническим фенотипом (без обострений, перекрест «БА / ХОБЛ», обострения при наличии эмфиземы или хронического бронхита) [35] в соответствии с принятыми в Испании рекомендациями по ХОБЛ [3, 5, 36]. Через 3 мес. доля пациентов «под контролем» составила 50,3 % по клиническим критериям и 47,8 % – по САТ [35].

В течение 3 мес. наблюдения статус контроля изменился у 87 (29,2 %) больных по клиническим показателям, у 85 (28,5 %) – по САТ. Напротив, уровень риска изменился только у 26 (8,7 %) пациентов ( $p < 0,001$ ), у 27 (9,1 %) больных изменился клинический фенотип ( $p < 0,001$ ), у 59 (19,8 %) – статус по классификации GOLD ( $p = 0,008$ ) [35]. Согласно полученным результатам установлено, что статус контроля более чувствителен к изменениям клинического статуса, чем к другим обычным маркерам тяжести заболевания, используемым в рекомендациях [3, 4, 36]. Кроме того, изменение статуса контроля оказалось клинически значимым, т. к. у пациентов, у которых продемонстрировано улучшение статуса контроля за 3 мес., к концу периода наблю-

дения также улучшилась оценка по САТ, а у лиц, которые в начале исследования перешли из группы «под контролем» в группу «не под контролем» в конце, показано значительное ухудшение балла по САТ ( $p < 0,001$  для обоих сравнений) [35].

С целью дальнейшей валидации долгосрочной прогностической ценности метода контроля проведено международное мультицентровое проспективное исследование [37]. Характеристика пациентов и их начальный статус контроля описаны в статье [33]. Пациенты находились под врачебным наблюдением в течение 18 мес.; основной конечной точкой явилось различие в сочетанных рисках следующих исходов – обострение, госпитализация или летальный исход (в течение периода наблюдения между группами пациентов «под контролем» и «не под контролем» на момент начала исследования). В исследование включены пациенты ( $n = 307$ ) с ХОБЛ различной степени тяжести из 7 стран; по клиническим критериям к достигшим контроля были отнесены 197 (65 %) больных, их доля составляла 68,5 % среди больных ХОБЛ легкой и средней и 59,3 % – тяжелой степени; для разграничения этих 2 категорий применялось пороговое значение ОФВ<sub>1</sub> 50 %. По САТ контроль фиксировался только у 37,9 % субъектов; в группе больных ХОБЛ легкой и средней степени эта доля составляла 41,5 %, тяжелой степени – 34,5 %.

У пациентов, отнесенных к группе «под контролем», отмечалось значительно меньше обострений в период наблюдения; разница была особенно выражена, если контроль над ХОБЛ отмечался по клиническим критериям (среднее количество – 1,1 обострения vs 2,6 обострения;  $p < 0,001$ ). При использовании критериев контроля по САТ разница оказывалась ниже, но все еще значимой (в среднем 1,1 обострения vs 1,9 обострения у пациентов, не достигших контроля;  $p = 0,014$ ). Однако значительное увеличение времени до 1-го обострения продемонстрировано только у пациентов, достигших контроля по клиническим критериям (медиана – 93 дня vs 274 дней;  $p < 0,001$ ). Наконец, статус контроля по клиническим критериям оказался лучшим предиктором сочетанного нежелательного события (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,67) по сравнению со статусом контроля по САТ (AUC – 0,57) [37]. Согласно полученным результатам подтверждено, что обновленные критерии контроля более адекватны клинической практике, чем первоначальные, поскольку 50–60 % пациентов, наблюдаемых в специализированных клиниках, попадают под категорию достигших контроля, при этом отмечается очень высокая прогностическая ценность обновленных критериев, касающаяся обострений. Кроме того, по данным проведенных исследований стабильно демонстрировалось, что клинические критерии контроля оказываются более точными предикторами негативных исходов по сравнению с таковыми по САТ. Обобщение данных по всем проведенным исследованиям с целью валидации концепции контроля представлено в табл. 2.

Таблица 2

Основные характеристики и результаты исследований концепции контроля

Публикация	Дизайн	Популяция	Основные результаты	Интерпретация
J.J.Soler-Cataluña et al. (2014) [15]	Проспективное одноцентровое	59 пациентов, ОФВ <sub>1</sub> – 55 %	Контроль у 60 % больных ХОБЛ легкой и средней степени, 30 % – тяжелой	Критерии контроля легки в использовании, но требуют доработки
A.Nibber et al. (2017) [30]	Ретроспективное, база данных исследования в Великобритании	2 788 пациентов, из них 277 – тяжелые	Контроль у 4,5 % больных ХОБЛ легкой и средней степени, 0 % – тяжелой. Статус контроля – предиктор обострений	Критерии слишком жесткие. Статус контроля – полезный предиктор
M.Miravittles et al. (2018) [33]	Срез данных проспективного международного мультицентрового исследования	314 пациентов из 7 стран, ОФВ <sub>1</sub> – 52 %	Контроль у 21 % больных ХОБЛ легкой и средней степени. Изменение порога тяжести не повлияло на результат	Первоначальные критерии требуют доработки с определением новых пороговых значений
J.J.Soler-Cataluña et al. (2018) [34]	Проспективное, 2 центра в Испании	265 пациентов, ОФВ <sub>1</sub> – 58 %	Сформулированы и проспективно валидированы обновленные критерии контроля	Обновленные критерии лучше подходят для клинического использования и имеют прогностическую ценность. Клинические критерии надежнее, чем критерии по САТ
M.Barrecheguren et al. (2020) [32]	Вторичный анализ данных РКИ SPARK	2 044 пациента, ОФВ <sub>1</sub> – 38 %	У пациентов, достигших контроля, снизилась частота обострений (RR – 0,56) и увеличился период до 1-го обострения (93 дня vs 222 дней; HR – 0,58)	Статус контроля – полезный предиктор обострений в популяции пациентов с тяжелой ХОБЛ с частными обострениями
M.Miravittles et al. (2020) [37]	Проспективное международное мультицентровое исследование	307 пациентов, ОФВ <sub>1</sub> – 38 %	У пациентов, достигших контроля, снизилась частота обострений (1,1 в год vs 2,6 в год; $p < 0,001$ ); и увеличился период до 1-го обострения (93 дня vs 274 дней; $p < 0,001$ )	Обновленные критерии имеют высокую прогностическую ценность относительно обострений. Клинические критерии надежнее САТ
J.J.Soler-Cataluña et al. (2020) [35]	Проспективное мультицентровое исследование в Испании	354 пациента, ОФВ <sub>1</sub> – 49 %	За 3 мес. статус контроля изменился у 29 % пациентов, уровень риска – у 9 %, фенотип – у 9 %, группа по GOLD – у 19 %. Изменения статуса контроля за 3 мес. привели к значительным изменениям числа баллов по САТ	Контроль чувствительнее к клиническим изменениям, чем изменения фенотипа, уровня риска или группы по GOLD. Изменения статуса контроля за 3 мес. отражают изменения качества жизни

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САТ – тест оценки симптомов ХОБЛ; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % от прогнозируемого; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; RR – коэффициент риска; HR – отношение рисков; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия по хронической обструктивной болезни легких.

Использование концепции контроля в клинической практике

Ведение пациентов с ХОБЛ по GOLD основывается на симптоматике, которая в основном сводится к одышке и риску обострений [4, 38]. Рекомендации, принятые в Испании, включают также уровень риска, который также зависит от степени снижения функции легких [5], однако четкие правила определения успешности лечения и принятия решений о его продолжении (о том, когда и в какой мере следует повышать или понижать интенсивность лечения) отсутствуют [39]. На этом фоне статус контроля может использоваться как простой инструмент на любом уровне здравоохранения, поскольку все данные для его определения можно получить при любом посещении пациентом врача без дорогостоящих диагностических процедур.

Важно понимать, что статус контроля не дает конкретного диагноза; пациент может не контролироваться ХОБЛ самостоятельно по самым разнообразным причинам. Статус «не под контролем» – лишь тревожный сигнал, при котором требуется принять меры, но не указывающий, какие именно. Однако метод контроля может стать отличным средством напомнить врачу о том, какие вопросы следует задавать пациенту с ХОБЛ при каждом визите, а также обеспечить простой в применении прогностический инструмент.

При повышенном риске, ассоциированном с отсутствием контроля над ХОБЛ, оправдано использование концепции контроля как предупредительного сигнала, за которым последует более тщательная оценка состояния пациента и принятие терапевтических мер в соответствии с ее результатами.

Заключение

Контроль над ХОБЛ – это концепция, связанная с достижением наилучшего возможного клинического статуса пациента в соответствии со степенью тяжести его заболевания. Разработанный инструмент для его оценки включает в себя единовременный срез показателей пациента, т. е. клиническую нагрузку на здоровье, и лонгитюдинальный компонент, т. е. клиническую стабильность; этот инструмент показал свою пригодность для классификации пациентов с разным уровнем риска негативных исходов. Кроме того, статус контроля более чувствителен к изменениям клинического состояния, чем фенотипы или классификация по группам GOLD. Данные, требуемые для оценки контроля над ХОБЛ (уровень одышки, мокрота, использование симптоматической терапии, собственная оценка времени ходьбы пешком и наличие обострений в предшествующий период), легко собрать при любом посещении пациентом врача и на любом уровне здравоохранения. Таким образом, концепция контроля готова к при-

менению в клинической практике как дополнение к текущим рекомендациям по ведению ХОБЛ и будет полезна при принятии решений о повышении или понижении интенсивности терапии для купирования симптомов и снижения рисков у больных ХОБЛ.

#### Конфликт интересов

Марк Миравильес получал гонорары за выступления от компаний AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Menarini, Rovi, Bial., Sandoz, Zambon, CSL Behring, Grifols и Novartis, гонорары за консультации от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmith Kline, Bial., Gebro Pharma, Kamada, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, TEVA, Spin Therapeutics; pH Pharma, Novartis, Sanofi и Grifols, а также исследовательские гранты от GlaxoSmithKline и Grifols.

Бернардино Алькасар заявляет, что в последние 3 года получал гонорары за выступления на конференциях, научно-консультационную работу, участие в клинических исследованиях или авторство публикаций от компаний (в алфавитном порядке): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, FAES, Ferrer, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Rovi.

Хуан Хосе Солер-Каталуња получал гонорары за выступления от компаний AstraZeneca, Bial., Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi, а также гонорары за консультации от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Mundipharma и Novartis.

Перевод с английского канд. филол. наук И.В.Мокина

#### Литература

- Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.
- Calle Rubio M., Rodríguez Hermosa J.L., Soler-Cataluña J.J. et al. Medical care according to risk level and adaptation to Spanish COPD guidelines (GesEPOC): the Epoconsul study. *Arch. Bronconeumol.* 2018; 54 (5): 270–279. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.11.015 (in English, Spanish).
- Erro Iribarren M., Alonso Pérez T., Soriano J.B., Ancochea Bermúdez J. Adjusting the level of intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the risk stratification proposed by the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) version 2017. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (3): 183–185 DOI: 10.1016/j.arbres.2019.09.016 (in English, Spanish).
- Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
- Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M. et al. Spanish guidelines for Management of chronic obstructive lung disease (GesEPOC) 2017: Pharmacological treatment of stable phase. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (6): 324–335. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.03.018 (in English, Spanish).
- Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: Algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
- Thomas M., Kay S., Pike J. et al. Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim. Care Resp. J.* 2009; 18 (1): 41–49. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00010.
- Duarte Araújo A., Hespanhol V., Correia-de-Sousa J. Is COPD control a useful concept? Assessing treatment success by evaluating COPD-related health status. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (9): 530–531. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.11.024 (in English, Spanish).
- Guimarães M., Bugalho A., Oliveira A.S. et al. COPD control: Can a consensus be found? *Rev. Port. Pneumol.* 2016; 22 (3): 167–176. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.01.004.
- Monteagudo M., Rodríguez-Blanco T., Llagostera M. et al. Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1589–1597. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.009.
- Carter R.I., Stockley R.A. Disease "activity", "severity" and "impact": interrelationships in COPD; is a measure of disease "activity" the Holy Grail for COPD, or a variable impossible to quantify? *COPD.* 2014; 11 (4): 363–367. DOI: 10.3109/15412555.2013.808616.
- Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
- Soler-Cataluña J.J., Alcázar B., Miravittles M. Clinical control in COPD: A new therapeutic objective? *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (2): 68–69. DOI: 10.1016/j.arbr.2019.06.011.
- Soler-Cataluña J.J., Alcazar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1072–1075. DOI: 10.1183/09031936.00064414.
- Soler-Cataluña J.J., Alcazar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 1397–1405. DOI: 10.2147/COPD.S71370.
- Merriam-Webster Dictionary. Available at: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/control?src=search-dict-box> [Accessed: April 17, 2020].
- Miravittles M., Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 67. DOI: 10.1186/s12931-017-0548-3.
- García-Río F., Soriano J.B., Miravittles M. et al. Frequency of multi-dimensional COPD indices and relation with disease activity markers. *COPD.* 2013; 10 (4): 436–443. DOI: 10.3109/15412555.2012.761959.
- Jones P.J., Miravittles M., van der Molen T., Kulich K. Beyond FEV<sub>1</sub> in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement using a new generation of instruments. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 697–709. DOI: 10.2147/COPD.S32675.
- Hanania N.A., O'Donnell D.E. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1127–1138. DOI: 10.2147/COPD.S188141.
- Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
- Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (8): 1118–1128. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.003.
- Miravittles M., Marin A., Monsó E. et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in chronic obstructive

- pulmonary disease. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 58. DOI: 10.1186/1465-9921-11-58.
25. Jenkins C.R., Postma D.S., Anzueto A.R. et al. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 97. DOI: 10.1186/s12890-015-0077-0.
26. Ramon M.A., Ter Riet G., Carsin A.E. et al. The dyspnoea-inactivity vicious circle in COPD: development and external validation of a conceptual model. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800079. DOI: 10.1183/13993003.00079-2018.
27. Ramon M.A., Esquinas C., Barrecheguren M. et al. Self-reported daily walking time in COPD: relationship with relevant clinical and functional characteristics. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1173–1181. DOI: 10.2147/COPD.S128234.
28. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
29. Miravittles M., Koblizek V., Esquinas C. et al. Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in Central and Eastern Europe: The POPE study. *Respir. Med.* 2019; 150: 141–148. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.03.007.
30. Nibber A., Chisholm A., Soler-Cataluña J.J. et al. Validating the concept of COPD control: a real-world cohort study from the United Kingdom. *COPD.* 2017; 14 (5): 504–512. DOI: 10.1080/15412555.2017.1350154.
31. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
32. Barrecheguren M., Kostikas K., Mezzi K. et al. COPD clinical control as a predictor of future exacerbations: concept validation in the SPARK study population. *Thorax.* 2020; 75 (4): 351–353. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212752.
33. Miravittles M., Sliwinski P., Rhee C.K. et al. Evaluation criteria for clinical control in a prospective, international, multicenter study of patients with COPD. *Respir. Med.* 2018; 136: 8–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.019.
34. Soler-Cataluña J.J., Marzo M., Catalán P. et al. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3719–3731. DOI: 10.2147/COPD.S178149.
35. Soler-Cataluña J.J., Alcazar B., Marzo M. et al. Evaluation of changes in control status in COPD: An opportunity for early intervention. *Chest.* 2020; 157 (5): 1138–1146. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.004.
36. Cabrera López C., Casanova Macario C., Marín Trigo J.M. et al. Prognostic validation using GesEPOC 2017 Severity Criteria. *Arch. Bronconeumol.* 2019; 55 (8): 409–413. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.12.002 (in English, Spanish).
37. Miravittles M., Sliwinski P., Rhee C.K. et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology.* 2020. Apr. 6. DOI: 10.1111/resp.13811. [Epub ahead of print].
38. Miravittles M., Roche N., Cardoso J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future. *Respir. Res.* 2018; 19: 11. DOI: 10.1186/s12931-018-0715-1.
39. Alcázar Navarrete B., Ancochea Bermúdez J., García-Río F. et al. Patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: Recommendations for diagnosis, treatment and care. *Arch. Bronconeumol.* 2019; 55 (9): 478–487. DOI: 10.1016/j.arbr.2019.02.011 (in English, Spanish).

Поступила 01.05.20

#### Уважаемые читатели!

Обращаем Ваше внимание на новые возможности подписки на наш журнал и приобретения отдельных публикаций в режиме онлайн на нашем сайте (<https://journal.pulmonology.ru/pulm/about/subscriptions>).

Для осуществления индивидуальной подписки на электронную версию журнала / покупки и доступа к контенту приобретенной публикации / выпуска (-ов) подписчику следует:

- зарегистрироваться в Личном кабинете;
- получить персональные логин и пароль;
- оплатить онлайн выбранный период подписки (принимаются карты любого банка).

Подписаться на печатную версию возможно в любом отделении

Почты России по каталогу «Пресса России»

(индекс **73322** – для физических лиц; **80642** – для юридических лиц).

Для осуществления оплаты юридическими лицами по безналичному расчету и оформления соответствующего счета следует обращаться с запросом по e-mail: [fin@pulmonology.ru](mailto:fin@pulmonology.ru)