

Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких

Л.А.Шпагина, И.С.Шпагин, О.С.Котова, Т.И.Поспелова, О.Н.Герасименко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние, проявления и прогноз, а также ответ на терапию которого в значительной степени различаются. Известно, что экзогенный этиологический фактор при профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ_{проф.}) и другой патологический процесс (при коморбидной ХОБЛ) влияют на клинко-патогенетические особенности болезни. Следовательно, существует вероятность иного, чем в общей популяции больных, ответа на лечение, что определяет необходимость исследования эффективности существующих схем базисной терапии ХОБЛ у этих групп больных и разработки дифференцированной терапевтической стратегии. **Цель.** Оптимизация лечения ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) на основе изучения фенотипических отличий. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных ХОБЛ_{проф.} ($n = 97$), экспонированных к химическому ($n = 42$), пылевому ($n = 55$) и промышленным аэрозолям (ПА), а также больных ХОБЛ в сочетании с АГ ($n = 103$). Группы сравнения – больные ХОБЛ от воздействия табакокурения (ХОБЛ_{тк}) ($n = 73$) и ХОБЛ без АГ ($n = 99$). ХОБЛ диагностировалась в соответствии с критериями *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (2011), АГ – Европейского общества гипертонии (*European Society of Hypertension*) / Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology*) (2013). Определены фенотипические особенности не только ХОБЛ_{проф.} при воздействии различных ПА, но и ХОБЛ в сочетании с АГ. На основании полученных результатов разработаны дифференцированные схемы лечения и проведено одноцентровое открытое сравнительное исследование эффективности терапии с учетом фенотипа ХОБЛ. Исследуемая терапия ХОБЛ от воздействия химического фактора (ХОБЛ_{хф}) – комбинация ультрамелкодисперсного беклометазона / формотерола и тиотропия; ХОБЛ от воздействия пылевого фактора (ХОБЛ_{пф}) – комбинация индакатерола, гликопиррония и будесонида; ХОБЛ в сочетании с АГ – комбинация аclidиния и будесонида / формотерола. Первичные конечные точки – частота обострений и изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. **Результаты.** В результате терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{хф} и ХОБЛ_{пф} уменьшились частота обострений и симптомы болезни, улучшились функция легких, состояние гемодинамики малого круга. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ при коррекции терапии улучшилась функция легких, значительно уменьшились легочная гипертензия и симптомы болезни. **Заключение.** Этиопатогенетический фактор ХОБЛ_{проф.} и коморбидность с АГ могут рассматриваться как маркеры ответа на терапию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, лечение.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Котова О.С., Поспелова Т.И., Герасименко О.Н. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 681–693. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-681-693

Treatment of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

Lyubov' A. Shpagina, Ilya S. Shpagin, Olga S. Kotova, Tat'yana I. Pospelova, Oksana N. Gerasimenko

Novosibirsk State Medical University; Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The aim of the study was to investigate COPD phenotypes in order to improve treatment efficacy of occupational COPD and comorbidity of COPD and hypertension. **Methods.** This single-center observational study involved 97 patients with occupational COPD (according to GOLD 2011 criteria) exposed to chemicals ($n = 42$) or dusts ($n = 55$) and 103 patients with of COPD and hypertension (according to ESH/ESC 2013 criteria). Comparison groups included patients with 73 smokers with COPD and 99 patients with COPD without hypertension. Phenotypic features of occupational COPD caused by different work-related factors and comorbidity of COPD and hypertension were described. The obtained results underlie the treatment programs for each group. A single-center open-label comparative study was conducted to evaluate the efficacy of this approach. **Results.** Beclomethasone/formoterol combination and tiotropium were used for therapy of COPD related to chemical exposure; indacaterol, glycopyrronium and budesonide were used for therapy of dust-related COPD. Patients with comorbidity of COPD and hypertension were treated with budesonide/formoterol combination and aclidinium. Co-primary endpoints were exacerbation rate and change of FEV_{1pred}. Treatment with beclomethasone/formoterol and tiotropium decreased the exacerbation rate, increased FEV₁, improved symptoms, and decreased pulmonary hypertension in patients with COPD related to chemical exposure. Treatment with indacaterol, glycopyrronium and budesonide decreased the exacerbation rate, increased FEV₁, improved symptoms, and decreased pulmonary hypertension in patients with dust-related COPD. Treatment with budesonide/formoterol and aclidinium improved lung function, decreased pulmonary hypertension and improved symptoms in patients with comorbidity of COPD and hypertension. **Conclusion.** Different risk factors of COPD could be considered as markers of therapeutic response.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, treatment.

For citation: Shpagina L.A., Shpagin I.S., Kotova O.S., Pospelova T.I., Gerasimenko O.N. Treatment of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 681–693 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-681-693

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, для которого характерны специфическое ремоделирование

легочной паренхимы – бронхиолит, приводящий к развитию частично необратимой бронхообструкции, а также эмфизема и гиперинфляция легких [1, 2].

Лечение ХОБЛ остается сложной задачей. В настоящее время технологии, позволяющие остановить процесс ремоделирования легких, отсутствуют, а основными целями лечения ХОБЛ являются уменьшение симптомов и предотвращение обострений [2]. Современные возможности терапии ХОБЛ – прекращение действия экзогенного фактора, реабилитация, бронходилатация в режиме «по требованию» и постоянная (базисная) фармакотерапия пролонгированными бронхолитическими препаратами и противовоспалительными средствами [1, 2]. Применяются длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и антихолинергические (ДДАХП) препараты – М-холиноблокаторы, теofilлины, а также противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и рофлумиласт [1, 2]. В последнее время возможности фармакотерапии существенно расширились за счет появления лекарств ультрапролонгированного действия, эффект которых сохраняется > 24 ч [3, 4], и ультрамелкодисперсных (размеры частиц ≤ 2 мкм) форм ингаляционных препаратов, позволяющих доставить необходимую дозу лекарства в мелкие дыхательные пути даже при низкой скорости инспираторного потока, т. к. частицы мелких размеров дольше остаются во взвешенном состоянии [5].

ХОБЛ – заболевание гетерогенное, проявления и прогноз в значительной степени меняются. Следовательно, для выбора оптимальной терапевтической стратегии в конкретном случае только нозологической диагностики недостаточно. Одним из методов индивидуализации лечения и ведения больного ХОБЛ является фенотипирование – выделение

подгрупп со сходными клинико-инструментальными, лабораторными признаками и прогнозом. Основой для выделения фенотипа может быть любой признак, отличающий одну группу больных ХОБЛ от других, при этом наиболее важно найти маркеры, позволяющие прогнозировать ответ на лечение с тем, чтобы достичь максимального положительного эффекта от лечения для больного, у которого к этой терапии больше показаний (есть маркеры ответа на терапию) и избежать нежелательных лекарственных явлений для пациента, у которого к этому методу лечения меньше показаний (нет маркеров ответа на терапию), при той же нозологической форме [6]. Известны особенности ответа на терапию фенотипов ХОБЛ – эозинофильной / нейтрофильной [7], с частыми / редкими обострениями [8], бронхиальная астма (БА) + ХОБЛ [9]. В случае эозинофильного типа воспаления или фенотипа БА + ХОБЛ ожидается хороший ответ на иГКС [7], при нейтрофильной ХОБЛ иГКС малоэффективны и их применение ассоциировано с высоким риском пневмонии [9]. При фенотипе с частыми обострениями эффективна противовоспалительная терапия ингибитором фосфодиэстеразы-5 (рофлумиласт) [10].

По результатам ряда исследований показано, что при профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ_{проф.}) состав промышленного аэрозоля (ПА) влияет на фенотипические характеристики болезни [11]. Например, экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, а неорганической пыли – с большей тяжестью симптомов [12], биорезистентная пыль ассоциирована только с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ, вызванная кварцевой или асбестовой пылью, сопровождается фиброз-



Рис. 1. Дизайн исследования. I этап – наблюдательное исследование

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ табакокурения; ХОБЛ_{хф} – ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{пф} – ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; АГ – артериальная гипертензия; n – число больных; ИК – индекс курения, пачко-лет; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL – интерлейкин.

Figure 1. The study design. The 1st stage was designed as an observational study

ными изменениями легких [13], экспозиция пыли или газа ассоциирована с развитием атрофии слизистой бронхов и сухим кашлем [14], что дает основание для фенотипирования в зависимости от действующего этиопатогенетического фактора. Патогенетической основой фенотипических отличий ХОБЛ_{проф.}, вероятно, являются особенности воспалительного ответа на компоненты ПА, в частности преимущественная активация макрофагов при действии пылевого (ХОБЛ_{ПФ}) или химического (ХОБЛ_{ХФ}) факторов [14].

Коморбидность ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ) модифицирует течение обоих заболеваний, что позволяет говорить об этом состоянии как об отдельном фенотипе ХОБЛ. При исследовании больных ХОБЛ когорты ECLIPSE наличие АГ было ассоциировано с большей тяжестью одышки, меньшей тяжестью эмфиземы и худшими результатами 6-минутного шагового теста (6-МШТ) [15]. Основой фе-

нотипа ХОБЛ + АГ также являются особенности патогенеза, в частности в ремоделировании легких значительную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система [16].

Клинико-патогенетическими отличиями ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ + АГ определяется вероятность иной, чем в общей популяции, реакции на лечение и необходимость дополнительного исследования эффективности схем базисной терапии ХОБЛ у этих групп больных.

Целью исследования явилась оптимизация лечения больных ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ + АГ на основе изучения фенотипических отличий.

Материалы и методы

Дизайн исследования и план характеристики фенотипа представлены на рис. 1–3. На 1-м этапе проведено одноцентровое проспективное когортное наблю-

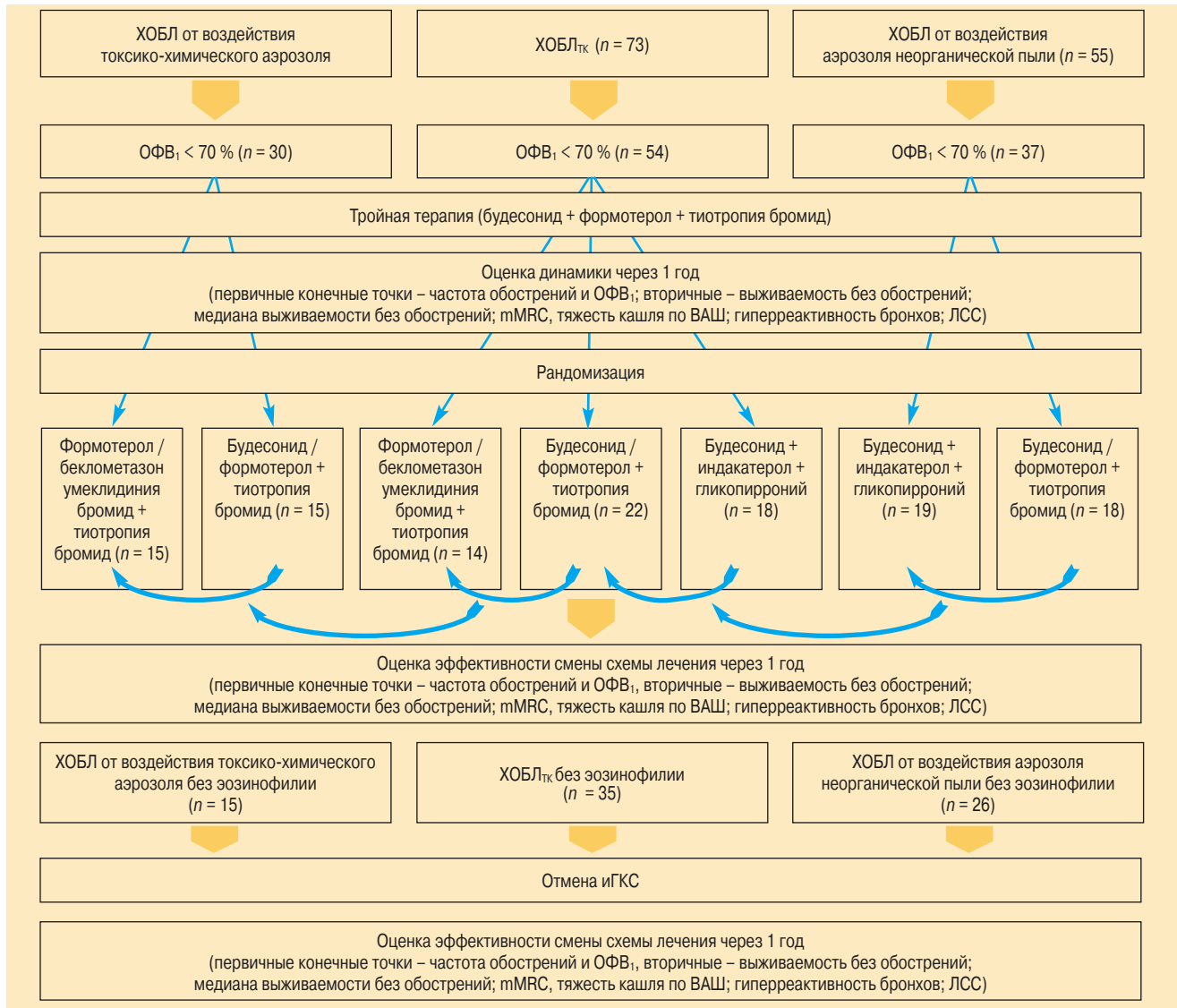


Рис. 2. Дизайн исследования. II этап – оценка эффективности терапии с учетом фенотипа профессиональной ХОБЛ
 Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{проф.} – профессиональная ХОБЛ; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ табакокурения; ХОБЛ_{ХФ} – ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{ПФ} – ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; n – число больных; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.
 Figure 2. The study design. The 2nd stage was designed to evaluate treatment efficacy with consideration of COPD phenotype (occupational COPD)

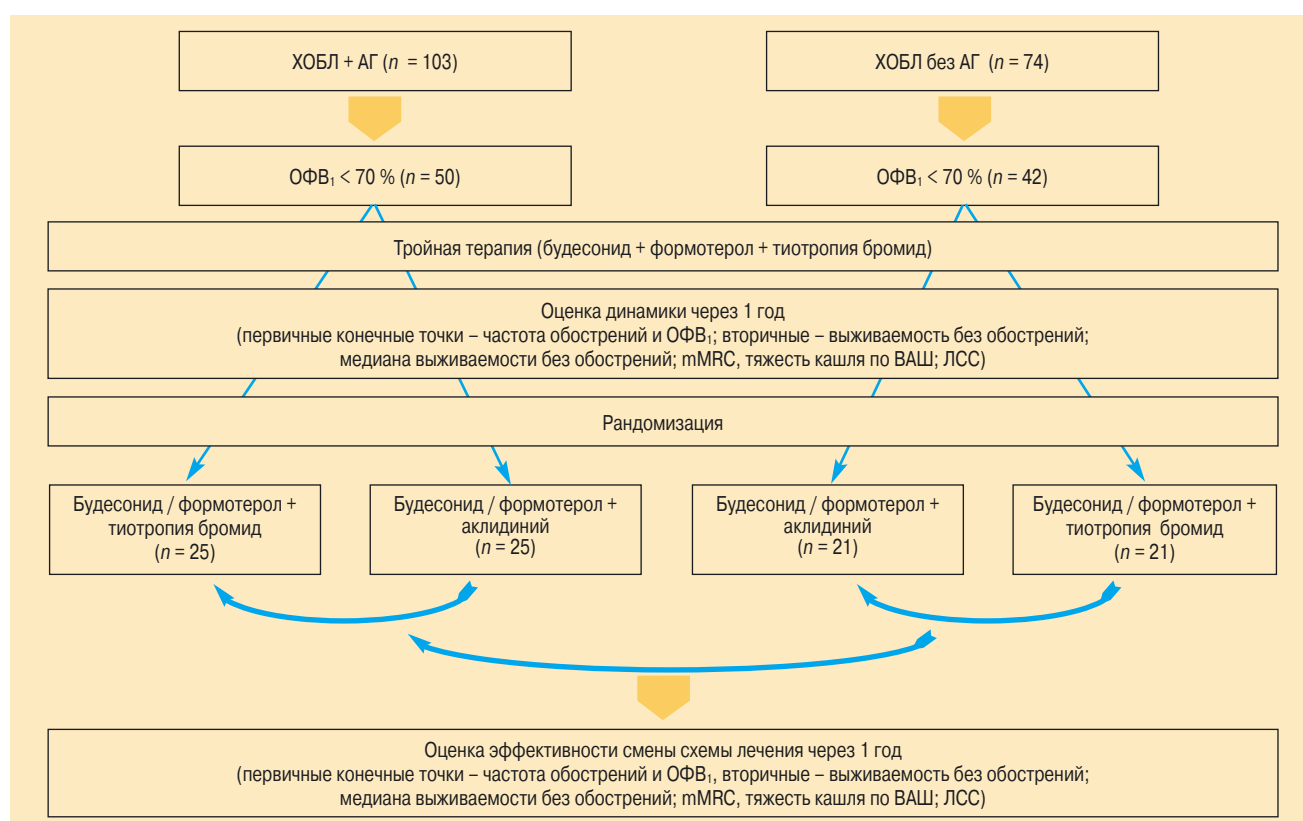


Рис. 3. Дизайн исследования. II этап – оценка эффективности терапии с учетом фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; n – число больных; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ВАШ – визуальная аналоговая шкала;
Figure 3. The study design. The 3rd stage was designed to evaluate treatment efficacy with consideration of COPD phenotype (comorbidity of COPD and hypertension)

дательное исследование больных ХОБЛ_{проф.} ($n = 97$) и ХОБЛ + АГ ($n = 103$). Группа сравнения для ХОБЛ_{проф.} – больные ХОБЛ табакокурения (ХОБЛ_{ТК}) ($n = 73$). Группа сравнения для больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, – больные ХОБЛ без АГ ($n = 74$).

В зависимости от эколого-производственного фактора или наличия АГ пациенты были включены параллельно в 5 страт: 1-я ($n = 42$) – ХОБЛ от действия токсико-химического аэрозоля; 2-я ($n = 55$) – ХОБЛ от действия аэрозоля неорганической пыли; 3-я ($n = 73$) – ХОБЛ_{ТК}; 4-я ($n = 103$) – ХОБЛ + АГ; 5-я ($n = 74$) – ХОБЛ без АГ. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2011): соотношение показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ [2]. Диагноз АГ устанавливался на основании критериев Европейского общества гипертонии (*European Society of Hypertension* – ESH) и Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* – ESC, 2013): по результатам суточного мониторинга среднесуточное АД составило $\geq 135 / 85$ мм рт. ст. [17]. Критерии включения и исключения приведены в табл. 1. Группы ХОБЛ_{проф.}, ХОБЛ + АГ, ХОБЛ без АГ были сопоставимы по возрасту, полу, доле курильщиков, ИК, длительности ХОБЛ и действия экзогенного фактора ($p < 0,05$). Оценка фенотипических особенностей ХОБЛ проводилась вне обострения.

Экспертиза связи заболевания с профессией осуществлена на базе центра профессиональной патологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск). Длительность экспозиции, состав ПА устанавливались по данным санитарно-гигиенических характеристик условий труда. Для оценки статуса курения проводилось анкетирование больных. Профессия больных группы ХОБЛ от действия токсикохимического ПА – маляры (машиностроительная отрасль), основные компоненты ПА – ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол, уайт-спирит), среднесменная и кумулятивная концентрация которых составила 2,5–6 ПДК. Профессии больных группы ХОБЛ_{пф} – машинист буровой установки, проходчик, слесарь по ремонту агрегатов, слесарь систем вентиляции (горнодобывающая, стекольная промышленность), среднесменная концентрация умеренно фиброгенной пыли в воздухе рабочей зоны составила 2,5–6 ПДК. Обследование, наблюдение и лечение больных осуществлялось в соответствии с действующими рекомендациями [1, 2, 17]. У всех больных оценивались жалобы, анамнез по данным, сообщенным самим больным, и по данным медицинской документации (паспорт здоровья, амбулаторная карта, выписка из карты стационарного больного); выполнялись физикальное исследование и спирография по стандарту Американского торакального и Европейского респираторного обществ

(*American Thoracic Society / European Respiratory Society – ATS / ERS, 2005*) [18] с определением постбронходилатационных ОФВ₁ / ФЖЕЛ и ОФВ₁ при помощи спирографа *MicroLab (Care Fusion, США)*, проведением пробы с физической нагрузкой, бодиплетизмография с определением ФОЕ, ОЕЛ, ООЛ и отношения ООЛ / ОЕЛ при помощи бодиплетизмографа (*Q-box, Германия*), доплер-эхокардиография с расчетом СДЛА, ЛСС при помощи ультразвукового сканера *Mindray (DC-7, Китай)*, оценка обострений, тяжести одышки (при помощи вопросника *mMRC*), 6-МШТ по стандарту *ATS (2002)*, оценка тяжести кашля по *ВАШ*, цитологическое исследование индуцированной мокроты, эозинофилия крови, исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью прибора *NIOX MINO (Aerocrine AB, Швеция)*, оценка соответствия фенотипу БА + ХОБЛ (анкета *GOLD, 2016*) [2]. Методом твердофазного иммуноферментного метода сэндвич-типа (*ELISA*) в сыворотке крови больных группы ХОБЛ + АГ и группы ХОБЛ без АГ определялись концентрация *TNF- α* , *IL-1- β* , ангиотензина II, эндотелина-1 (*RnD Systems, США*) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре *ExpertPlus (Asyshi-tech, Австрия)*, стандартная длина волны измерения 450 нм; оксид азота исследован биохимическим методом (*RnD Systems, США*) в микропланшетном формате (детекция), длина волны измерения – 540 нм, результаты исследования сравнивались с таковыми у практически здоровых людей (контрольная группа 60 доноров).

На 2-м этапе исследования на основании выявленных фенотипических особенностей ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ + АГ разработаны схемы дифференцированной терапии (см. рис. 2, 3). Больные групп С и D по *GOLD (2011)* или до включения в исследование получавшие тройную терапию ДДБА, ДДАХП и иГКС, были включены в одноцентровое открытое сравнительное исследование эффективности терапии с учетом фенотипа ХОБЛ. В течение 1 года все пациенты получали комбинированную терапию будесонидом / формотеролом и тиротропием [1, 2], затем лица каждой страты ХОБЛ_{проф.} были рандомизированы на 2 подгруппы: в основной терапии была скорректирована с учетом фенотипа, в подгруппах сравнения продолжен прием будесонида / формотерола и тиротропия. Пациенты ХОБЛ_{ТК} рандомизированы в 3 подгруппы: в 2 подгруппах назначена та же терапия, что и в основных подгруппах ХОБЛ_{проф.}, в 3-й – продолжено лечение будесонидом / формотеролом и тиотропием. Больные ХОБЛ + АГ и ХОБЛ без АГ рандомизированы в 2 подгруппы: в основной терапии была изменена с учетом фенотипа, в подгруппах сравнения продолжалось лечение будесонидом / формотеролом и тиотропием. Период наблюдения – 1 год. В течение следующего года лицам, у которых признаков эозинофильного типа воспаления дыхательных путей не выявлено, иГКС были отменены [8]. Первичные конечные точки – частота обострений на 1 пациента в год и ОФВ₁, вторичные конечные точки представлены на рис. 2, 3. Оценка эффективности терапии проводилась вне обострения.

Таблица 1
Критерии включения и исключения из исследования
Table 1
Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения	Критерии исключения
Информированное согласие на участие в исследовании	Отсутствие информированного согласия больного
Диагноз ХОБЛ по GOLD (2011)	Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита (БА как основной диагноз, атопическая БА, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких)
Возраст от 18 до 80 лет (мужчины и женщины)	Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии
1-я страта – наличие документированной экспозиции химического ПА с превышением ПДК на рабочем месте	Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы)
2-я страта – наличие документированной экспозиции неорганической пыли с превышением ПДК на рабочем месте	Инфицирование вирусом иммунодефицита человека
3-я страта – табакокурение > 5 лет и одновременно отсутствие профессиональных вредностей	Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации
4-я страта – одновременные диагнозы ХОБЛ по GOLD (2011) и эссенциальная АГ по ESH / ESC (2013)	Левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIA, IIB, III
	Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования
	Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования
	Дополнительные критерии исключения для подгруппы исследования терапии с учетом фенотипа
Дополнительные критерии включения в подгруппу исследования терапии с учетом фенотипа:	Обострение на момент включения в исследование
• категория С или D по GOLD (2011) либо получение тройной терапии ДДБА, М-холиноблокатором и иГКС	Повышенная чувствительность к любому компоненту исследуемой терапии
• стабильная фаза болезни на момент коррекции лечения	Терапия пролонгированными теофиллинами или рофлумиластом

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; АГ – артериальная гипертензия; ПА – промышленные аэрозоли; ПДК – предельно допустимая концентрация; ESH (*European Society of Hypertension*) – Европейское общество кардиологов; ESC (*European Society of Cardiology*) – Европейское общество гипертонии; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Критический уровень значимости $p = 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли. Для сравнения количественных переменных двух независимых выборок применялся U критерий Манна–Уитни, зависимых групп – метод Уилкоксона. Для сравнения количественных переменных ≥ 3 независимых выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса ANOVA с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. Для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 . Влияние эколого-производственного фактора на основные клинические и функциональные параметры, характеризующие фенотип, определялись однофакторной линейной регрессией, затем проведен множественный регрессионный анализ для оценки влияния возможных конфаундеров; 1-годичная выживаемость без обострений и медиана выживаемости без обострений определены методом Каплана–Майера, достоверность различий между группами – при помощи критерия лог-ранк.

Дизайн исследования и текст информированного согласия утвержден локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

При оценке фенотипических особенностей для ХОБЛ от действия токсикохимического ПА учитывались тяжелая одышка (счет mMRC – $2,50 \pm 0,12$), низкая толерантность к физической нагрузке, редкий малопродуктивный кашель или его отсутствие, редкие, но тяжелые обострения; наименьшие из групп ХОБЛ_{проф.} снижение ОФВ₁ ($65,70 \pm 3,21$ %) и скорость прогрессирования бронхообструкции, эмфизема и тяжелая гиперинфляция (ФОЕ – $158,60 \pm 1,11$ %), легочная гипертензия, часто эозинофильный тип воспаления (59 %). Тяжелая гиперинфляция легких определяет низкую скорость потока воздуха на вдохе, следовательно, у больных ХОБЛ_{хф} применялись ультрамелкодисперсные ингаляционные препараты [5]. Кроме того, выраженная эмфизема и гиперинфляция легких – результат воспалительного процесса, повреждающего эластический каркас легкого [11], что определяет необходимость противовоспалительной терапии, при этом высокий уровень эозинофилии в этой группе больных позволял прогнозировать высокую эффективность ИГКС. Терапия с учетом фенотипа больных ХОБЛ_{хф} проводи-

лась беклометазоном / формотеролом ультрамелкодисперсным 100 / 6 мкг 2 раза в сутки ингаляционно; при отсутствии эффекта доза могла быть увеличена до 200 / 12 мкг 2 раза в сутки + тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки утром ингаляционно.

Для ХОБЛ_{хф} характерны гиперреактивность бронхов (у 25 % больных), интенсивный малопродуктивный кашель, редко – тяжелые обострения и эозинофильный тип воспаления, меньшие тяжесть одышки (счет mMRC – $1,80 \pm 0,11$), легочная гипертензия, эмфизема и гиперинфляция (ФОЕ – $130,60 \pm 0,71$ %), более высокая толерантность к физической нагрузке. Дополнительные показания к усилению бронходилатационной терапии у этих больных определялись гиперреактивностью бронхов и тяжестью симптома кашля, что возможно за счет применения препаратов ультрапродолжительного действия и комбинации ДДБА и ДДАХП [19]. Ингаляционная терапия с учетом фенотипа в группе ХОБЛ_{хф} проводилась индакатеролом 150 мкг 1 раз в сутки, гликопирронием 50 мкг 1 раз в сутки и будесонидом 200 мкг 2 раза в сутки.

Для ХОБЛ + АГ были характерны тяжелая одышка (счет mMRC – $2,5 \pm 1,5$; в группе ХОБЛ без АГ – $1,3 \pm 1,0$), низкая толерантность к физической нагрузке, редко – кашель. Основными отличительными признаками ХОБЛ + АГ были тяжелая легочная гипертензия (ЛСС – $302,0 \pm 205,6$ дин / с / см⁻⁵; в группе только ХОБЛ – $86,0 \pm 52,4$ дин / с / см⁻⁵) и повышение ангиотензина II в сыворотке крови ($13,80 \pm 3,16$ пг / мл; в контроле – $9,2 \pm 6,1$ пг / мл). Показатели частоты обострений, распространенности основных паттернов воспаления, функции легких, концентрации провоспалительных цитокинов существенно не различались в группах ХОБЛ + АГ и ХОБЛ без АГ. В настоящее время нет четких рекомендаций относительно лечения легочной гипертензии при ХОБЛ, но наиболее распространено мнение, что при этом специфического лечения не требуется [1, 2]. Таким образом, основной способ коррекции повышения давления в системе легочной артерии при ХОБЛ – это интенсификация терапии самого заболевания, при которой снижаются активность воспаления в легочной ткани и гипоксемия и уменьшается легочная гипертензия. Одновременно терапия ХОБЛ + АГ должна обеспечивать минимальный уровень риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее безопасным бронхолитическим препаратом в настоящее время является аclidиний, обладающий наименьшей системной биодоступностью. Одновременно этот препарат обеспечивает стабильный бронхорасширяющий эффект в течение 1 суток [20]. Терапия основной подгруппы фенотипа ХОБЛ и АГ – будесонид / формотерол 160 / 12 мкг 2 раза в сутки ингаляционно и аclidиний 400 мкг 2 раза в сутки ингаляционно.

Исходная характеристика больных представлена в табл. 2, 3.

В результате лечения у больных ХОБЛ_{хф} в основной подгруппе частота обострений снизилась с 0,87

до 0,27 ($p = 0,008$), в подгруппе сравнения значимо не изменилась (с 0,73 до 0,87; $p = 0,5$). В страте ХОБЛ_{ТК} при терапии беклометазоном / формотеролом ультрамелкодисперсным и тиотропием снизилась частота обострений с 1,5 до 1,4 ($p = 0,04$), а при продолжении терапии будесонидом / формотеролом и тиотропием частота всех обострений не

изменилась (1,91 – до лечения, 2,05 – после; $p = 0,1$). Изменения частоты всех обострений в течение 1 года достоверно различались между подгруппами коррекции терапии и сравнения страты ХОБЛ_{ХФ} ($p = 0,0003$), подгруппами коррекции терапии ХОБЛ_{ХФ} и ХОБЛ_{ТК} ($p = 0,04$), подгруппами коррекции терапии и сравнения страты ХОБЛ_{ТК} ($p = 0,002$).

Таблица 2
Исходная характеристика больных ХОБЛ
Table 2
Baseline characterization of patients with occupational COPD

Характеристика	ХОБЛ _{ХФ} , n = 42		ХОБЛ _{ПФ} , n = 55		ХОБЛ _{ТК} , n = 73			p
Возраст, годы	64,50 ± 1,39		64,30 ± 1,17		64,1 ± 1,3			0,9
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа, n							
	n = 30		n = 37		n = 54			
	65,80 ± 1,78		65,30 ± 1,43		65,10 ± 1,58			0,9
	Лечение с учетом фенотипа, n = 15	Подгруппа сравнения, n = 15	Лечение с учетом фенотипа, n = 19	Подгруппа сравнения, n = 18	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ} , n = 14	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ПФ} , n = 18	Без изменения терапии, n = 22	
	64,30 ± 2,76	67,3 ± 2,22	63,80 ± 1,78	67,3 ± 2,2	63,20 ± 3,17	66,10 ± 2,44	65,60 ± 2,64	0,6
Пол, мужчины / женщины, n (%)	36 (86) / 6 (14)		50 (91) / 5 (9)		64 (88) / 9 (12)			0,4
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							
	25 (83) / 5 (17)		31 (83) / 6 (17)		46 (85) / 8 (15)			0,1
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ПФ}	Без изменения терапии	
	12 (80) / 3 (20)	13 (87) / 2 (13)	16 (84) / 3 (16)	15 (83) / 3 (17)	12 (86) / 2 (14)	15 (83) / 3 (17)	19 (86) / 3 (14)	0,7
Длительность действия экзогенного фактора, годы	26,00 ± 1,45		25,40 ± 1,27		26,10 ± 0,96			
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							
	28,20 ± 1,58		28,30 ± 1,35		31,10 ± 0,75			0,7
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ПФ}	Без изменения терапии	
	28,80 ± 1,93	27,60 ± 2,56	30,20 ± 2,04	25,9 ± 1,6	31,80 ± 1,45	32,60 ± 1,23	26,9 ± 1,2	0,1
Интенсивность действия экзогенного фактора, годы	ИК, пачко-лет							
	15,0 ± 4,2		16,0 ± 3,1		15,0 ± 3,3			
	Среднесменная концентрация бензола в воздухе рабочей зоны, мкг / м ³							
	50,100 ± 0,016		20,10 ± 3,42		–			
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа, мг / м ³							
	51,2 ± 0,0		25,40 ± 2,46		16,0 ± 2,1			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ПФ}	Без изменения терапии	
	55,40 ± 0,012	53,600 ± 0,113	23,50 ± 1,22	26,40 ± 2,15	16,0 ± 1,5	16,0 ± 2,6	15,0 ± 4,1	
Длительность болезни, годы	19,70 ± 1,23		18,90 ± 1,04		18,70 ± 0,58			0,7
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							
	20,30 ± 1,57		20,20 ± 1,25		19,90 ± 0,68			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ПФ}	Без изменения терапии	
	22,00 ± 1,86	18,70 ± 2,53	18,10 ± 1,49	21,80 ± 26,17	19,10 ± 0,86	18,80 ± 1,51	16,10 ± 0,96	0,1
ОФВ ₁ , %	65,70 ± 3,21		60,90 ± 2,05		59,00 ± 2,16			0,2
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							
	56,40 ± 2,78		53,50 ± 1,98		49,70 ± 1,62			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ПФ}	Без изменения терапии	
	55,10 ± 3,88	57,70 ± 4,07	53,70 ± 2,51	53,30 ± 3,20	50,80 ± 2,31	45,80 ± 2,69	43,10 ± 2,85	0,1

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{ТК} – ХОБЛ табакокурения; ХОБЛ_{ХФ} – ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{ПФ} – ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИК – индекс курения, пачко-лет; n – число больных.

Таблица 3
Исходная характеристика больных ХОБЛ + АГ
Table 3
Baseline characterization of patients with comorbidity of COPD and hypertension

Показатель	ХОБЛ + АГ, n = 103		ХОБЛ, n = 101		p		
Пол, мужчины / женщины, n (%)	72 (70) / 31 (30)		76 (75) / 25 (26)		0,2		
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа						
	n = 50		n = 42		0,3		
	34 (68) / 16 (32)		28 (67) / 14 (33)				
	Лечение с учетом фенотипа, n = 25	Подгруппа сравнения, n = 25	Лечение с учетом фенотипа, n = 21	Подгруппа сравнения, n = 21	0,2		
	18 (72) / 7 (28)	16 (64) / 9 (36)	14 (67) / 7 (33)	14 (67) / 7 (33)			
Возраст, годы	65,20 ± 1,43		66,10 ± 1,94		0,8		
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа						
	63,6 ± 1,13		62,2 ± 1,20		0,9		
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения			
64,10 ± 1,32	62,5 ± 1,9	61,60 ± 1,23	64,10 ± 1,57	0,8			
Длительность АГ, годы	12,30 ± 2,15		Неприменимо		0,8		
	Подгруппа исследования эффективности терапии с учетом фенотипа						
	12,80 ± 3,16						
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения					
13,10 ± 2,52	12,30 ± 2,65						
Степень тяжести АГ, %:	Неприменимо						
I						0	
II						7	
III						93	
						Подгруппа исследования эффективности терапии с учетом фенотипа	
						0	
						8	
						92	
						Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения
						0	0
6	9						
94	91			0,9			
Длительность ХОБЛ, годы	9,20 ± 2,15		11,90 ± 3,14		0,8		
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа						
	10,50 ± 3,13		11,30 ± 1,19		0,8		
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения			
9,80 ± 1,36	10,1 ± 2,2	11,00 ± 1,06	10,20 ± 1,25	0,8			
ОФВ ₁ , %	62,30 ± 4,25		58,80 ± 3,17		0,7		
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа						
	62,30 ± 4,25		59,10 ± 5,16		0,8		
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения			
58,10 ± 5,13	63,10 ± 2,33	60,10 ± 1,28	61,00 ± 2,09	0,7			
ИК, пачко-лет	13,00 ± 2,11		14,0 ± 3,1		0,6		
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа						
	13,00 ± 3,17		14,00 ± 2,87		0,8		
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения			
14,00 ± 2,34	12,00 ± 3,05	12,00 ± 1,18	15,00 ± 2,67	0,7			

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АГ – артериальная гипертензия; n – число больных; ИК – индекс курения, пачко-лет.

Таким образом, при комбинации ультрамелкодисперсного будесонида / формотерола и тиотропия частота обострений у больных ХОБЛ_{ХФ} снижается эффективнее, чем у больных ХОБЛ_{ТК}.

Кумулятивная выживаемость без обострений в течение 1 года в страте ХОБЛ_{ХФ} в основной подгруппе

составила 72,3 %, медиана выживаемости не достигнута; в подгруппе сравнения – 34,3 %, медиана выживаемости – 10 мес. (p = 0,03) (рис. 4). В страте ХОБЛ_{ТК} в подгруппе терапии беклометазоном / формотеролом ультрамелкодисперсным и тиотропином у всех больных наблюдались обострения, медиана

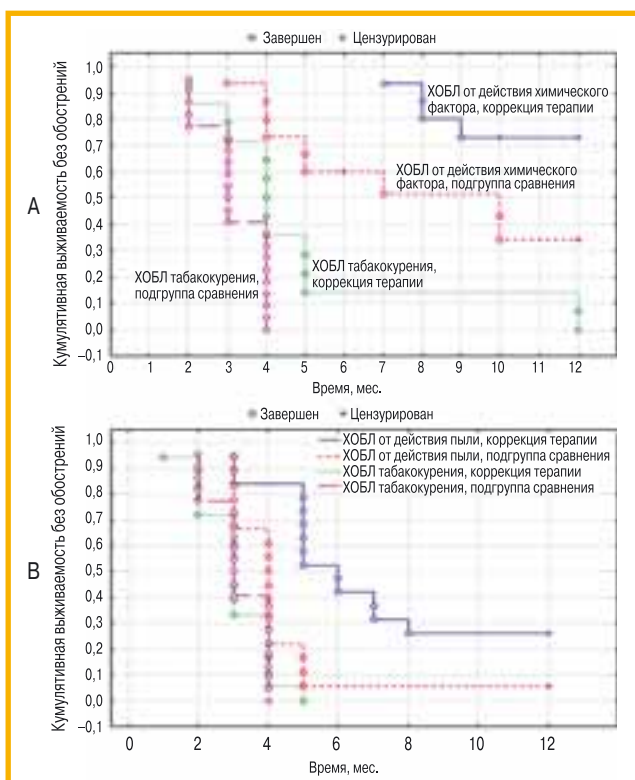


Рис. 4. Выживаемость без обострений больных профессиональной ХОБЛ в результате коррекции терапии с учетом фенотипа: А – ХОБЛ от действия химического фактора vs ХОБЛ табакокурения; В – ХОБЛ от действия пыли vs ХОБЛ табакокурения
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 4. Survival without exacerbations in patients with occupational COPD after changing the treatment: A, COPD related to chemical exposure vs smoking-related COPD; B, dust-related COPD vs smoking-related COPD

выживаемости без обострений составила 4 мес., в подгруппе терапии будесонидом / формотеролом и тиотропием обострения также отмечены у всех больных, медиана выживаемости без обострений – 3 мес., достоверность различий между группами $p = 0,04$. Достоверность различий выживаемости без

обострений подгрупп коррекции терапии ХОБЛ_{ХФ} и ХОБЛ_{ТК} $p = 0,0002$.

В результате лечения с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{ХФ} наблюдалось увеличение показателей ОФВ₁, результатов 6-МШТ и снижение ЛСС (изменения указанных параметров оказались больше, чем в подгруппе сравнения и у больных ХОБЛ_{ТК}). Увеличение счета mMRC и уменьшение тяжести кашля было также статистически достоверно больше, чем в подгруппе сравнения и сопоставимо с изменениями этих параметров у больных ХОБЛ_{ТК}, получавших тот же объем терапии (табл. 4).

После отмены иГКС у больных без эозинофилии дыхательных путей группы ХОБЛ_{ХФ} частота всех обострений увеличилась с 0,73 до 1,6 ($p = 0,006$), а частота тяжелых обострений – с 0,6 до 1,46 ($p = 0,002$). Выживаемость без обострений составила 6,6 %, медиана выживаемости без обострений – 4 мес. Показатель ОФВ₁ снизился на $102,0 \pm 3,0$ мл ($p = 0,0007$), счет mMRC увеличился на $0,30 \pm 0,13$ балла ($p = 0,003$), результаты 6-МШТ снизились на $46,60 \pm 6,13$ м ($p = 0,006$), тяжесть кашля по ВАШ увеличилась на $1,90 \pm 0,16$ см ($p = 0,006$), ЛСС увеличилась на $13,70 \pm 1,88$ дин / с / см⁻⁵. Досрочно завершили этот этап исследования 12 (80 %) из 15 больных, после возобновления терапии иГКС у всех больных ухудшение нивелировалось.

В страте ХОБЛ_{ПФ} в результате коррекции терапии с учетом фенотипа частота обострений снизилась с 1,60 до 1,05 ($p = 0,003$), в подгруппе сравнения таковая значимо не изменилась: до лечения – 1,5, после – 1,6 ($p = 0,3$), достоверность различий между подгруппами $p = 0,001$. В группе ХОБЛ_{ТК} при терапии будесонидом, индакатеролом и гликопирронием частота обострений снизилась с 1,7 до 1,3 ($p = 0,04$).

Кумулятивная выживаемость без обострений в течение 1 года в подгруппе коррекции терапии страты ХОБЛ_{ПФ} составила 26,3 %, медиана выживаемости – 6 мес., в подгруппе сравнения у всех боль-

Таблица 4
Изменение функции легких, симптомов ХОБЛ, легочной гипертензии в результате коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{ХФ} по сравнению с ХОБЛ_{ТК}

Table 4
Change in lung function, symptoms of COPD, and pulmonary hypertension after changing the treatment in patients with COPD related to chemical exposure

Изменение параметра	ХОБЛ _{ХФ} , n = 30		ХОБЛ _{ТК} , n = 54	
	лечение с учетом фенотипа, n = 15	подгруппа сравнения, n = 15	подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ} , n = 14	без изменения терапии, n = 22
ОФВ ₁ , мл	200,0 ± 7,5 ¹⁻³	-25,0 ± 4,6 ^{1,2}	156,0 ± 1,7 ¹⁻³	-21,0 ± 2,7 ^{1,2}
Счет mMRC	-1,10 ± 0,07 ^{1,2}	-0,30 ± 0,13 ^{1,2}	-1,10 ± 0,07 ^{1,2}	-0,20 ± 0,08 ²
Расстояние 6-МШТ, м	102,0 ± 4,7 ¹⁻³	24,0 ± 2,6 ^{1,2}	85,0 ± 6,7 ¹⁻³	24,0 ± 1,8 ^{1,2}
Тяжесть кашля по ВАШ, см	-1,30 ± 0,13 ^{1,2}	-0,2 ± 0,1 ^{1,2}	-1,40 ± 0,11 ^{1,2}	-0,60 ± 0,15 ^{1,2}
ЛСС, дин / с / см ⁻⁵	-27,90 ± 7,17 ¹⁻³	-12,10 ± 1,06 ^{1,2}	-5,00 ± 2,72 ¹⁻³	-2,30 ± 0,91 ²

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{ХФ} – ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{ТК} – ХОБЛ табакокурения; n – число больных; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; различия достоверны между: ¹ – значениями признака до и после лечения; ² – подгруппами коррекции терапии с учетом фенотипа и сравнения; ³ – подгруппами коррекции терапии страт профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ табакокурения.

Notes. ¹, statistically significant difference between baseline and post-treatment parameters; ², statistically significant difference between groups of occupational COPD and smoking-related COPD after changing the treatment; ³, statistically significant difference between groups of occupational COPD and smoking-related COPD after changing the treatment.

Таблица 5
Изменение функции легких, симптомов ХОБЛ, легочной гипертензии в результате коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{ДФ} по сравнению с ХОБЛ_{ТК}

Table 5
Change in lung function, symptoms of COPD, and pulmonary hypertension after changing the treatment in patients with dust-related COPD

Изменение параметра	ХОБЛ _{хо} , n = 37		ХОБЛ _{тк} , n = 54	
	лечение с учетом фенотипа, n = 19	подгруппа сравнения, n = 18	подгруппа сравнения для ХОБЛ _{хо} , n = 18	без изменения терапии, n = 22
ОФВ ₁ , мл	207,40 ± 2,14 ¹⁻³	-23,1 ± 3,6 ^{1,2}	157,8 ± 2,1 ¹⁻³	-21,40 ± 2,66 ^{1,2}
Счет mMRC	-1,30 ± 0,17 ¹⁻³	-0,10 ± 0,08 ²	-0,9 ± 0,1 ¹⁻³	-0,20 ± 0,08 ²
Расстояние 6-МШТ, м	105,6 ± 6,0 ¹⁻³	21,60 ± 1,28 ^{1,2}	89,4 ± 4,0 ¹⁻³	24,0 ± 1,8 ^{1,2}
Тяжесть кашля по ВАШ, см	-2,90 ± 0,39 ¹⁻³	-0,20 ± 0,07 ^{1,2}	-1,30 ± 0,16 ¹⁻³	-0,60 ± 0,15 ^{1,2}
ЛСС, дин / с / см ⁻⁵	-11,60 ± 4,29 ¹	-0,60 ± 0,56	-3,60 ± 1,94	-2,30 ± 0,91 ²

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{хо} – ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ табакокурения; n – число больных; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; различия достоверны между: ¹ – значениями признака до и после лечения; ² – подгруппами коррекции терапии с учетом фенотипа и сравнения; ³ – подгруппами коррекции терапии страт профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ табакокурения.

Notes. ¹, statistically significant difference between baseline and post-treatment parameters; ², statistically significant difference between groups after changing the treatment; ³, statistically significant difference between groups of occupational COPD and smoking-related COPD after changing the treatment.

ных наблюдались обострения, медиана выживаемости – 3 мес. ($p = 0,0002$). В страте ХОБЛ_{ТК} в подгруппе терапии будесонидом, индакатеролом и гликопирронием обострения наблюдались у всех больных, медиана выживаемости – 3 мес., различий выживаемости без обострений по сравнению с подгруппой терапии будесонидом, формотеролом и тиотропином не отмечено ($p = 0,3$). Достоверность различий выживаемости без обострений подгрупп коррекции терапии ХОБЛ_{ДФ} и ХОБЛ_{ТК} составила $p = 0,0002$ (см. рис. 4).

В результате лечения в основной подгруппе страты ХОБЛ_{ДФ} наблюдались увеличение ОФВ₁, дистанции 6-МШТ, снижение счета mMRC, тяжести кашля, при этом изменение параметров больше, чем в подгруппе сравнения и у больных ХОБЛ_{ТК}, получавших такое же лечение. Частота синдрома гиперреактивности бронхов снизилась с 40 до 19 % ($p = 0,002$). На величину ЛСС терапия будесонидом,

индакатеролом и гликопирронием не повлияла (табл. 5).

После отмены ИГКС у больных без эозинофилии дыхательных путей группы ХОБЛ_{ДФ} значимых изменений частоты обострений, функции легких, симптомов ХОБЛ и состояния гемодинамики малого круга не отмечено.

При коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ + АГ и ХОБЛ без АГ частота обострений не изменилась, но значительно уменьшились симптомы ХОБЛ и улучшилось состояние гемодинамики малого круга кровообращения. В основной подгруппе страты ХОБЛ + АГ, в отличие от подгруппы сравнения, увеличились ОФВ₁ и дистанция 6-МШТ, уменьшились счет mMRC и тяжесть кашля, снизилась ЛСС. Изменения счета mMRC, результатов 6-МШТ, ЛСС в результате коррекции лечения с учетом фенотипа у больных ХОБЛ + АГ были больше, чем у больных ХОБЛ без АГ, получавших такое

Таблица 6
Изменение функции легких, симптомов ХОБЛ, легочной гипертензии в результате коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с ХОБЛ без АГ

Table 6
Change in lung function, symptoms of COPD, and pulmonary hypertension after changing the treatment in patients with comorbidity of COPD and hypertension

Изменение параметра	ХОБЛ + АГ, n = 50		ХОБЛ без АГ, n = 42	
	будесонид / формотерол + аклидиний, n = 25	будесонид / формотерол + тиотропий, n = 25	будесонид / формотерол + аклидиний, n = 21	будесонид / формотерол + тиотропий, n = 21
ОФВ ₁ , мл	125,00 ± 5,48 ^{1,2}	-22,10 ± 4,23 ^{1,2}	115,80 ± 2,15 ^{1,2}	-20,30 ± 2,67 ^{1,2}
Счет mMRC	-1,90 ± 0,22 ¹⁻³	0,30 ± 0,18 ^{1,2}	-1,10 ± 0,11 ¹⁻³	0,20 ± 0,16 ^{1,2}
Расстояние 6-МШТ, м	120,10 ± 8,45 ¹⁻³	25,50 ± 3,36 ^{1,2}	100,4 ± 4,5 ¹⁻³	26,30 ± 2,38 ^{1,2}
Тяжесть кашля по ВАШ, см	-2,10 ± 0,47 ^{1,2}	-0,50 ± 0,22 ^{1,2}	-2,20 ± 0,16 ^{1,2}	-0,50 ± 0,34 ^{1,2}
ЛСС, дин / с / см ⁻⁵	-80,2 ± 4,0 ¹	-5,60 ± 0,21	-40,30 ± 1,92	-32,30 ± 0,82 ²

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; n – число больных; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; различия достоверны между: ¹ – значениями признака до и после лечения; ² – подгруппами коррекции терапии с учетом фенотипа и сравнения; ³ – подгруппами коррекции терапии страт ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ.

Notes. ¹, statistically significant difference between baseline and post-treatment parameters; ², statistically significant difference between groups after changing the treatment; ³, statistically significant difference between groups of COPD with and without hypertension.

же лечение, изменения ОФВ₁ и тяжести кашля оказались сопоставимыми (табл. 6).

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в подгруппе лечения будесонидом / формотеролом и аклидинием страты ХОБЛ + АГ наблюдались у 1 (0,04 %) больного (синусовая тахикардия), в подгруппе контроля – у 0,2 % больных (3 случая синусовой тахикардии, 1 случай пароксизмальной фибрилляции предсердий и 1 случай пароксизмальной наджелудочковой тахикардии).

В результате лечения с учетом фенотипа первичные конечные точки – частота обострений и улучшение функции легких, оцениваемое по увеличению ОФВ₁, достигнуты в группах и ХОБЛ_{хф}, и ХОБЛ_{пф}. Изменения, наблюдаемые в подгруппах коррекции терапии с учетом фенотипа ХОБЛ_{проф}, были значительнее, чем у больных ХОБЛ_{тк}, получавших такое же лечение.

В группе ХОБЛ + АГ достигнута 2-я первичная конечная точка – коррекция терапии позволила увеличить ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем, однако изменения были сопоставимы с таковыми в группе ХОБЛ без АГ. У больных ХОБЛ + АГ при активной бронхолитической терапии в течение суток эффективнее, чем у больных ХОБЛ без АГ, уменьшились симптомы ХОБЛ и увеличилась толерантность к физической нагрузке. Вероятная причина этого преимущества в том, что у больных ХОБЛ + АГ улучшение функции легких позволило уменьшить выраженность легочной гипертензии. У больных ХОБЛ + АГ, принимавших аклидиний реже, чем в подгруппе сравнения, регистрировались нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

Эффективность ультрамелкодисперсного будесонида / формотерола, индакатерола, гликопиррония, аклидиния для предотвращения обострений и уменьшения симптомов ХОБЛ хорошо известна [3, 4, 5, 20]. В настоящем исследовании дополнительно показано, что дифференцированная терапия с учетом фенотипа ХОБЛ позволяет максимально использовать преимущества той или иной группы препаратов для повышения эффективности лечения. Состав ПА влияет на клинко-патогенетические особенности ХОБЛ, формируя уникальный фенотип болезни, и может определять ответ на терапию. В настоящее время доказана возможность безопасной отмены иГКС у больных ХОБЛ независимо от степени тяжести бронхообструкции и частоты обострений [8], основными показаниями к их применению являются наличие эозинофильного воспаления дыхательных путей и фенотип БА + ХОБЛ [7, 9]. В данном исследовании после отмены иГКС у больных ХОБЛ_{проф}, без эозинофилии, экспонированных к химическому ПА, наблюдалось достоверное ухудшение – увеличение частоты обострений, усиление симптомов и снижение функции легких. Предположительно, фенотип ХОБЛ_{хф} может быть самостоятельным показанием к применению иГКС. Также по результатам исследования продемонстрирована преимущественная эффективность примене-

ния ультрамелкодисперсных форм ингаляционных препаратов у пациентов с ХОБЛ_{хф} по сравнению с ХОБЛ_{тк}, что также следует учитывать при дифференцированной терапии.

При ХОБЛ_{пф} при отсутствии эозинофилии или фенотипа БА + ХОБЛ иГКС могут быть отменены, так же как и в общей популяции больных ХОБЛ [8], при этом преимущественно требуется бронхолитическая терапия. При использовании комбинации ДДБА и ДДАХП ультрапродолжительного действия у этих больных отмечалась эффективная бронходилатация, уменьшение симптомов болезни, что дополнительно позволило контролировать синдром гиперреактивности бронхов.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- этиопатогенетический фактор ХОБЛ_{проф} может быть использован как маркер ответа на терапию. При ХОБЛ_{хф} преимущественно эффективны ультрамелкодисперсные иГКС в сочетании с бронхолитическими препаратами. При ХОБЛ_{пф} преимущественно эффективны бронхолитические препараты пролонгированного действия, при отсутствии эозинофилии или фенотипа БА + ХОБЛ иГКС не оказывают дополнительного влияния на результат лечения;
- в случае ХОБЛ + АГ дополнительные преимущества имеет активная бронхолитическая терапия и препараты с минимальной системной биодоступностью.

Конфликт интересов

Авторы не имеют конфликта интересов, связанных с рукописью. Спонсорская поддержка отсутствовала, исследование выполнено в рамках НИР № 01201463369.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication. The study was not sponsored and was conducted within the context of research work, Registration No.01201463369.

Литература

1. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс]. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (дата обращения: 20.07.2016).
2. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. 2016. Accessed July 20, 2016.
3. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 273–279. DOI: 10.1183/09031936.00045810.
4. Marin J.M., Beeh K.M., Clemens A. et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and pulmonary function in

- the moRnING). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 1425–134.
5. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.013>.
 6. Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
 7. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71 (2): 118–125.
 8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI:10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
 9. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1252–1256.
 10. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
 11. Чучалин А.Г., Шпагина Л.А., Васильева О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР; 2015: 293–338.
 12. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88426.
 13. Bröske I., Thiering E., Heinrich J. et al. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e80977.
 14. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013; (49): 8–15.
 15. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384.
 16. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond).* 2012; 123 (8): 487–498.
 17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.
 18. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338.
 19. Rossi A., Zanardi E., Poletti V., Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1383–1392.
 20. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522.

Поступила 14.09.16

References

1. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
2. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. 2016. Accessed July 20, 2016.
3. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 273–279. DOI: 10.1183/09031936.00045810.
4. Marin J.M., Beeh K.M., Clemens A. et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and Pulmonary function in the moRnING). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 1425–134.
5. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.013>.
6. Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
7. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71 (2): 118–125.
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI:10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
9. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1252–1256.
10. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
11. Chuchalin A.G., Shpagina L.A., Vasil'eva O.S. et al. Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Guidelines. Moscow: GEOTAR; 2015: 293–338 (in Russian).
12. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88426.
13. Bröske I., Thiering E., Heinrich J. et al. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; e80977.
14. Shpagina L.A., Voevoda M.I., Kotova O.S. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2013; (49): 8–15 (in Russian).
15. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384.

16. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond)*. 2012; 123 (8): 487–498.
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.
18. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338.
19. Rossi A., Zanardi E., Poletti V., Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1383–1392.
20. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522.

Received September 14, 2016

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович – к. м. н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Котова Ольга Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Поспелова Татьяна Ивановна – д. м. н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Герасименко Оксана Николаевна – д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-01-67; e-mail: ongerasimenko@muzgkb2.ru

Author information

Lyubov' A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, Honorary Physician, Head of Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Il'ya S. Shpagin, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Therapy, Hematology, and Transfusiology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ol'ga S. Kotova, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Tat'yana I. Pospelova, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Head of Department of Therapy, Hematology, and Transfusiology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Oksana N. Gerasimenko, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor at Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-01-67; e-mail: ongerasimenko@muzgkb2.ru