

УДК 616.24-007.272-036.12:575.21

*Т.С. Оспанова, О.С. Більченко, Є.О. Болокадзе, О.М. Піонова, Н.С. Трифонова*  
*Харківський національний медичний університет*

## **ДЕЯКІ ФЕНОТИПИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Виявлено окремі фенотипи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від клінічних, анамнестичних, інструментальних даних за наявності ожиріння (бронхітичний, емфізематозний, хронічне обструктивне захворювання легень у жінок при наявності ожиріння).

**Ключові слова:** фенотип, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема, ожиріння, легенева недостатність.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є прерогативою не тільки пульмонологів, а й терапевтів і сімейних лікарів. Респіраторні експерти з усього світу констатували неефективність існуючих підходів до діагностики, клініки, лікування ХОЗЛ, зазначили гетерогенність і системність цього захворювання і наголосили, що майбутнє ХОЗЛ пов'язується з виділенням фенотипів, забезпеченням індивідуального підходу до потреб пацієнта, лікування, профілактики [1, 2]. ХОЗЛ, ймовірно, є групою обструктивних хвороб, можливо, навіть синдромом при різних хворобах. Існують такі фенотипи ХОЗЛ: запалення дихальних шляхів, альвеолярне запалення, колонізація дихальних шляхів бактеріями, часті загострення, бронхоектатичне, системне запалення, ОФВ<sub>1</sub>-залежний фенотип та ін. У 2011 р. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [3] запропонував нову класифікацію ХОЗЛ, яка кардинально відрізняється від попередніх: стадії замінені ступенями тяжкості, пацієнти розподіляються на групи (А, В, С, Д) в залежності від вираженості симптомів і прогнозу, для кожної групи рекомендовано окрему терапію, симптоми оцінюються за тестом CAT і шкалою mMRC. Тест CAT (COPD Assessment Test) дозволяє оцінити вплив ХОЗЛ на повсякденне життя і здоров'я, є міжнародним валідним чутливим опитувальником, за допомогою якого можна отримати числовий показник швидкості прогресування хвороби. За шкалою mMRC оцінюється лише фізична активність, пов'язана із задишкою [4, 5]. Пропонується також шкала BODE (Body-mass

index, airflow obstruction, dispnoe exercise) як предиктор летальності пацієнтів з ХОЗЛ [5]. Нова версія GOLD визначає в якості критерію тяжкості перебігу постбронходиляційний індекс Тиффно менше 0,7, свідчить, що наразі жоден з препаратів не впливає на функцію зовнішнього дихання, тому вибір терапії має бути індивідуальним і ґрунтуватися на вираженості симптомів, ризику ускладнень, доступності ліків і відповіді пацієнта на лікування. Таким чином, зроблено кроки для виділення груп пацієнтів з характерними ознаками, їхніми комбінаціями, що пов'язані з клінічно значущими виходами (симптоми, загострення, відповідь на терапію, швидкість прогресування, смерть), тобто до виділення фенотипів ХОЗЛ, які не увійшли до цього керівництва у зв'язку з відсутністю для багатьох із них доказової бази. На сьогодні загальноприйнятого міжнародного офіційного розподілу пацієнтів з ХОЗЛ на фенотипи немає. Розподіл пацієнтів з ХОЗЛ на групи в залежності від особливостей перебігу і клініки здійснено В. Burnes et al.: у клініко-патологічному дослідженні ними виділені емфізематозний і бронхітичний типи хронічної обструкції дихальних шляхів [6]. Таких пацієнтів В. Burnes влучно називав «рожевими пихтільщиками» (емфізема, задишка, зниження маси тіла, відсутність ціанозу, своєрідне пихтяче дихання із роздуванням щік) і «синіми набрячниками» (хронічний бронхіт, ціаноз, набряки у зв'язку з розвитком правошлуночкової недостатності). Ці варіанти зберігаються досі, доповнені новими сучасними критеріями, зокрема, результатами комп'ютерної томографії: для

© Т.С. Оспанова, О.С. Більченко, Є.О. Болокадзе та ін., 2015

бронхітичного фенотипу характерний високий ІМТ, кашель з мокротинням протягом трьох місяців не менше двох років, потовщення стінки бронхів [7, 8], для емфізематозного – низька маса тіла, задишка, постійне розширення дихальних шляхів дистальніше термінальних бронхіол, асоційованих з деструкцією стінок альвеол, не пов'язаною з фіброзом. Крім зазначених фенотипів, пропонується виділення ще таких фенотипів ХОЗЛ: бульозний, з дефіцитом альфа-1-антитрипсину, астма і ХОЗЛ, ранній початок хвороби, молоді хворі (менше 50 років), ХОЗЛ у жінок, ХОЗЛ з частими загостреннями, коморбідністю, ожирінням, терапієрезистентний і терапієчутливий, ХОЗЛ при туберкульозі та ін. Фенотип ХОЗЛ з ожирінням [9–11] виникає внаслідок наявності субклітинного запалення. Жирова тканина, згідно з сучасними поглядами, є активним ендокринним і імунним органом, що в умовах гіпоксії, системного запалення переходить до режиму інтенсивного функціонування: викиду гормонів, нейромедіаторів, адипоцитокінів, інших інтерлейкінів. Це призводить до погіршення перебігу ХОЗЛ, прогресування легеневої недостатності, ремоделювання міокарда, є ризиком серцево-судинних уражень, порушень вуглеводного обміну тощо. Але варто наголосити, що такі уявлення розділяються не всіма дослідниками, проблему слід вирішувати на основі нових підходів до типування, таких як генетичні, молекулярні, багатовимірні, що

дозволить переходити до персоніфікованої медицини в діагностиці та лікуванні [12, 13].

**Матеріал і методи.** Всього було досліджено 82 хворих на ХОЗЛ віком від 47 до 79 років. Серед них 73 (89,02 %) чоловіки та 9 (10,98 %) жінок. Середній вік склав (68,9±6,5) року. Верифікацію діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з наказом МОЗ України від 27.06.13 № 555 [14].

Усім пацієнтам, поряд із загальноприйнятими клінічними методами дослідження, проводили бронхоскопію, рентген-дослідження та комп'ютерну томографію органів грудної клітки. Для характеристики маси тіла використовували такий показник, як індекс маси тіла. Абдомінальний тип ожиріння вважали згідно критеріїв IDF, 2005, при об'ємі тіла у чоловіків  $\geq 94$  см, у жінок  $\geq 80$  см. Для оцінки симптомів перебігу захворювання використовували модифіковану шкалу задишки Медичної дослідницької ради (mMRC).

**Результати та їх обговорення.** Згідно дизайну дослідження усі хворі були розподілені на три типи залежно від клінічних проявів захворювання й антропометричних даних: група хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ з ожирінням – 19 чол., група хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння – 29 чол., група хворих на емфізематозний тип – 34 пацієнти. Клінічна характеристика досліджуваних хворих наведена в табл. 1.

Найдовша середня тривалість захворювання спостерігалася у хворих на емфізе-

Таблиця 1. Клінічна характеристика досліджуваних хворих на ХОЗЛ

Показник	Хворі		
	на бронхітичний тип ХОЗЛ з ожирінням (n=19)	на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння (n=29)	на емфізематозний тип ХОЗЛ (n=34)
Середній вік, років	68,0±7,3	64,3±6,9	68,6±6,5
Тривалість захворювання, років	10,3±6,0*	8,4±4,2*	12,4±5,4*
Середній стаж паління, пачко/роки	30,9±12,5	31,8±10,6	32,7±11,2
Задишка, бали за шкалою mMRC	2,56±0,88*	2,02±0,47*	3,96±0,67*
Характеристика кашлю, % хворих	Продуктивний, 73*	Продуктивний, 76*	Непродуктивний, 34*
Цианоз, % хворих	36,4*	58,5*	12,5*
Блідість шкіри, %	0	0	100*
Ступінь важкості, %:			
легкий	6,1	5,8	3,1
середній	76,9	64,8	68,5
важкий	21,3	20,7	28,4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,16±6,92*	26,60±4,36 *	22,26±3,90*

Примітка. \* Вірогідність між групами,  $p < 0,05$ .

матозний тип ХОЗЛ, найкоротша – у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння ( $p < 0,05$ ). В групах порівняння середній стаж паління вірогідно не різнився ( $p > 0,05$ ). Середній показник ступеня задишки за шкалою mMRC був найбільшим у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ і найменшим у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння. У хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ незалежно від наявності ожиріння провідним симптомом був продуктивний кашель, при цьому у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ – непродуктивний ( $p < 0,05$ ). Аналіз даних клінічного огляду хворих на ХОЗЛ свідчить, що найбільша кількість хворих з ціанозом виявлена в групі на бронхітичний тип (58,0 %) без ожиріння й найменша – на емфізематозний тип (12,5 %), при цьому блідість шкіри відмічено лише у хворих на емфізематозний тип ( $p < 0,05$ ).

В результаті дослідження встановлено, що у пацієнтів з різними типами ХОЗЛ спостерігалася вірогідна відмінність у початку захворювання, так, у хворих на емфізематозний тип початок захворювання спостерігався в більш молодому віці.

Найбільша відносна кількість хворих з легеневою гіпертензією, згідно даних електрокардіографії та ультразвукового дослідження серця, спостерігалася при бронхітичному типі ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням (42 %) на відміну від хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння (36 %) та на емфізематозний тип (29,5 %). Відносна кількість хворих з хронічним легеневим серцем вірогідно не відрізнялась в залежності від наявності ожиріння у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ (32 % – з ожирінням, 31 % – без ожиріння), але була

вірогідно вищою в порівнянні з хворими на емфізематозний тип ХОЗЛ (24 %).

За даними спірограми, у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ превалював емфізематозний тип перебігу захворювання, про що свідчить більше зниження показника ФЖЄЛ (проба Тиффно), а у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ спостерігалися обструктивні порушення функції зовнішнього дихання, тобто превалював бронхітичний тип перебігу захворювання, про що свідчить показник  $ОФВ_1$  (табл. 2).

Найбільшу дистанцію в тесті з 6-хвилинною ходьбою подолали хворі з бронхітичним типом ХОЗЛ при відсутності ожиріння, найменшу – хворі на емфізематозний тип ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження рівня повсякденної активності та якості.

У хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ незалежно від наявності ожиріння на рентгенограмі превалювали ознаки хронічного бронхіту (56,02 %), пневмосклерозу та пневмофіброзу (86,34 %) на відміну від емфізематозного типу ХОЗЛ, де провідним симптомом була емфізема легень (98,83 %).

Виявлено гендерні особливості у хворих на ХОЗЛ. Так, у жінок провідним симптомом перебігу був сухий або малопродуктивний кашель (79 % жінок). Ступінь задишки за шкалою mMRC дорівнював  $(2,01 \pm 0,88)$  бала. У жінок превалював середній ступінь тяжкості – 86,9 %, при цьому важкий ступінь встановлено у 9,3 %, легкий – у 7,1 %. Легенева гіпертензія виявлена у 32 % жінок. Хронічне легеневе серце верифіковано у 29 % хворих.

Ретроспективний аналіз анамнестичних даних свідчив про часті загострення, наяв-

Таблиця 2. Показники функціональних та інструментальних методів дослідження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від фенотипу

Показник	Хворі		
	на бронхітичний тип ХОЗЛ з ожирінням (n=19)	на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння (n=29)	на емфізематозний тип ХОЗЛ (n=34)
ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення	43,16±2,68*	44,14±2,47*	46,63±2,37*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, % від належного значення	64,45±1,84	62,55±1,80	57,70±1,73
ФЖЄЛ, % від належного значення	52,90±3,09*	55,73±3,12*	49,42±6,13*
Дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою, м	258,23±16,34	272,47±36	242,95±17,48
Рентгенографія ОГК, %			
пневмосклероз і пневмофіброз	86,34±3,47	82,37±3,36	21,48±3,02
емфізема	12,22±2,68	10,32±2,23	98,83±2,31
ознаки хронічного бронхіту	56,02±3,12	51,98±3,07	32,08±3,15

Примітка. \* Вірогідність між групами,  $p < 0,05$ .

ність резистентності до використовуваної терапії. Загострення спостерігалися три (48,1 %), чотири (21,8 %) і більше чотирьох разів на рік (17,4 %). Тривалість захворювання у жінок складала (9,3±5,0) років при середньому стажі паління (25,9±8,5) пачко/років.

Більшість жінок мали надмірну масу тіла (57,14 %) та різні ступені ожиріння. Крім того, у 25,5 % жінок виявлено дисфункцію респіраторних м'язів, визначену за симптомом участі допоміжних м'язів в акті дихання, що обумовлено анатомо-фізіологічними властивостями, а саме у жінок дихальні рухи здійснюються переважно за рахунок роботи міжреберних і грудних м'язів, функціональний резерв яких первісно менше.

За допомогою спірографії верифіковані дихальні порушення змішаного типу у 42,86 % хворих на ХОЗЛ жінок, а також виявлені значущі порушення бронхіальної прохідності на рівні бронхів усіх калібрів.

#### Висновки

1. Виходячи з клінічних проявів, даних інструментального обстеження й показників функції зовнішнього дихання у обстежених

хворих на ХОЗЛ виділені наступні фенотипи: бронхітичний, емфізематозний, ХОЗЛ у жінок при наявності ожиріння.

2. Хворим з бронхітичним фенотипом ХОЗЛ притаманні кашель с мокротинням протягом трьох місяців не менш двох років, високий ІМТ, на рентгенограмі ознаки хронічного бронхіту, пневмосклерозу та пневмофіброзу, при бронхоскопії виявлено потовщення стінок бронхів. Найбільша кількість хворих з легеневою гіпертензією спостерігається при бронхітичному типі ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням.

3. Хворим з емфізематозним фенотипом ХОЗЛ притаманна задишка, виражена емфізема, низька маса тіла, прогресуюча легенева недостатність.

4. У жінок, хворих на ХОЗЛ, при наявності ожиріння спостерігаються часті загострення, коморбідність, верифіковані дихальні порушення змішаного типу.

5. На основі даних клініки, інструментального дослідження і визначення функції зовнішнього дихання можливе виділення фенотипів ХОЗЛ і використання індивідуального підходу до вибору терапії.

#### Література

1. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких – новый подход к терапии заболевания / С.Н. Авдеев // Тер. архів. – 2011. – Т. 83, № 3. – С. 66–74.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. – Москва: БИНОМ, 2000. – 512 с.
3. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Updated January 2015. <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>
4. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. <http://www.biomed-central.com/content/pdf/1471-2466-13-35.pdf>
5. COPD phenotypes: the future of COPD / М.К. Han, А. Agusti, Р.Н. Calverley et al. // Am. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 152–164.
6. Burnes P. Chronic obstructive pulmonary disease a growing but neglected global epidemic / P. Burnes // Plos. Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 112.
7. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in COPD / В. R. Celli, С. G. Cote, J. M. Marin et al. // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (10). – P. 1005–1012.
8. Антипина А.И. Особенности клинико-лабораторных проявлений ХОБЛ у больных с ожирением различной степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Антипина. – Тюмень, 2011. – 16 с.
9. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in COPD / М. Nishimura, Н. Makita, К. Nagai et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185, № 1. – P. 44–52
10. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathologic study of patients in London and Chicago / В. Burrows, С. M. Fletcher, В. E. Hear et al. // Lancet. – 1966. – Vol. 1, № 7442. – P. 830–835.
11. «Obesity paradox» in COPD / А. Blum, С. Simsolo, R. Sirchan et al. // Med. Assoc. J. – 2011. – Vol. 13. – P. 172–175.

12. The chronic bronchitic phenotype of COPD an analysis of the COPD Gene study / V. Kim, M.K. Han, C.B. Vance et al. // Chest. – 2011. –Vol. 140, № 3. – P. 626–663.
13. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype / G.H. Lee, G.K. Lee, E.K. Kim et al. // Respir. Med. – 2010. –Vol. 104, № 4. – P. 542–549.
14. Наказ МОЗ України від 27.06.13 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [електронний ресурс] // <http://www.muoz.cv.ua/2013/09/10/nakaz-moz-ukrayini-vid-27062013-555-pro-zatverdzhennya-ta-vprovadzhennya-mediko-tehnologchnih-dokumentv-z-standartizacyi-medichnoyi-dopomogi-pri-hronchnomu-obstruktivnomu-zahvoryuvann-legen.html>

***T.S. Ospanova, O.C. Bilchenko, E.A. Bolokadze, E.H. Pionova, N.S. Tryfonova***  
**НЕКОТОРЫЕ ФЕНОТИПЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЮ ЛЕГКИХ**

Выявлены отдельные фенотипы у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от клинических, анамнестических, инструментальных данных при наличии ожирения (бронхитический, эмфизематозный, ХОЗЛ у женщин при наличии ожирения).

**Ключевые слова:** фенотип, хроническое обструктивное заболевание легких, эмфизема, ожирение, легочная недостаточность.

***T.S. Ospanova, O.C. Bilchenko, E.A. Bolokadze, O.M. Pionova, N.S. Tryfonova***  
**SOME PHENOTYPE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

There are some phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease based on clinical, anamnestic, tool data in the presence of obesity (bronhitic, emphysematous, COPD in women in the presence of obesity types).

**Key words:** phenotype, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, obesity, respiratory insufficiency.

*Поступила 28.10.15.*