

*Г.Г. Прозорова¹, В.Т. Бурлачук¹, Л.В. Трибунцева¹,
С.А. Кожевникова¹, М.Ю. Юрьева¹, О.В. Фатеева²*

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ НА ОСНОВЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПОДХОДА

¹ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

каф. терапевтических дисциплин ИДПО,

² ГУЗ "Липецкая ГБ СМП №1"

Резюме. Изучены вопросы клинических, лабораторных, функциональных особенностей пациентов с фенотипом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с частыми обострениями, разработаны персонифицированные алгоритмы диспансерного наблюдения больных с использованием ретроспективного опросника по выявлению обострений ХОБЛ, предложенного экспертным Советом Российского Респираторного общества для врачей первичного контакта. Показано, что уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-8, туморнекротический фактор- α), остро фазовых белков (С-реактивный протеин, фибриноген), относящиеся к биомаркерам ХОБЛ, коррелирует с частотой обострения заболевания. Оценена эффективность использования клинических опросников для ретроспективного выявления обострений у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, биомаркеры, диспансерное наблюдение.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к группе основных хронических неинфекционных заболеваний, определяющих продолжительность жизни и смертность населения развиты и развивающихся стран мира, к которым относится Российская Федерация [7,9]. Исследованиями последних лет показано, что определяющую роль в прогрессирующем течении заболевания играют обострения в предшествующий год, сохраняющиеся симптомы, выраженность дыхательной недостаточности, сопутствующие заболевания, поэтому экспертами Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких была предложена комплексная оценка пациента не только врачом специалистом-пульмонологом, но и врачом общей практики и терапевтом [9]. Хотя респираторные жалобы у пациентов на приеме врача общей практики (ВОП) самые частые, но клинические симптомы ХОБЛ весьма субъективны и неспецифичны, что представляет определенную проблему для врача первичного звена для раннего выявления и эффективного лечения обострений заболевания, в руках ВОП до последнего времени не было эффективных инструментов для ретроспективной оценки обострений у больных ХОБЛ [1,10]. Согласно данным российского исследования SUPPORT 51,0% пациентов, пришедших на прием к врачу, представляют фенотип с частыми обострениями ХОБЛ [6]. Именно врачом первичного звена осуществляется диспансерное наблюдение пациентов ХОБЛ [5], поэтому крайне важно вооружить врача первичного контакта простыми, понятными инструментами, обеспечивающими персонифицированный подход при диспансерном наблюдении больных ХОБЛ, позволяющими своевременно выявлять обострения с целью модификации базисной

терапии пациентов ХОБЛ для предотвращения преждевременной смертности, достоверно связанной с прогрессированием заболевания [3,8-9].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических, лабораторных особенностей больных ХОБЛ с частыми обострениями для разработки индивидуальных программ диспансерного наблюдения пациентов ВОП.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 89 больных ХОБЛ, находящихся под диспансерным наблюдением в поликлинике Липецкой городской больницы скорой медицинской помощи №1. Диагноз ХОБЛ выставлен на основании критериев Федеральных клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2016 г., текущие симптомы оценивались при помощи САТ-теста, анализ обострений за предшествующий год проводился при помощи опросника, рекомендованного экспертами Российского Респираторного общества и состоящего 7 вопросов о наличии госпитализаций за последние 12 месяцев, в том числе связанных с ХОБЛ, амбулаторными курсами лечения антибиотиками в связи с усилением кашля, эпизодами затяжной простуды, амбулаторными курсами приема оральных глюкокортикостероидов (ГКС), амбулаторными курсами небулайзерной терапии ингаляционными ГКС и/или бронхолитиками или случаями увеличения ингаляций короткодействующими бронхолитиками 2 дня подряд или более. Распределение по группам проводилось в соответствии с рекомендациями GOLD 2017. Всем больным проведено исследование лабораторных показателей: фибриногена (ФГ), С-реактивного протеина (СРП), интерлейкина 8 (IL-8), туморнекротического фактора- α (TNF- α), исследовались эозинофилы периферической крови.

Полученные результаты и их обсуждение.

Средний возраст больных 61,1 лет (медиана 41-78), мужчин – 77,1%, женщин – 22,9%. Курение с высокой интенсивностью (индекс курящего человека более 30 пачек-лет) отмечено у 63,2% мужчин и 55,1% женщин. По степени тяжести: ХОБЛ I – 2 пациента (2,3%), ХОБЛ II – 29 человек (32,5%), ХОБЛ III – 32 (35,95%), ХОБЛ IV – 26 (29,2%) человек. Перед началом исследования по критериям ABCD в соответствии с GOLD 2011 больные были распределены следующим образом: в группе А – 14,3%, в группе В – 39,3%, в группе С – 15,3%, в группе D – 31,1% пациентов. Лабораторные показатели больных представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Лабораторные показатели пациентов ХОБЛ

Показатели	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
TNF- α , пг\мл	123,9 \pm 8,9	134,4 \pm 7,91	140,1 \pm 56,91,2	145,2 \pm 6,91,2,3
IL-8, пг\мл	145,9 \pm 12,9	151,2 \pm 49,31	154,4 \pm 56,91,2	156,3 \pm 12,31,2,3
Фибриноген, г/л	2,3 \pm 0,4	5,2 \pm 0,91	4,1 \pm 0,61	6,1 \pm 0,71,2,3
СРП, мг/л	1,1 \pm 0,19	8,16 \pm 0,361	9,3 \pm 0,2311,2	16,36 \pm 1,341,2,3
Эозинофилы абсолютное число/%	114,4 \pm 7,9/ 2,1 \pm 0,1%	237,2 \pm 6,9/ 2,1 \pm 0,2%	121,1 \pm 6,9/ 2,2 \pm 0,1%	298,1 \pm 6,1/ 2,2 \pm 0,7%

Примечание. Здесь и в последующих таблицах $p_1 < 0,05$ – достоверность различия в сравнении с группой А, $p_2 < 0,05$ – достоверность различия в сравнении с группой В, $p_3 < 0,05$ – достоверность различия в сравнении с группой С

Противовоспалительные цитокины (IL-8, TNF-α) и СРП являются хорошо изученными маркерами системного воспаления у больных ХОБЛ, достаточно чувствительными, но низко специфичными [2,4]. В данном исследовании эти показатели достоверно отличались во всех группах ABCD. При этом отмечено достоверное увеличение этих показателей при утяжелении течения заболевания. СРП, IL-8 повышаются при обострении ХОБЛ, однако ни у одного пациента не было превышения уровня СРП, характерного для инфекционного обострения (100мг/л), что свидетельствовало о стабильном течении заболевания [2,4].

Фибриноген – это белок острой фазы, однако именно он относится к биомаркерам, воспроизводимым при стабильном течении заболевания, не служащим предиктором ухудшения функции легких [2]. При этом в настоящем исследовании достоверно показано повышение уровня данного показателя при увеличении степени бронхиальной обструкции.

Эозинофилия крови свыше 3,0% или 300 клеток выявлена у 17 пациентов (19,1%), из них в группе В – у 8больных ХОБЛ (27,5%), в группе D – у 9 (34,61%), группе А и С таких больных не было. Все больные с эозинофилией были обследованы по критериям выявления бронхиальной астмы согласно Федеральным рекомендациям «Бронхиальная астма» 2016 года для исключения сочетанной патологии.

Таблица 2

Клинические симптомы больных ХОБЛ

Показатели	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
САТ-тест, баллы	6,9±0,01	13,4±0,21	8,1±0,122	28,2±1,31,2,3
Количество обострений, раз в год	0,3±0,04	1,2±0,11	1,6±0,61	1,9±0,71,2,3

Частые обострения больше встречались в группе D (46,15%), тогда как в группе С их было только 6,2%. Бронхитический фенотип с отхождением мокроты чаще всего встречался в группе В (67,4%), в группе D (38,5%). Эмфизематозный тип преобладал в группе С (64,1%). Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями определялся у 14 больных (15,7%).

Всем пациентам были предложены для заполнения опросники для ретроспективной оценки обострений [1]. После анализа данных опросников было выяснено, что фенотип ХОБЛ с частыми обострениями имеют 32 пациента (35,9%). 18 вновь выявленным пациентам с частыми обострениями были дополнительно проанализированы все исследуемые показатели. Было выявлено: из группы В 5 человек имели частые обострения, из группы С – 7, из группы D – 6 человек. У всех этих пациентов отмечались достоверно большие значения САТ-теста по сравнению с другими пациентами из каждой группы, к которой пациенты были отнесены раньше. Количество обострений в группах составило: в группе А – 0,4±0,01; в группе В – 1,6±0,2; в группе С – 1,8±0,02; в группе D – 2,1±0,4. Достоверными оказались различия по количеству обострений в группах В и D.

Кроме того, были проанализированы лабораторные показатели в группе вновь выявленных больных с фенотипом частые обострения: у пациентов достоверно выше оказались уровни СРП, фибриногена, IL-8 по сравнению с пациентами тех групп, к

которым они отнесились до анкетирования. Эозинофилия была выявлена только у 1 пациента, достоверных различий в группе по данному показателю не было выявлено.

При проведении корреляционного анализа обнаружена сильная корреляционная связь между уровнем фибриногена, СРП, IL-8, эозинофилии и количеством обострений, что соответствует литературным данным [2]. Выявленная корреляционная зависимость может быть использована для оценки риска будущих обострений в реальной клинической практике. Корреляционная связь между количеством обострений и уровнем TNF- α оказалась незначительной.

Всем пациентам были разработаны индивидуальные программы ДН в соответствии с фенотипическими признаками, а не степенью тяжести ХОБЛ, кроме того, больные получили памятки по раннему выявлению обострений в домашних условиях, пациентам и их родным проведено углубленное профилактическое консультирование с целью обучения ранним признакам обострения и алгоритму действия при их появлении.

Выводы. У пациентов ХОБЛ достоверно повышался уровень провоспалительных цитокинов ((интерлейкин-8, туморнекротический фактор- α), острофазовых белков (С-реактивный протеин, фибриноген) при утяжелении течения заболевания.

Повышенный уровень эозинофилов чаще выявлялся в группах больных ХОБЛ, отнесенных по классификации GOLD к категории В и D.

Уровень фибриногена, С-реактивного протеина, интерлейкина-8, эозинофилии в значительной степени коррелирует с количеством обострений ХОБЛ у пациентов, что может служить прогностическим критерием при оценке риска будущих обострений в реальной клинической практике.

Использование опросников и памяток для пациентов с ХОБЛ является эффективным инструментом определения фенотипа заболевания и дает возможность подбора эффективной патогенетической терапии.

Литература.

- 1 Актуальность применения опросников для врачей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений (заключение совета экспертов Приволжского, центрального и южного федеральных округов России) / С.И. Овчаренко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 5. – С. 79-89.
- 2 Анаев Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких / Э.Х. Анаев // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С.26-32.
- 3 Диспансерное наблюдение хронической обструктивной болезни легких: индивидуальный подход / Г.Г. Прозорова [и др.] // 6 Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. – Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2016. – 15 (октябрь). – С. 120-121.
- 4 Системный подход к оценке особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных остеопорозом / Г.Г. Прозорова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9. № 2. – С. 321-326.
- 5 Федеральные рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». – 2016.
- 6 Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению / В.В. Архипов [и др.] // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С.20-25.
- 7 Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M. Howcroft [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – N 12. – CD005074. – DOI: 10.1002/14651858.CD005074.pub4.

8 Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey / N. Barnes [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2013. – Vol. 13. – P.54.

9 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). – Updated, 2017. – 123 p. – URL: [http:// goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf)

10 Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns / A. Agusti [et al.] // J. COPD F. – 2014. – Vol. 1(2). – P.166-184.

Abstract

**G.G. Prozorova, V.T. Burlachuk, L.V. Tribuntceva, S.A. Kozhevnikova, M.Yu. Yur'eva, O.V. Fateeva
IMPROVEMENT OF DISPENSARY OBSERVATION OF PATIENTS WITH COPD BASED ON
THE PATIENT-SPECIFIC PHENOTYPE APPROACH**

Voronezh State Medical University

Lipetsk city emergency hospital

Questions of clinical, laboratory, functional features of patients with a phenotype of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with frequent exacerbations are studied; the patient-specific algorithms of dispensary observation for patients with use of the retrospective questionnaire by on identification of COPD exacerbations are developed. It is shown that the level of pro-inflammatory cytokine (interleukin-8, TNF- α), C-reactive protein, fibrinogen is correlated with disease exacerbation frequency. The efficiency of clinical questionnaires use for retrospective identification of COPD exacerbations is estimated.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, biomarkers, dispensary observation

References.

1 The relevance of questionnaires application for doctors and patients with chronic obstructive pulmonary disease for the purpose of early exacerbations identification / S.I. Ovcharenko [et al.] // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. – 2017. – Vol. 10, N 5. – P. 79-89.

2 Anaev Eh.H. Biological markers at chronic obstructive pulmonary diseases / Eh.H. Anaev // Prakticheskaya pulmonologiya. – 2018. – N 1. – P. 26-32.

3 Dispensary observation of chronic obstructive pulmonary diseases: individual approach / G.G. Prozorova [et al.] // 6 Nauchno-obrazovatel'naya konferenciya kardiologov I terapevtov kavkaza specialnyj vypusk zhurnala kardiovaskulyarnaya terapiya iprofilaktika. – 2016. – 15. – P. 120-121.

4 System approach to assessment of chronic obstructive pulmonary disease clinical course in patients with osteoporosis / G.G. Prozorova [et al.] // Sistemnyj analiz I upravlenie v biomedicinskih sistemah. – 2010. – Vol. 9. N 2. – P. 321-326.

5 Federal recommendations «Chronic obstructive pulmonary disease». – 2016.

6 Frequency of chronic obstructive pulmonary diseases phenotypes in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment / V.V. Arhipov [et al.] // Prakticheskaya pulmonologiya. – 2016. – N 3. – P.20-25.

7 Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M. Howcroft [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2016. – N 12. – CD005074. – DOI: 10.1002/14651858.CD005074.pub4.

8 Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey / N. Barnes [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2013. – Vol. 13. – P.54.

9 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). – Updated, 2017. – 123 p. – URL: [http:// goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf)

10 Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns / A. Agusti [et al.] // J. COPD F. – 2014. – Vol. 1(2). – P.166-184.

Сведения об авторах: Прозорова Галина Гаральдовна – д.м.н., профессор кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Бурлачук Виктор Тимофеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Трибунцева Людмила Васильевна – к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Кожевникова Светлана Алексеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Юрьева Маргарита Юрьевна – ассистент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Фатеева Оксана Валерьевна – аспирант кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail ovpidpo@yandex.ru.