

Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии

С.Н.Авдеев

ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

В настоящее время определение и классификация тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) основаны на маркере бронхиальной обструкции – объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [1]. Действительно, спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ оказалась полезной для прогнозирования качества жизни больных ХОБЛ, использования ресурсов здравоохранения, развития обострений и предсказания летальности больных [2].

Безусловно, ОФВ₁ – очень ценный диагностический инструмент, однако этот параметр очень сложно изменить, когда мы согласно определению ХОБЛ исключаем больных с обратимой бронхиальной обструкцией [3]. В настоящее время становится все более понятным, что показатель ОФВ₁ не в полной мере отражает сложную картину клинических проявлений ХОБЛ [4]. Эмфизема и гиперинфляция [5], сниженный питательный статус [6], дисфункция периферических мышц [7], выраженность одышки [8] – независимые предикторы прогноза больных ХОБЛ. Кроме того, пол больных и наличие сопутствующих заболеваний также являются важными фенотипическими характеристиками заболевания, которые не коррелируют с ОФВ₁.

В настоящее время более адекватным является мнение согласно которому ХОБЛ – синдром, включающий группу обструктивных заболеваний, которые имеют сходные признаки, например ингаляционный источник повреждения, и определенные различия, например механизмы развития заболевания и ответ на терапию [9]. Данную концепцию в виде математической (но не строго научной!) формулы представил в редакционной статье J.Reilly:

$$COPD = \sum_{n=1} (COPD_n),$$

где COPD_n представляет собой подгруппу пациентов с ХОБЛ [9].

Определение понятия «фенотип»

Необходимо напомнить определение понятия «фенотип». Фенотип (от греческого слова *phaino* – являю, обнаруживаю) – совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития [10]. Фенотип складывается в результате взаимодействия наследственных свойств организма (генотипа) и условий среды обитания [10].

Для ХОБЛ понятие «фенотип» является относительно новым, и общепринятого определения «фенотипа ХОБЛ» еще нет. Идентификация и последующая группировка ключевых элементов синдрома ХОБЛ в клинически значимые и полезные подгруппы («фенотипы») позволят проводить более эффективную терапию у больных ХОБЛ [11].

Относительно недавно группой экспертов было предложено определение фенотипа ХОБЛ: это характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) [11]. В идеале индивидуумы, включенные в один фенотип и демонстрирующие сходные клинические исходы, должны также демонстрировать и сходный профиль терапевтического ответа вследствие сходных

биологических или патофизиологических механизмов. Таким образом, фенотипы ХОБЛ отражают определенные особенности пациентов, которые могут быть важными с точки зрения диагностики, лечения и прогноза заболевания.

Первое разделение больных ХОБЛ на фенотипы принадлежит A.Dornhorst, который более 50 лет назад описал два разных подтипа больных с дыхательной недостаточностью: больных с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела («розовые пыхтельщики») и больных с хроническим бронхитом, цианозом и отеками, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности («синие отечники») (рис. 1) [12]. Затем V.Burrows и соавт. в 1966 г. описали две подгруппы больных ХОБЛ, которые отличались между собой по клинической, функциональной, рентгенологической и морфологической картине, и назвали эти подгруппы эмфизематозным и бронхитическим фенотипами хронической обструкции дыхательных путей [13]. Подгруппа «худых» (*thin*) больных характеризовалась рентгенологическими признаками эмфиземы, в то время как у «коренастых» или плотных пациентов (*stocky build*) рентгенография грудной клетки выявляла наличие воспалительных изменений бронхов. Тяжесть эмфиземы, по данным аутопсии, хорошо коррелировала с тяжестью эмфиземы по данным рентгенографии, общей емкостью легких и возрастом больных. Кроме того, была выявлена обратная зависимость между выраженностью анатомических эмфизематозных изменений и степенью воспалительных изменений бронхов, объемом мокроты, напряжением углекислоты в артериальной крови и диффузионной способностью легких – DLCO (табл. 1) [13]. V.Burrows и соавт. ввели термины «тип А ХОБЛ» и «тип В ХОБЛ», что соответствовало эмфизематозному и бронхитическому фенотипам хронической бронхиальной обструкции [13].

В настоящее время компьютерная томография (КТ) легких является наиболее ценным инструментом оценки тяжести, протяженности и распространения эмфиземы легких. Статическая легочная гиперинфляция (ЛГИ) и ее нарастание во время физической нагрузки (динамическая ЛГИ) являются основными причинами одышки и снижения переносимости физических нагрузок у больных эмфиземой [14]. Независимо от выраженности бронхиальной обструкции наличие ЛГИ, степень и распространение эмфиземы позволяют охарактеризовать фенотип заболевания, у которого терапией выбора является хирургическая или фармакологическая редукция объема легких.

Другими потенциальными фенотипами ХОБЛ, на которые следует обратить внимание, являются буллезная болезнь, дефицит α_1 -антитрипсина, сочетание астмы и ХОБЛ, раннее начало ХОБЛ, «молодые» больные ХОБЛ (моложе 50 лет), ХОБЛ у женщин, ХОБЛ с частыми обострениями и др. [15].

Эффективность традиционной терапии у больных с разными фенотипами ХОБЛ

Спектр лекарственных средств (ЛС), которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, относительно невелик: коротко- и длительно действующие бронходилататоры, ингаляци-

Таблица 1. Клинико-лабораторные признаки эмфизематозного и бронхитического фенотипов ХОБЛ

Показатель	Преимущественно эмфизема («розовый пыхельщик»)	Преимущественно хронический бронхит («синий отечник»)
Возраст на момент диагностики ХОБЛ, лет	Старше 60	Старше 50
Внешний вид	Сниженное питание, розовый цвет лица, конечности холодные	Повышенное питание, диффузный цианоз, конечности теплые
Первые симптомы	Одышка	Кашель
Мокрота	Скудная, слизистая	Обильная, гнойная
Бронхиальные инфекции Легочное сердце	Нечасто На терминальных стадиях	Часто Часто
Рентгенография легких и компьютерная томография	Гиперинфляция, буллезные изменения, «капельное» сердце	Усиление легочного рисунка, в большей мере в нижних отделах, увеличение размеров сердца
Гематокрит, %	35–45	50–55
РаО ₂ , мм рт. ст.	65–75	45–60
РаСО ₂ , мм рт. ст.	35–40	50–60
Эластическая отдача	Значительно снижена	Норма
Диффузионная способность	Снижена	Норма или легкое снижение

Таблица 2. Различия между больными группы тиотропия и контрольной группы в течение 4 лет исследования

Показатель, мл	1 год	2 года	3 года	4 года
Добронходилатационный ОФВ ₁	148	147	147	125
Постбронходилатационный ОФВ ₁	86	126	153	105
Добронходилатационная ФЖЕЛ	143	179	201	155
Постбронходилатационная ФЖЕЛ	35	84	184	83

Примечание. $p < 0,05$ для всех различий.

онные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительно действующие β_2 -агонисты – ДДБА), антиоксиданты, муколитики и вакцины [1].

Выделение отдельных фенотипов ХОБЛ не только позволяет объяснить течение заболевания у отдельных больных, но и помогает в выборе наиболее адекватной для пациентов терапии, что в свою очередь позволяет улучшить качество жизни и прогноз больных ХОБЛ [11]. К сожалению, в связи с тем что концепция фенотипирования ХОБЛ находится в начале своего развития, исследований, посвященных эффективности современных препаратов у больных с разными фенотипами ХОБЛ пока очень немного.

Эффективность терапии у больных с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами ХОБЛ

J.-H. Lee и соавт. представили результаты исследования, в котором протестировали гипотезу, согласно которой больные с разными фенотипами ХОБЛ по-разному отвечают на проводимую медикаментозную терапию [16]. Авторы разделили 165 больных ХОБЛ на 4 группы в соответствии с данными КТ и функцией внешнего дыхания (ФВД): 1) преимущественно эмфизематозный вариант (КТ-индекс эмфиземы более 20% и ОФВ₁ >45%); 2) преимущественно обструктивный вариант (КТ-индекс эмфиземы не более 20% и ОФВ₁ ≤45%); 3) легкий смешанный вариант (КТ-индекс эмфиземы не более 20% и ОФВ₁ >45%); 4) тяжелый смешанный вариант (КТ-индекс эмфиземы более 20% и ОФВ₁ ≤45%). Все больные в течение 3 мес получали комбинированную терапию ИГКС/ДДБА (89% больных – флутиказон/салметерол 500/50 мкг 2 раза в сутки).

Проводимая терапия была наиболее эффективной у больных с преимущественно обструктивным вариантом ХОБЛ: у них наблюдался наибольший прирост ОФВ₁ и более выраженное уменьшение диспноэ (рис. 2, 3). Терапия ИГКС/ДДБА также оказалась эффективной (значи-

тельное повышение ОФВ₁) у больных с двумя смешанными вариантами ХОБЛ, но не привела ни к каким функциональным или клиническим изменениям у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом ХОБЛ (см. рис. 2, 3). Таким образом, на основании данного исследования можно сделать вывод, что комбинированная терапия ИГКС/ДДБА (по крайней мере флутиказон/салметеролом) малоэффективна у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом ХОБЛ.

A. Gelb и соавт. также провели исследование, в котором изучали эффективность терапии тиотропиом у больных ХОБЛ в зависимости от выраженности у них эмфиземы [17]. В исследование были включены 29 больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ (средний возраст 70±9 лет, средний ОФВ₁ 61±8%). Терапию тиотропиом проводили в течение 1 мес, после чего проводили повторные функциональные исследования. Распространенность эмфиземы оценивали с помощью КТ высокого разрешения. К концу исследования у больных ХОБЛ в целом был отмечен прирост ОФВ₁ на 101±124 мл ($p < 0,001$), емкости вдоха – на 163±232 мл ($p < 0,001$), при этом бронхорасширяющий эффект терапии тиотропиом не зависел от выраженности эмфиземы по данным КТ. Таким образом, терапия тиотропиом привела к значительному улучшению функциональных показателей у больных ХОБЛ независимо от степени выраженности эмфиземы.

UPLIFT – крупнейшее исследование (рандомизированный контролируемый двойной слепой дизайн, длительность 4 года, включало 490 исследовательских центров из 37 стран мира, 5993 больных ХОБЛ), посвященное эффективности медикаментозной терапии у больных ХОБЛ [18], благодаря большому объему позволило оценить эффективность терапии тиотропиом у больных ХОБЛ с разными фенотипами: у больных с ранними стадиями ХОБЛ, у «наивных» больных (никогда не получавших никакой терапии по поводу ХОБЛ), у больных моложе 50 лет, у курящих и некурящих и др.

п н н п н
н п

п н
н п н н н
н

у

у

у

у

у

у

н

п

н

п

п

н

Рис. 1. Фенотипы ХОБЛ: «розовый пыхтельщик» (преимущественно эмфизематозный вариант) и «синий отечник» (преимущественно бронхитический вариант).

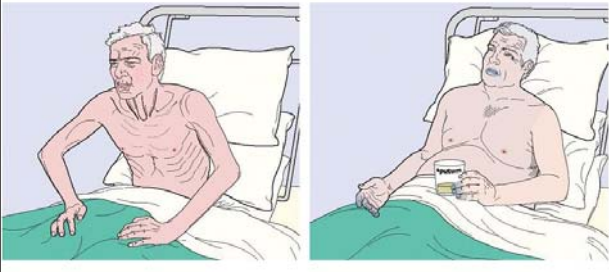


Рис. 2. Изменение ОФВ₁ в четырех подгруппах больных ХОБЛ после терапии флутиказоном/салметеролом в течение 3 мес (J.-H.Lee и соавт., 2010).

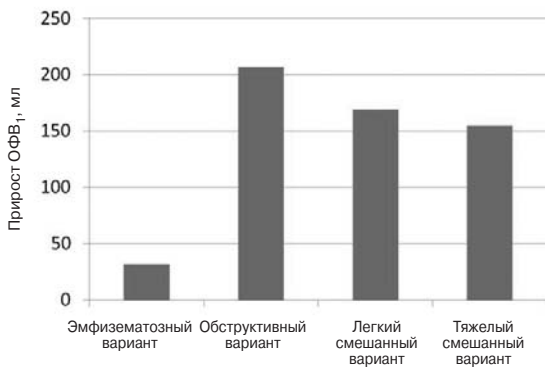
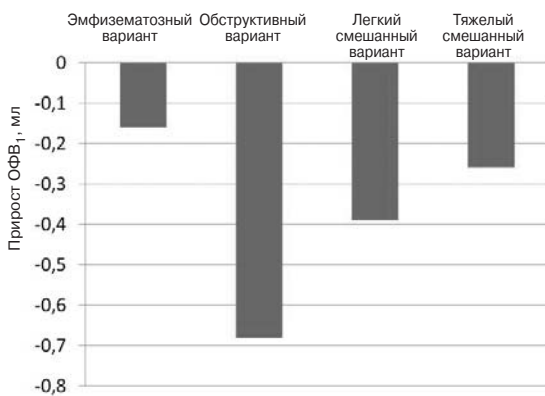


Рис. 3. Изменение одышки (по шкале MRC) в четырех подгруппах больных ХОБЛ после терапии флутиказоном/салметеролом в течение 3 мес (J.-H.Lee и соавт., 2010).

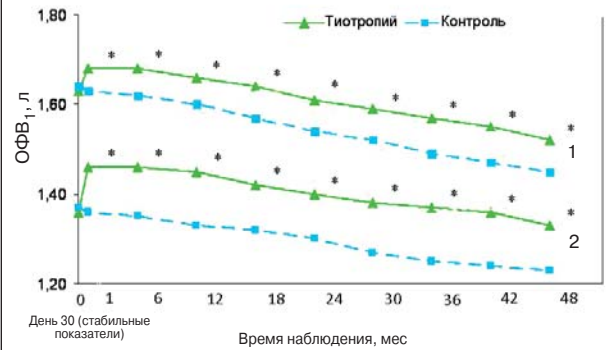


Эффективность терапии тиотропием у больных с ранними стадиями ХОБЛ

В соответствии с существующей классификацией ХОБЛ в рамках руководства GOLD (2008 г.) к ранним стадиям ХОБЛ относят легкую и среднетяжелую стадии, т.е. формально тех больных, которые имеют соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 70% (как и все больные ХОБЛ), но при этом ОФВ₁ >50% [1].

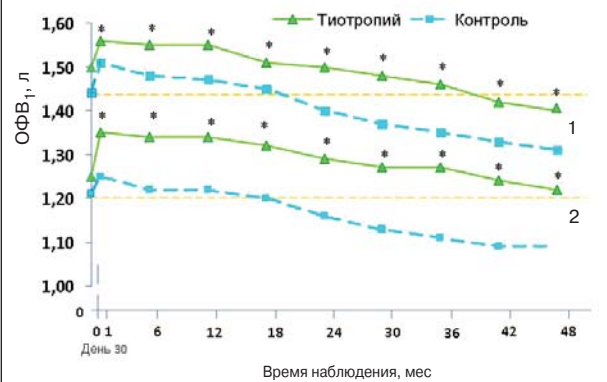
Почему нужно лечить больных с ранними стадиями ХОБЛ? У больных ХОБЛ физическая выносливость снижена уже начиная с ранних стадий. В исследовании V.Pinto-Plata и соавт. проанализировали эталонный показатель физической выносливости – VO₂ (пиковое потребление кислорода) при выполнении эргометрической пробы у больных с разными стадиями течения ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами [19]. По этому показателю больные со стадией GOLD I ничем не отличались от здоровых лиц, но уже начиная со стадии GOLD II

Рис. 4. Устойчивое улучшение функции легких и замедление прогрессирования заболевания при терапии тиотропием у больных ХОБЛ стадии GOLD II (M.Descremer и соавт., 2009).



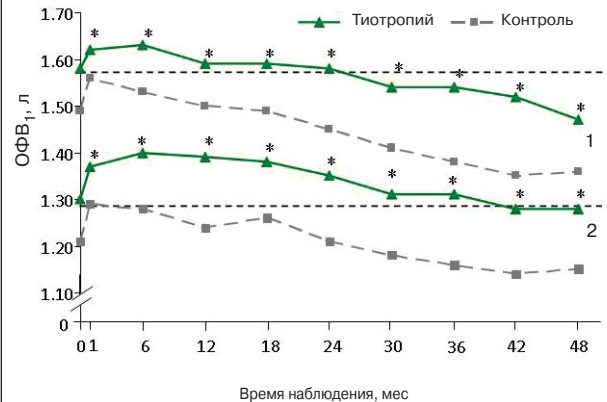
1 – ОФВ₁ до приема БД
 Δ тиотропий по сравнению с контролем 52–82 мл
 2 – ОФВ₁ после приема БД
 Δ тиотропий по сравнению с контролем 100–119 мл

Рис. 5. Устойчивое улучшение функции легких и замедление прогрессирования заболевания при терапии тиотропием у «наивных» (не леченных ранее) больных ХОБЛ (T.Troosters и соавт., 2010).



1 – ПостБД ОФВ₁ Δ=52–110 мл
 2 – ПреБД ОФВ₁ Δ=99–160 мл
 *p<0,0001

Рис. 6. Устойчивое улучшение функции легких и замедление прогрессирования заболевания при терапии тиотропием у больных ХОБЛ моложе 50 лет (B.Celli и соавт., 2009).



1 – После бронходилатации
 Δ Тиотропий против контроля = 105–182 мл
 2 – До бронходилатации
 Δ Тиотропий против контроля = 25–198 мл

*p<0,05 по сравнению с контролем. Пациенты не менее чем с 3 измерениями после 30-го дня включения в анализ.

данный показатель был значительно снижен (примерно на 15%). В исследовании J.O'Reilly и соавт. показано, что у больных с ранними стадиями ХОБЛ довольно часто развиваются обострения, причем у некоторых из них – до 10 в год, (т.е. обострения заболевания – проблема не только терминальных стадий ХОБЛ, но и больных с ранними стадиями ХОБЛ) [20].

Из 5993 рандомизированных пациентов в исследовании UPLIFT 2739 (46%) имели II стадию ХОБЛ по GOLD. По сравнению с пациентами в группе тиотропия больные контрольной группы чаще прекращали терапию досрочно (35% против 31%; $p=0,024$). Больные со II стадией ХОБЛ на протяжении исследования использовали ДДБА (69–71%), ИГКС (72–73%) и комбинации ИГКС/ДДБА (61%) [21]. Для постбронходилататорного ОФВ₁ скорость снижения была достоверно ниже в группе тиотропия по сравнению с контрольной группой (43 мл против 49 мл в год, $p=0,024$; рис. 4). Для ФЖЕЛ и медленной жизненной емкости легких (МЖЕЛ) скорость снижения пребронходилататорных значений между группами не различалась. Однако скорость снижения после бронходилатации была ниже в группе тиотропия, чем в контрольной группе (статистически недостоверное различие). Средние значения пребронходилататорного и постбронходилататорного ОФВ₁ в группе тиотропия были выше, чем в контрольной группе, во всех временных точках исследования, с различиями между группами в пределах от 101 до 119 мл и от 52 до 82 мл соответственно.

Таким образом, данный субгрупповой анализ исследования UPLIFT показал, что у больных со II стадией ХОБЛ прием тиотропия уменьшает скорость снижения постбронходилататорного ОФВ₁, т.е. замедляет прогрессирование ХОБЛ.

Эффективность терапии тиотропием у «наивных» больных ХОБЛ

Исследования по оценке эффективности терапии у «наивных» больных ХОБЛ, т.е. у пациентов, ранее никогда не получавших никакой терапии, безусловно, представляют большой интерес для клиницистов, так как фактически речь идет о выборе начальной терапии у больных ХОБЛ. Таких «наивных» пациентов довольно много, так как повсеместно во всем мире гиподиагностика ХОБЛ очень высока. Например, на момент проведения одного из эпидемиологических исследований в Испании только 20% больных имели установленный диагноз ХОБЛ [22]. В исследовании, проведенном в США, отмечено, что 60–70% пациентов со сниженными показателями ОФВ₁ диагноз ХОБЛ также никогда не устанавливался [23]. По данным эпидемиологического исследования, посвященного распространенности ХОБЛ в Самарской области, около 90% включенных в него больных ранее не имели диагноза ХОБЛ [24].

Задачей настоящего анализа явилась оценка клинических исходов, включая прогрессирование заболевания, у больных ХОБЛ, никогда не получавших терапии по поводу данного заболевания [25]. В настоящий анализ данных были включены 810 «наивных» пациентов (403 получали тиотропий, 407 – плацебо). По сравнению с пациентами, уже получавшими поддерживающую терапию по поводу ХОБЛ до начала исследования UPLIFT, «наивные» больные были моложе, имели более «короткую» историю ХОБЛ, чаще являлись курильщиками и имели более высокие функциональные показатели.

В целом больные групп тиотропия и контроля существенно не различались. Приблизительно 73% пациентов были мужчины, средний возраст составлял 63±8 лет, 43,1% больных были активными курильщиками. Пациенты имели умеренную бронхиальную обструкцию (постбронходилатационный ОФВ₁ 52±12% от должного уровня) и хороший ответ на бронхолитики (прирост ОФВ₁ после ингаляции ипратропия и салбутамола составил 21±17%). Большинство больных ХОБЛ имели II и

III класс тяжести по классификации GOLD и только 5% пациентов – IV класс GOLD.

Уже через 30 дней исследования добронходилатационный показатель ОФВ₁ у больных группы тиотропия был на 99±15 мл ($p<0,0001$) больше, чем в группе контроля. На протяжении всего исследования показатели добронходилатационного и постбронходилатационного ОФВ₁ были существенно выше в группе тиотропия ($p<0,05$ во всех временных точках), различие по добронходилатационному ОФВ₁ варьировало от 99 до 160 мл, а по постбронходилатационному ОФВ₁ – от 52 до 110 мл.

Ежегодное снижение постбронходилатационного показателя ОФВ₁ оказалось более медленным у больных, получавших тиотропий (42 мл в год против 53 мл в год, $p=0,026$), по сравнению с больными из группы контроля (рис. 5). Таким образом, удалось показать, что у больных ХОБЛ, никогда не получавших терапии по поводу заболевания, длительная поддерживающая терапия тиотропием способна замедлить прогрессирование ХОБЛ.

Эффективность терапии тиотропием у больных ХОБЛ моложе 50 лет

Общепринято, что ХОБЛ – заболевание людей пожилого возраста. Однако по данным многочисленных эпидемиологических исследований, ХОБЛ можно обнаружить не только у больных старше 60 лет, но и начиная с 25 лет. D.Mannino и соавт. выявили, что среди пациентов с ХОБЛ в возрастном диапазоне от 25 до 54 лет легкая степень тяжести ХОБЛ встречается у 44% больных, средняя – у 33% больных [26]. Классическое эпидемиологическое исследование C.Fletcher и R.Peto показало, что те больные, которые в ходе исследования умирали от ХОБЛ, в возрасте 40 лет уже имели заметные функциональные нарушения [27].

В настоящее время очень мало известно о течении заболевания и возможностях медикаментозной терапии у «молодых» больных ХОБЛ.

В работе A.Morice и соавт. проанализированы данные 356 пациентов из исследования UPLIFT в возрасте не старше 50 лет [28]. Оказалось, что данные «молодые» пациенты имели сходный профиль тяжести ХОБЛ с более пожилыми больными, однако среди них чаще выявляли актуальных курильщиков: 51% против 42% среди 50–60-летних, 27% среди 60–70-летних, 14% среди лиц старше 70 лет. В целом у больных ХОБЛ не моложе 50 лет терапия тиотропием привела к заметному улучшению функциональных показателей (табл. 2) и улучшению качества жизни. Средняя скорость ежегодного снижения добронходилатационного ОФВ₁ в группах контроля и тиотропия составила 41 и 34 мл соответственно ($p=ns$). В то же время скорость снижения постбронходилатационного ОФВ₁ в данных группах составила 58 и 38 мл/год соответственно ($p<0,05$; рис. 6).

Таким образом, длительная поддерживающая терапия тиотропием у «молодых» больных ХОБЛ приводит к замедлению прогрессирования заболевания.

Эффективность терапии тиотропием у больных ХОБЛ в зависимости от статуса курения

Влияние статуса курения на эффективность длительной поддерживающей терапии бронходилататорами у больных ХОБЛ практически не изучено. В одном из немногих доступных исследований проведено сравнение изменения функциональных показателей во время терапии тиотропием в течение 3 мес у больных ХОБЛ – 80 курильщиков и 224 бывших курильщика [29]. Оказалось, что по сравнению с плацебо максимальное улучшение показателя ОФВ₁ наблюдалось у курильщиков (138 мл), а у бывших курильщиков прирост ОФВ₁ был менее выражен (66 мл). С другой стороны, в одном из исследований продемонстрированы противоположные данные: в метаанализе, посвященном терапии ипратропием у 1836 больных ХОБЛ, выявлено, что улучшение функциональных

показателей у бывших курильщиков было более выражено, чем у лиц, продолжающих курить [30].

Исследование UPLIFT позволило детально оценить зависимость легочной функции и эффективности поддерживающей терапии титропиумом от статуса курения в большой группе больных ХОБЛ в течение продолжительного времени [31].

В анализ были включены 5925 больных ХОБЛ. Исходно 70% были бывшими курильщиками и 30% – активными курильщиками; в течение исследования 60% по-прежнему не курили, 14% – перманентно продолжали курить и 26% были интермиттирующими курильщиками. Среди бывших курильщиков 85% в группе плацебо и 83% в группе титропия сохраняли этот статус в течение всего исследования, а 14 и 16% соответственно хотя бы во время одного из визитов к врачу сообщили о том, что снова курят. Среди активных курильщиков 48% из группы плацебо и 47% из группы титропия продолжали курить в течение всего исследования, а 50 и 52% соответственно хотя бы временно прекращали курить. Среди интермиттирующих курильщиков было больше женщин. В разных категориях курения средний возраст больных варьировал от 61 до 66 лет, стадии ХОБЛ II и III по GOLD составляли от 89 до 93%.

Большинство демографических показателей было примерно одинаковым при разном статусе курения в группах титропия и плацебо, однако в группе титропия среди перманентных курильщиков было больше мужчин (72%), чем в группе плацебо (62%). Среди бывших курильщиков в группе плацебо 41 и 48% больных в начале исследования имели стадии ХОБЛ II и III соответственно, а среди бывших курильщиков в группе титропия – 45 и 44% соответственно.

Исходно до- и постбронходилатационный ОФВ₁ был самым низким у бывших курильщиков (38,8 и 46,9% соответственно по сравнению с 41,2 и 49,2% у перманентных и 39,9 и 48,2% у интермиттирующих курильщиков), так же как и ФЖЕЛ и ЖЕЛ. Обратимость бронхиальной обструкции была сходной у курильщиков всех категорий (22–24% по ОФВ₁).

Перманентные курильщики имели самую большую скорость снижения ОФВ₁ (59 мл/год для постбронходилатационных величин), самая низкая была у бывших курильщиков (33 мл/год). Однако в каждой категории курильщиков разница в скорости уменьшения ОФВ₁ между группами титропия и плацебо была одинаковой. За период исследования у всех категорий курильщиков легочная функция существенно улучшилась в группе титропия по сравнению с группой плацебо, причем наиболее выраженным данное улучшение было у перманентных курильщиков (через 1 мес на 100 и 90 мл для до- и постбронходилатационных величин соответственно; через 48 мес – на 130 и 90 мл соответственно).

Таким образом, длительное лечение титропиумом связано с положительным влиянием на легочную функцию и исходы заболевания при разном статусе курения, хотя величина такого влияния может различаться. Перманентные и интермиттирующие курильщики имеют худший прогноз с точки зрения снижения легочной функции, чем бросившие курить пациенты. При любом статусе курения лечение титропиумом было связано с существенным длительным улучшением до- и постбронходилатационных показателей легочной функции по сравнению с плацебо.

Заключение

ХОБЛ является синдромом, включающим группу обструктивных заболеваний, которые имеют сходные признаки (ингаляционный источник повреждения) и определенные различия (например, механизмы развития заболевания и ответ на терапию). Идентификация и последующая группировка ключевых элементов синдрома ХОБЛ в клинически значимые подгруппы – фенотипы –

позволяет проводить более эффективную терапию у больных ХОБЛ. Первые исследования, посвященные эффективности современной терапии у больных ХОБЛ, показывают, что поддерживающая терапия длительным действующим бронходилататором титропиумом эффективна при разных фенотипах ХОБЛ, а у ряда больных ХОБЛ (с ранними стадиями ХОБЛ, у пациентов, ранее не получавших терапии по поводу ХОБЛ, а также у «молодых» больных) даже позволяет замедлить прогрессирование ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org.
2. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. The IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14–20.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–46.
4. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347–60.
5. Casanova C, Cote C, de Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591–7.
6. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791–7.
7. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 555–61.
8. 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: 1434–40.
9. Reilly JJ. COPD and Declining FEV1 – Time to Divide and Conquer? *N Engl J Med* 2008; 359: 1616–18.
10. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv Genet* 2001; 42: 69–76.
11. Han MK, Agustí A, Calverley PM et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
12. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet* 1955; 268: 1185–7.
13. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966; 87: 830–5.
14. Diaz O, Villafranca C, Gbezso H et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269–75.
15. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barbera JA et al. Phenotypic Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 133–42.
16. Lee J-H, Lee YK, Kim E-K et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010; 104: 542–9.
17. Gelb AF, Taylor CF, Cassino C et al. Tiotropium induced bronchodilation and protection from dynamic hyperinflation is independent of extent of emphysema in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 237–42.
18. Tasbkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–54.
19. Pinto-Plata VM, Celli-Cruz RA, Vassaux C et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society/European Respiratory Society-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease stage categories and gender. *Chest* 2007; 132: 1204–11.
20. O'Reilly JF, Williams AE, Holt K, Rice L. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 346–53.
21. Decramer M, Celli B, Kesten S et al. for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–8.
22. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981–9.
23. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.
24. Жестков АБ, Косарев ВВ, Бабанов СА. Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска. *Пульмонология* 2009; 6: 53–7.
25. Troosters T, Celli B, Lystig T et al. Tiotropium as a First Maintenance Drug in COPD: Secondary Analysis of the UPLIFT trial. *ERJ Express*. Published on February 25, 2010 as doi: 10.1183/09031936.00127809
26. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1–16.
27. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–8.
28. Morice AH, Celli B, Kesten S et al. COPD patients under 50 years of age: 4-year follow-up in the UPLIFT trial. Abstract presented at European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 2009. [P3801].
29. Moita J, Barbara C, Cardoso J et al. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 146–51.
30. Rennard SI, Serby CW, Gbafouri M et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. *Chest* 1996; 110: 62–70.
31. Tasbkin DP, Celli B, Kesten S et al. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 35: 287–94.