

Л.В. Куколь, МФ-СПбГУ Клиника «МЕДЕМ», 2017

ФЕНОТИПЫ ХОБЛ: диагностика и рациональная терапия. Синдром перекреста Астма-ХОБЛ

профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета СПбГУ, доктор медицинских наук,
ведущий пульмонолог клиники «МЕДЕМ»
Лидия Владимировна Куколь

ХОБЛ: определение (GOLD, 2011- 2016 г.г.)



ХОБЛ — заболевание, характеризующееся неполностью обратимым ограничением воздушного потока (бронхиальной обструкцией), которое, как правило, неуклонно прогрессирует и вызвано воспалительной реакцией легочной ткани на воздействие патогенных частиц или газов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), GOLD 2017 г.



GOLD – «ХОБЛ можно предотвратить и лечить».

ХОБЛ характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которые связаны с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов.

История терминологии (1)

- В 20 веке в Западной Европе чаще пользовались термином **«бронхит»**, которого придерживались, в первую очередь, английские врачи.
- В США предпочтение отдавалось термину **«эмфизема»**.
- В странах Восточной Европы и в СССР доминировал термин **«хроническая пневмония»** (Минск, 1964).
- Хронический обструктивный бронхит
- ХОБЛ (ХОБ, ЭЛ, БА)

История терминологии (2)

Первое разделение больных ХБ на субтипы принадлежит

А. Dornhorst, который описал два типа больных с ДН:

а) больные с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела (**«розовые пыхтельщики»**);

б) больные с хроническим бронхитом, с цианозом, отёками и признаками правожелудочковой сердечной недостаточности (**«синие отёчники»**).

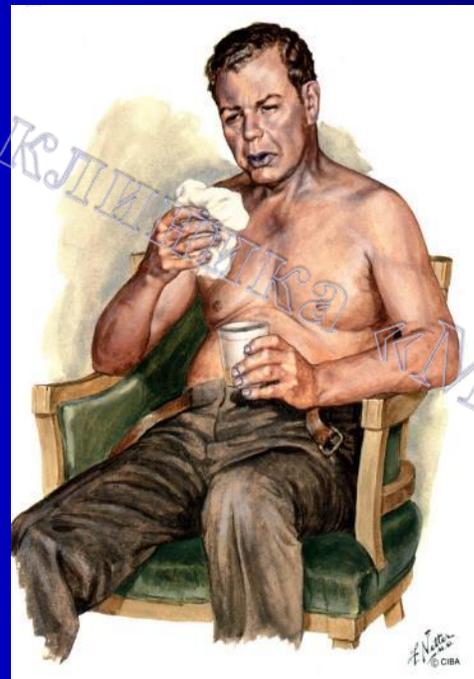
В. Burrows et al., 1966 г.: фенотипы хронической обструкции ДП. Отличие по клинической, функциональной, рентгенологической и морфологической картине

Эмфизематозный (тип А)
(«розовые пыхтельщики»)



- эмфизема
- одышка
- отсутствие цианоза
- дефицит веса

Бронхитический (тип В)
(«синие отёчники»)

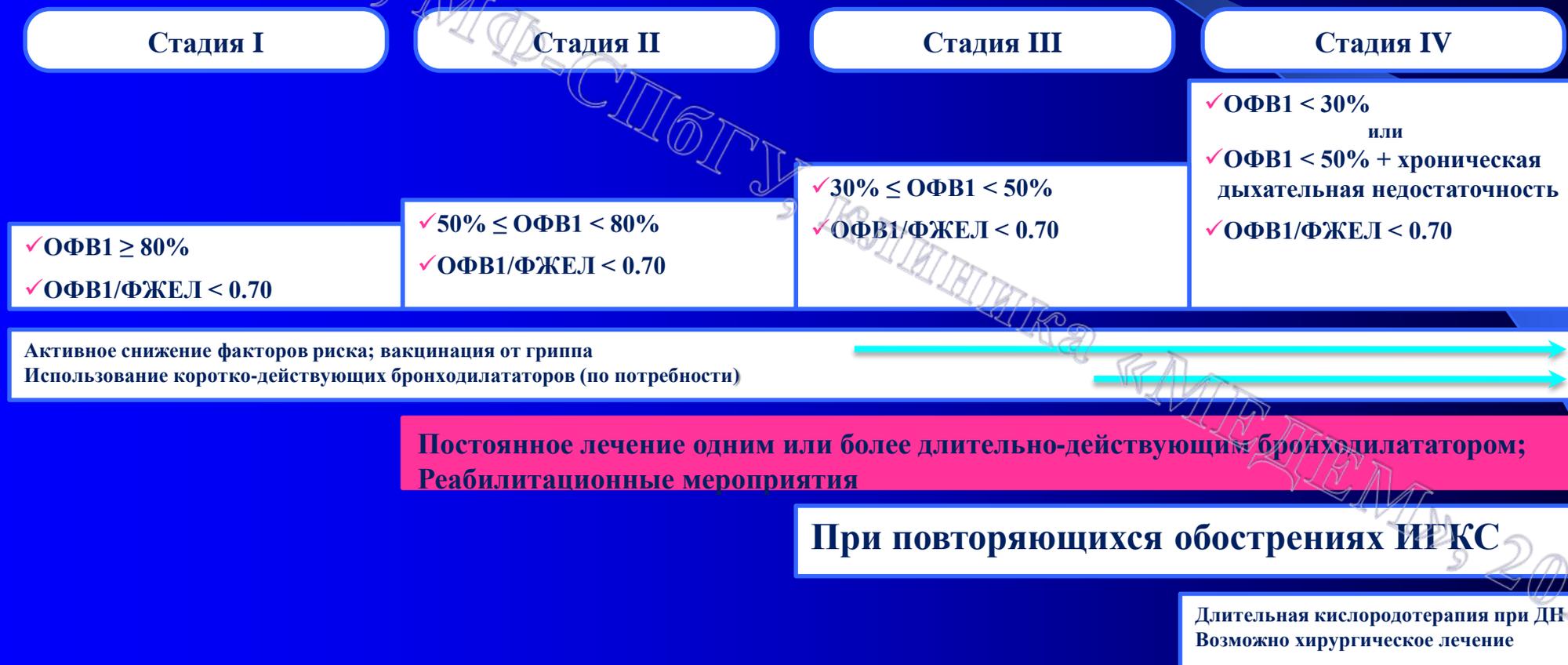


- преобладание кашля
- цианоз
- отёки
- признаки недостаточности правого желудочка
- плотное телосложение

- Л.В. Куколь, МФ-СНОГУ Клиника «МедЦентр», 2017
- GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), 2001-2010гг.: определение и классификация тяжести ХОБЛ основаны на **маркере бронхиальной обструкции — ОФВ₁**. («спирометрическая классификация»)
 - Но, как в ранних, так и в современных исследованиях было показано, что ОФВ₁ никак не отражает **гетерогенности ХОБЛ** (Burrows et al., 1966; Celli et al., 2004).

Медикаментозная терапия ХОБЛ GOLD до 2011 г.

- Короткодействующие бронходилататоры — терапия по требованию с I стадии ХОБЛ
- Длительнодействующие бронходилататоры — базовая терапия ХОБЛ со II стадии ХОБЛ



Общее определение

- Фенотип (от греческого *phaino* — являю, обнаруживаю) — совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития.
- Фенотип складывается в результате взаимодействия наследственных свойств организма — генотипа и условий среды обитания

генотип + внешняя среда + случайные изменения → фенотип

Clinical Commentary

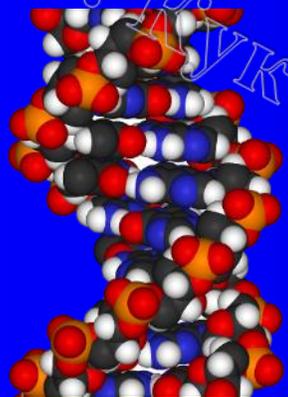
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes

The Future of COPD

MeiLan K. Han¹, Alvar Agusti³, Peter M. Calverley⁴, Bartolome R. Celli⁵, Gerard Criner⁶, Jeffrey L. Curtis^{1,7}, Leonardo M. Fabbri⁸, Jonathan G. Goldin⁹, Paul W. Jones¹⁰, William MacNee¹¹, Barry J. Make¹², Klaus F. Rabe¹³, Stephen I. Rennard¹⁴, Frank C. Sciurba¹⁵, Edwin K. Silverman^{5,16}, Jørgen Vestbo¹⁷, George R. Washko⁵, Emiel F. M. Wouters¹⁸, and Fernando J. Martinez²

Фенотип ХОБЛ — характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами ХОБЛ, связанные с **клинически значимыми исходами** (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть).

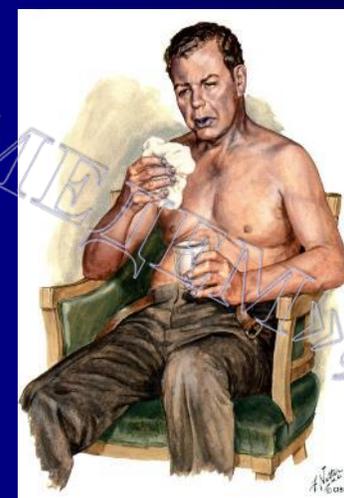
ХОБЛ – мультифакторное заболевание



Фенотип



Совокупность признаков и свойств организма



2017

Фенотип ХОБЛ:

Критерии для формирования фенотипов:

обострения,
ответ на терапию,
скорость прогрессирования заболевания,
смерть

- индивидуумы, включенные в один фенотип и демонстрирующие сходные клинические исходы, должны также демонстрировать и сходный **профиль терапевтического ответа** вследствие сходных биологических или патофизиологических механизмов
- фенотипы ХОБЛ отражают определенные особенности пациентов, которые могут быть важными с точки зрения **диагностики, лечения и прогноза заболевания**
- фенотипы ХОБЛ должны **обладать реальной предсказательной ценностью**

Что дает фенотипирование практическому врачу?

- Возможность идентифицировать пациентов с определенными клиническими и прогностическими характеристиками
- Выбор оптимальной тактики терапии

Фенотипы ХОБЛ

**ХОБЛ
с обострениями
более 1 раза в год**

**ХОБЛ
с выраженной
эмфиземой**

**ХОБЛ
без эмфиземы**

**ХОБЛ
с гиперсекрецией
мокроты**

**Быстро
прогрессирующая
ХОБЛ**

**ХОБЛ
у некурящих
пациентов**

**ХОБЛ
с
сопутствующими
заболеваниями**

**ХОБЛ
с бронхиальной
гиперреак-
тивностью**

Фенотипы ХОБЛ по данным ВРКТ

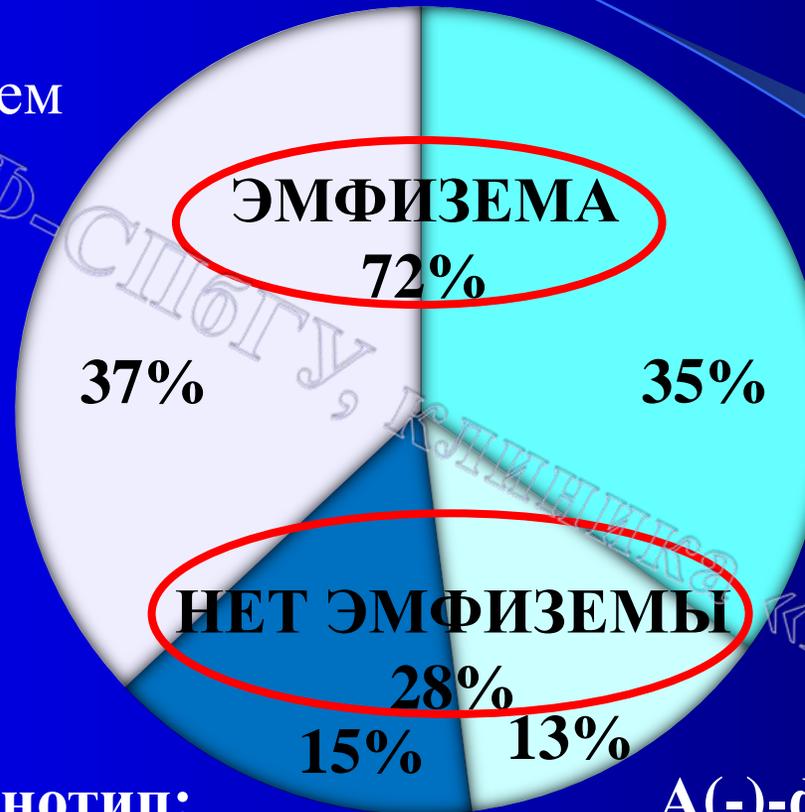
М-фенотип:

эмфизема с утолщением
стенки бронхов

Е-фенотип:

эмфизема без утолщения
стенки бронхов

n=85



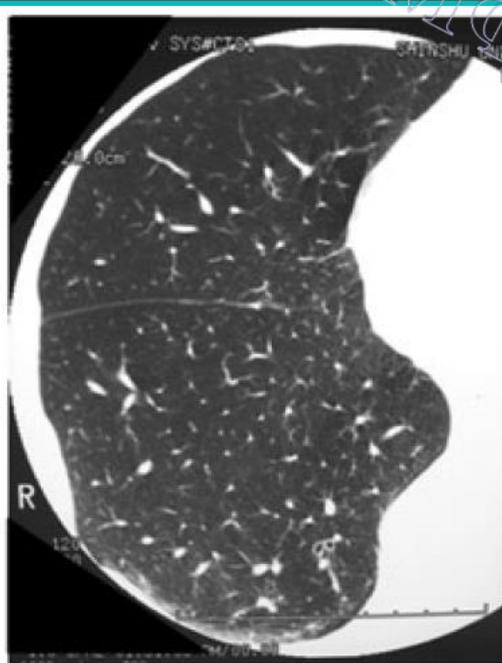
А(+)-фенотип:
есть утолщение
стенки бронхов

А(-)-фенотип:
нет утолщения
стенки бронхов

Картина ВРКТ легких при ХОБЛ гетерогенна

Фенотип А
(нет эмфиземы)

Менее выраженная одышка



ОФВ1= 47.5%

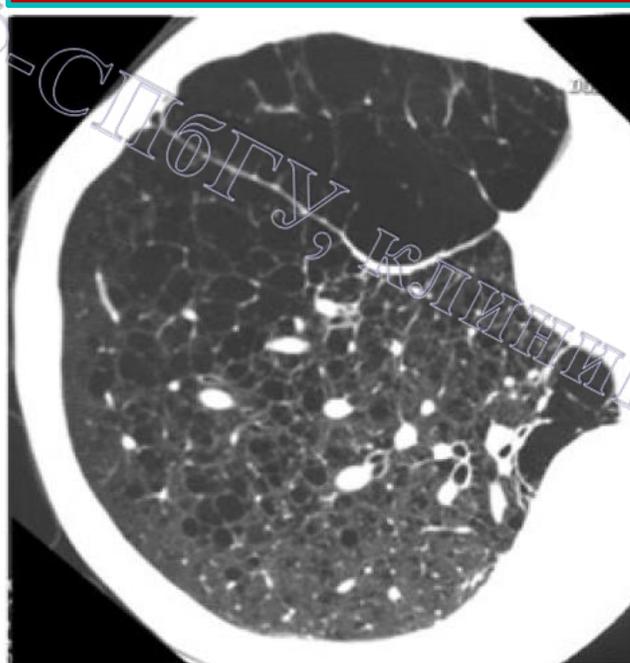
DLco= 78.2%

Обостр/год= 0.70

Фенотип Е

(выраженная эмфизема без
утолщения бронхиальной стенки)

Более выраженная одышка



ОФВ1= 46.4%

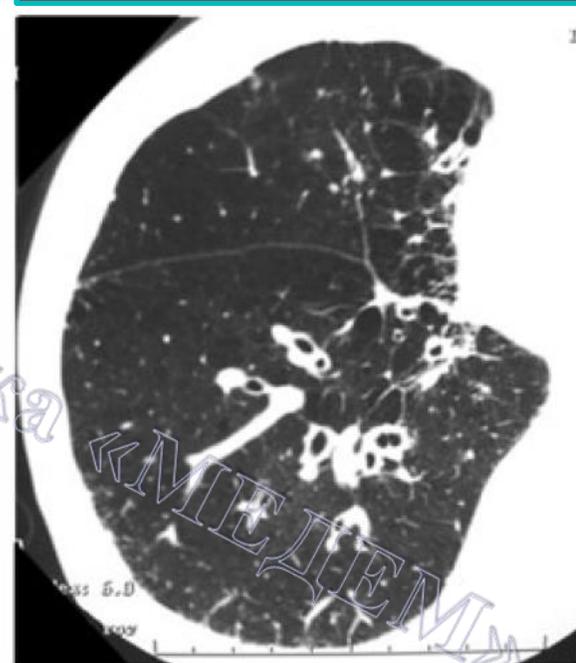
DLco= 49.3%

Обостр/год= 0.59

Фенотип М

(выраженная эмфизема + утолщение
бронхиальной стенки)

Более выраженная одышка +
частые обострения

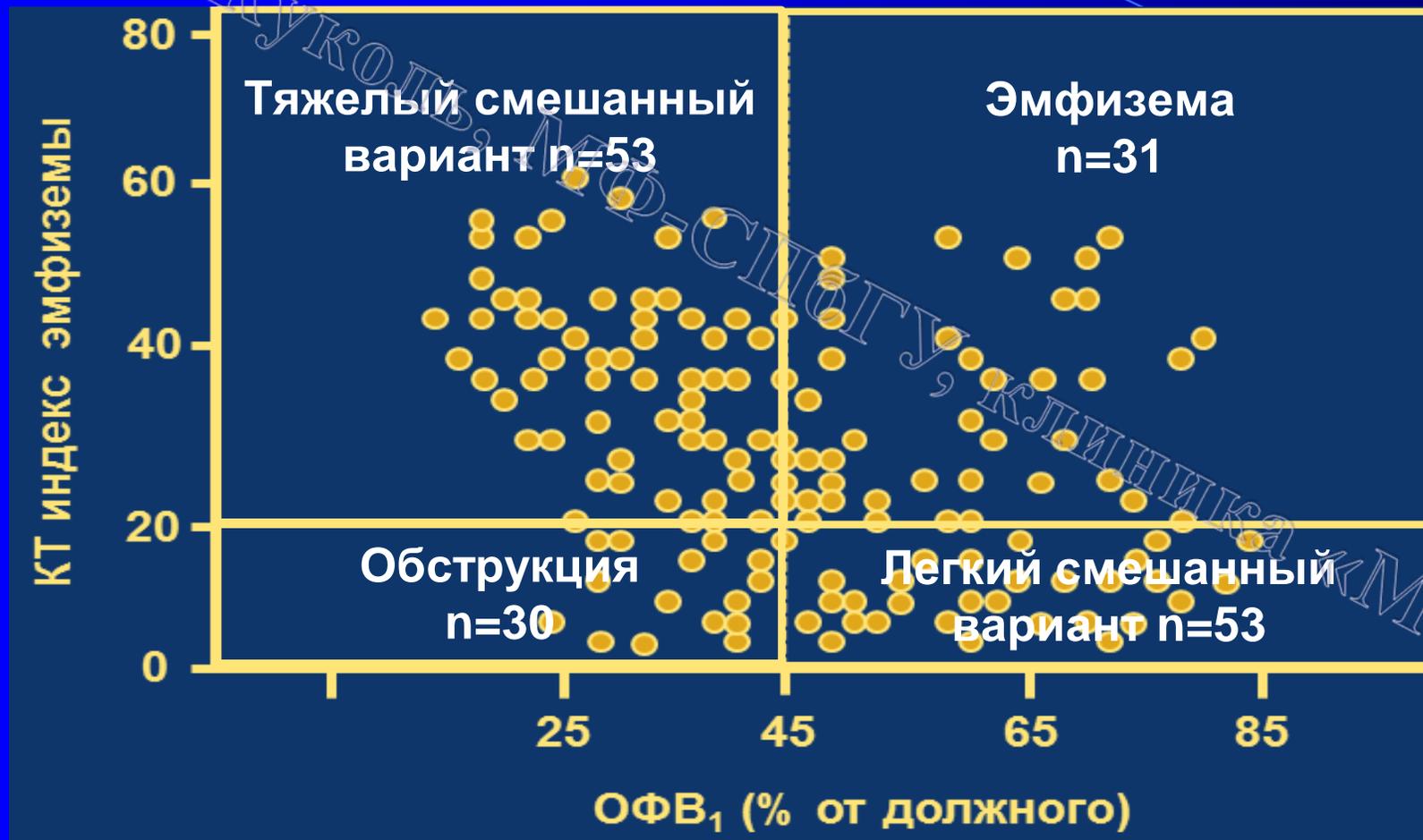


ОФВ1= 42.0%

DLco= 61.4%

Обостр/год= 1.36

Фенотипирование больных ХОБЛ с учетом данных КТ и спирометрии



Больные с различными фенотипами ХОБЛ по-разному отвечают на терапию:

Все больные 4 групп в течение 3-х месяцев получали комбинированную терапию ИГКС/ДДБА

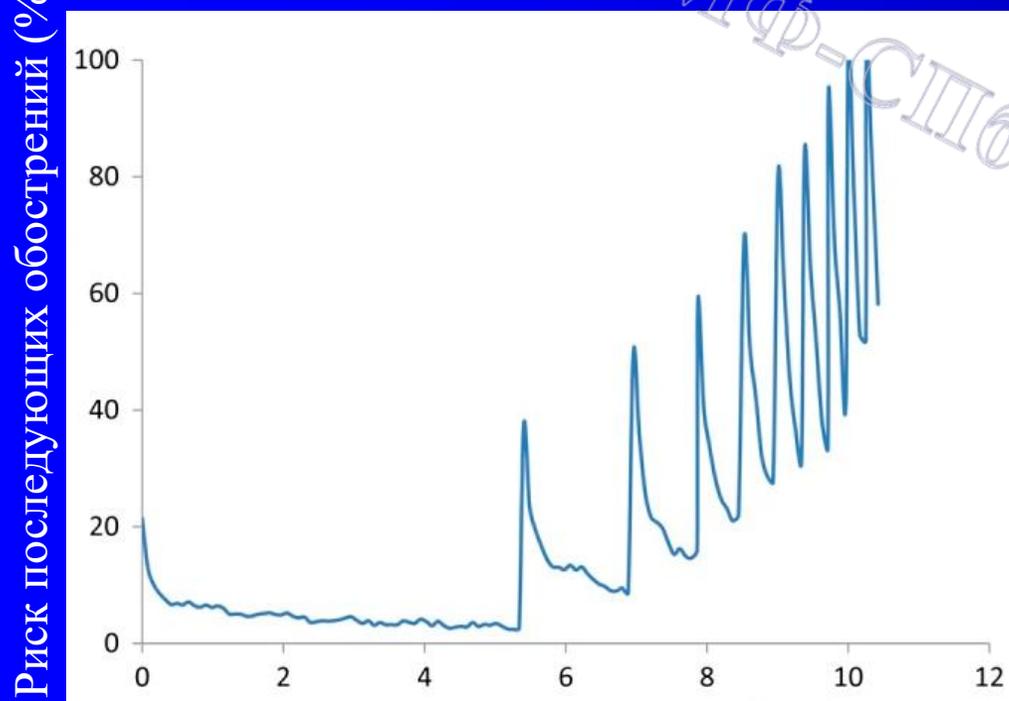
Результаты исследования:

1. Терапия была наиболее эффективной у больных с преимущественно обструктивным вариантом ХОБЛ — у них наблюдался наибольший прирост $ОФВ_1$ и более выраженное уменьшение диспноэ.
2. Терапия также оказалась эффективной (значительное повышение $ОФВ_1$) у больных с двумя смешанными вариантами ХОБЛ
3. Не получено каких-либо функциональных или клинических изменений у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом.

Вывод: комбинированная терапия ИГКС/ДДБА малоэффективна у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом ХОБЛ.

Оценка ХОБЛ: частые обострения ХОБЛ значительно ухудшают прогноз заболевания

Когорта пациентов с ХОБЛ (Канада) $n=73106$
(длительность наблюдения, 17 лет)



Время после первого тяжелого обострения (годы)

ORIGINAL ARTICLE

Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality

Samy Suissa,^{1,2} Sophie Dell'Aniello,¹ Pierre Ernst^{1,3}

Риск летального исхода возрастал по мере увеличения числа перенесенных обострений: после второго тяжелого обострения ХОБЛ летальность была в 1,9 раза выше, чем после первого обострения, а после десятого обострения — в 4,5 раза выше.

Обострение

Согласно руководству GOLD (2016), обострение ХОБЛ – это «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии».

Классификация обострений ХОБЛ

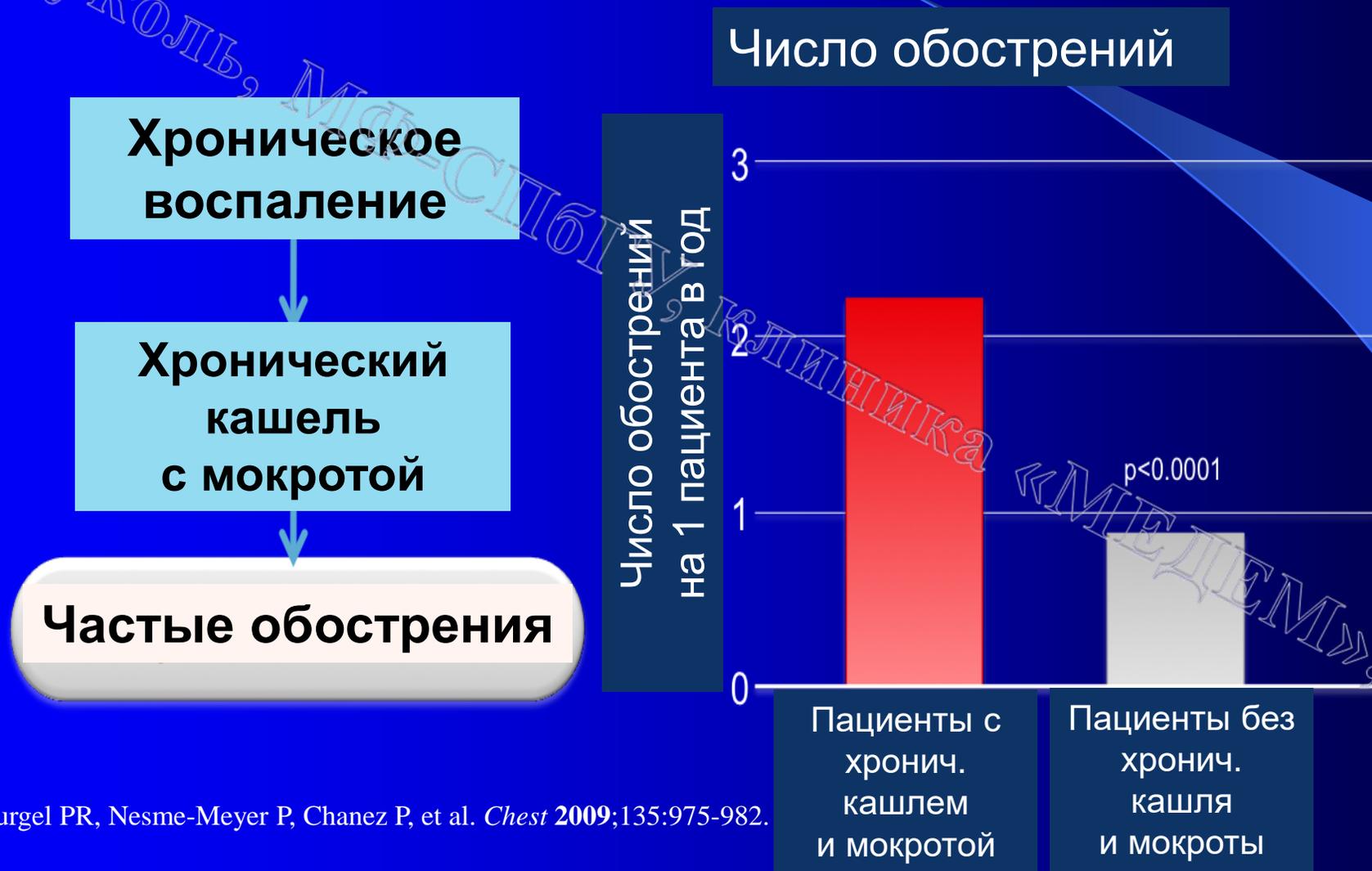
Обострения, исходя из ухудшения симптоматики

Обострение, исходя из роста расходов ресурсов здравоохранения (используется для клинических исследований)

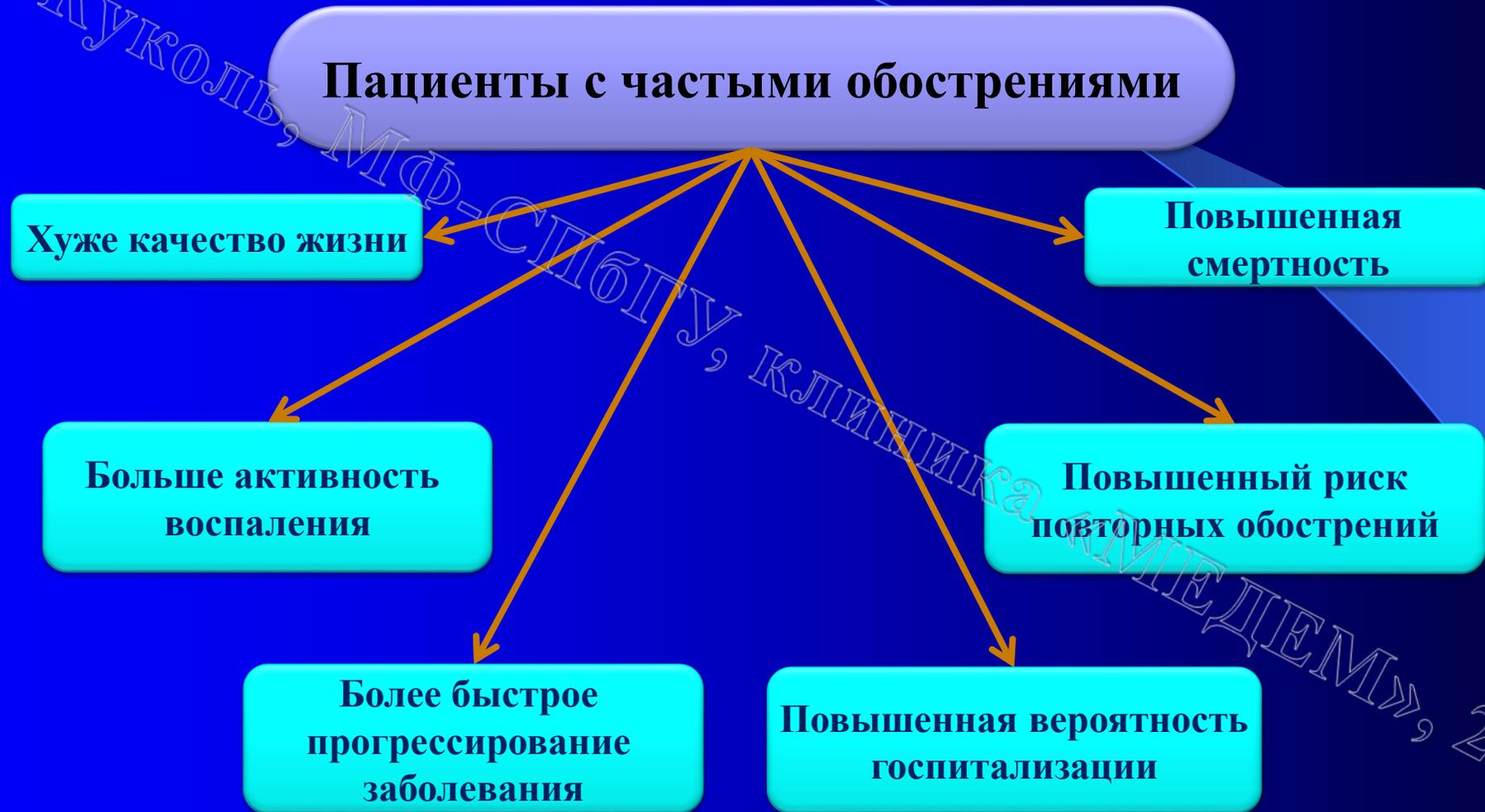
Категория	Признаки
Респираторные	Нарастание одышки Нарастание объема и гнойный характер мокроты Нарастание кашля Поверхностное/быстрое дыхание
Системные	Повышение температуры тела Увеличение пульса /ЧСС Нарушение психического статуса

Легкое	Требуется усиление симптоматической терапии
Умеренное	Требуется назначение антибиотиков и/или стероидов
Тяжелое	Требуется госпитализация

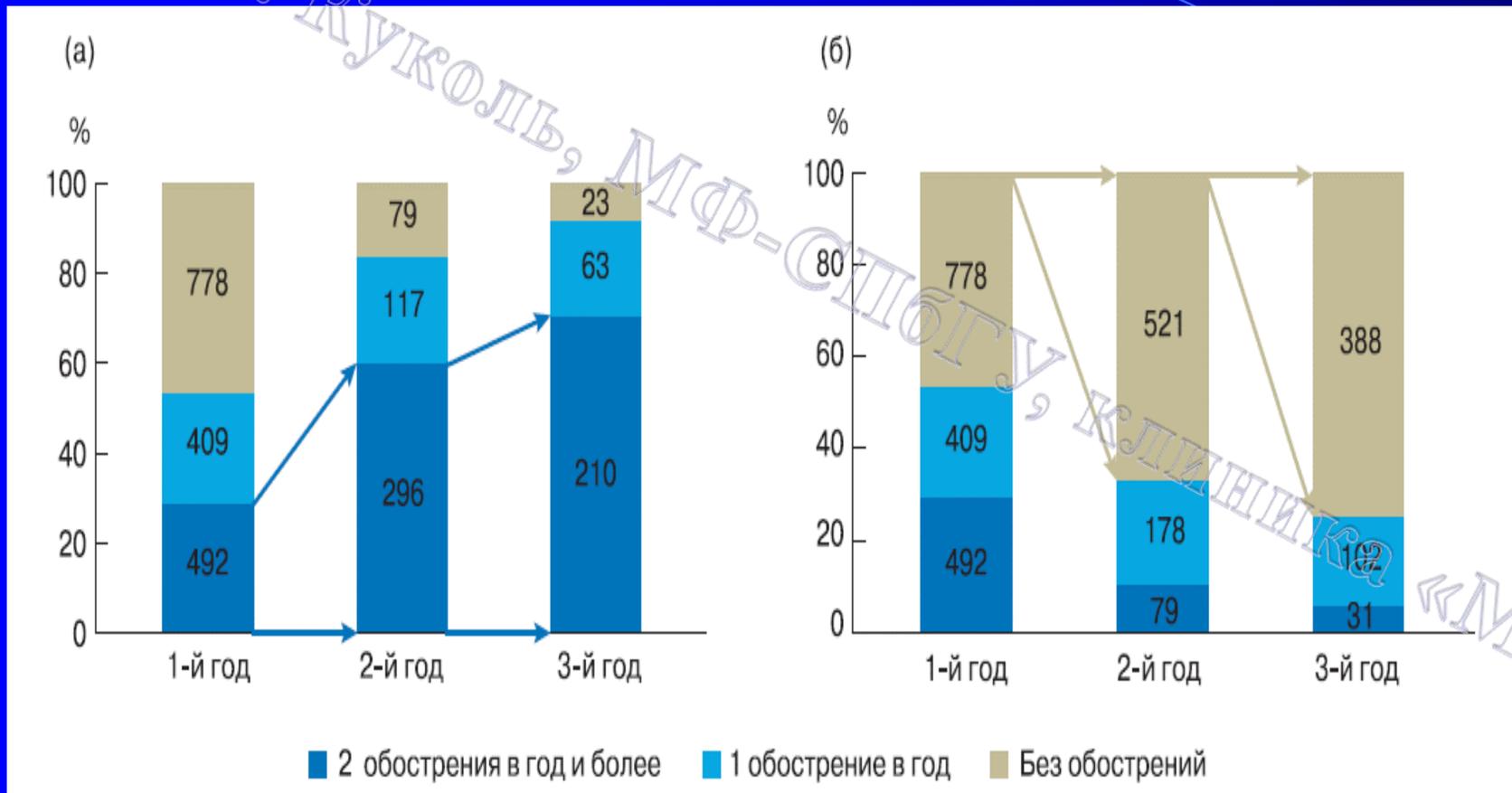
Кашель и выработка мокроты указывают на повышенный риск обострений (фенотип с частыми обострениями)



Признаки фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями:



Стабильность фенотипов (ECLIPSE, 1679 пациентов).



Стабильность фенотипов ХОБЛ с частыми (а) и нечастыми (б) обострениями **НЕЗАВИСИМО ОТ тяжести заболевания**.

Выводы исследования ECLIPSE

(определение клинически значимых фенотипов ХОБЛ II-IV стадии, 2010):

- Хотя по мере прогрессирования ХОБЛ обострения становятся более частыми и более тяжелыми, частота, с которой они возникают, очевидно, отражает наличие независимого фенотипа: **пациенты с частыми обострениями.**
- ХОБЛ — очень неоднородное заболевание и сама по себе **степень обструкции дыхательных путей не обеспечивает** точной оценки степени тяжести и/или активности заболевания.
- Это имеет практическое значение в **профилактике обострений** во всем спектре тяжести заболевания.

Классификация ХОБЛ: GOLD 2011-2016 гг.

GOLD 4	(C)	(D)	≥2 или ≥ 1 (госп.)
GOLD 3			
GOLD 2	(A)	(B)	Обострения в течение года
GOLD 1			0 (без госп.)
	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC 2+ CAT 10+	

Пациенты делятся на группы А, В, С и D на основании:

1. Выраженности **СИМПТОМОВ И ОДЫШКИ**
2. Количества **обострений** в течение года

Распространенность фенотипов ХОБЛ.

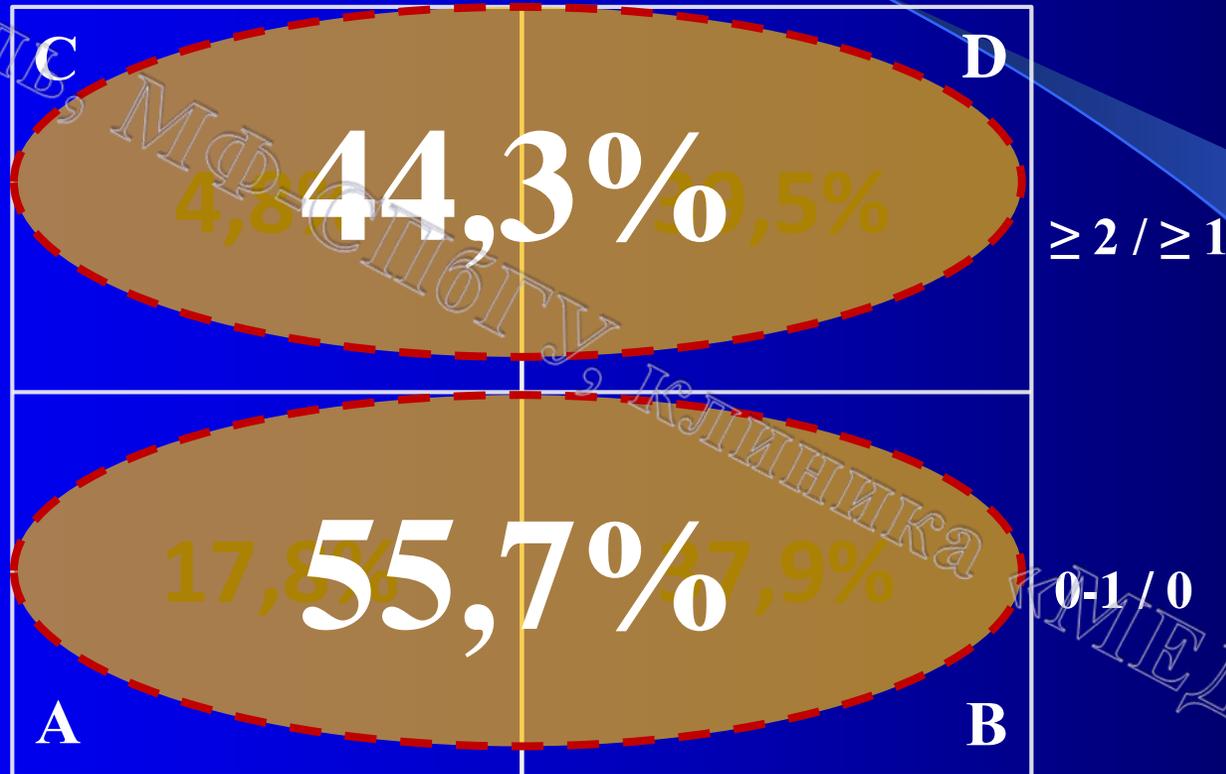
Исследование: The CHAIN (COPD History Assessment In Spain)

n=828;

мужчины — 83%

ОФВ₁ < 50%

ОФВ₁ ≥ 50%



Обострения / госпитализации

0-1	mMRC	≥ 2
< 10	CAT	≥ 10
0-1	CCQ	> 1

Клинические фенотипы ХОБЛ



Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

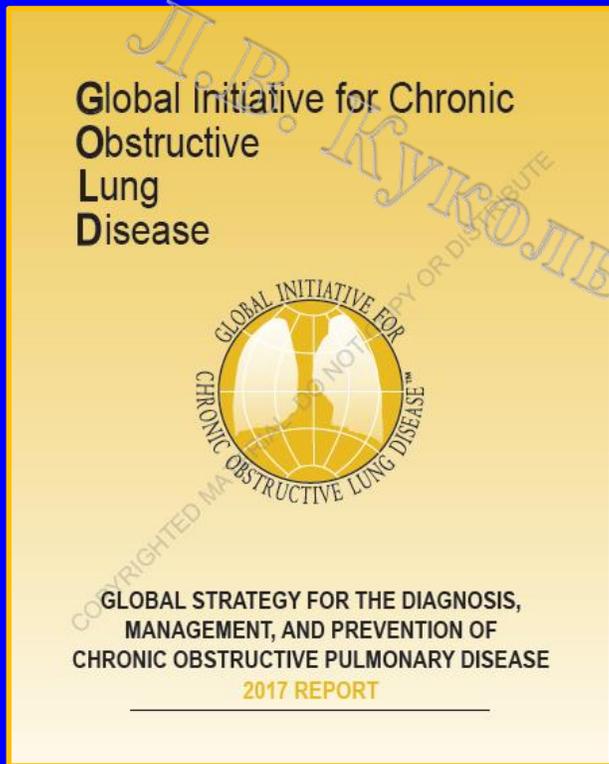
M. Miravittles,* M. Barrecheguren,* M. Román-Rodríguez†

Обострения без хронического бронхита



Более половины больных ХОБЛ не имеют частых обострений

Пересмотр GOLD, 2017 г.



GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;
NHLBI — National Heart Lung, and Blood Institute;
NIH — National Institutes of Health;
WHO — World Health Organization

➤ Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD)

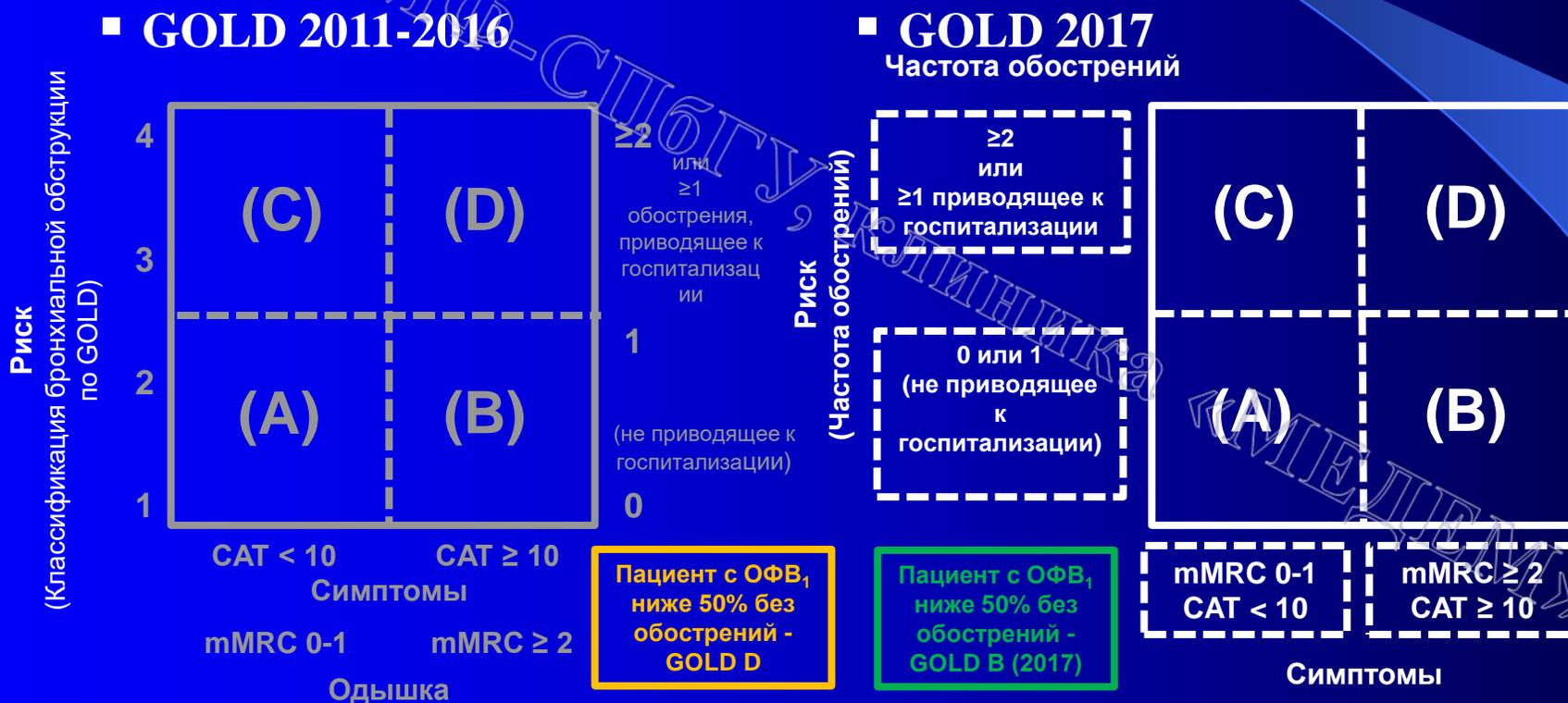
- ✓ Основана в 1998 г.
- ✓ Совместная работа WHO, NIH и NHLBI
- Первая редакция вышла в 2001 г.
- ✓ Впоследствии всесторонне пересматривалась и переиздана в 2006 г. и в 2011 г.

➤ GOLD 2017 г. — 4 крупный пересмотр

- ✓ Значительные изменения в следующих разделах:
 - Определение ХОБЛ
 - Оценка ХОБЛ
 - Стратегия лечения

GOLD, 2017: оценка ХОБЛ

- Функция легких отделена от клинических характеристик и связана с диагнозом и прогнозом.
- Классификация ABCD используется для выбора фармакологической терапии и базируется на выраженности симптомов и частоте обострений.



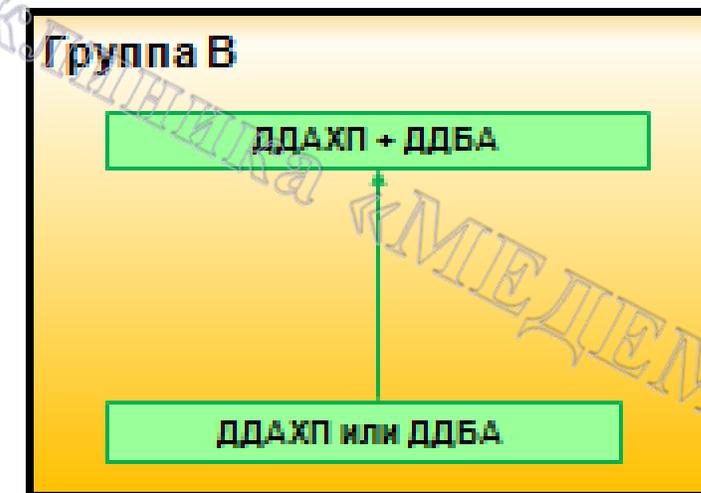
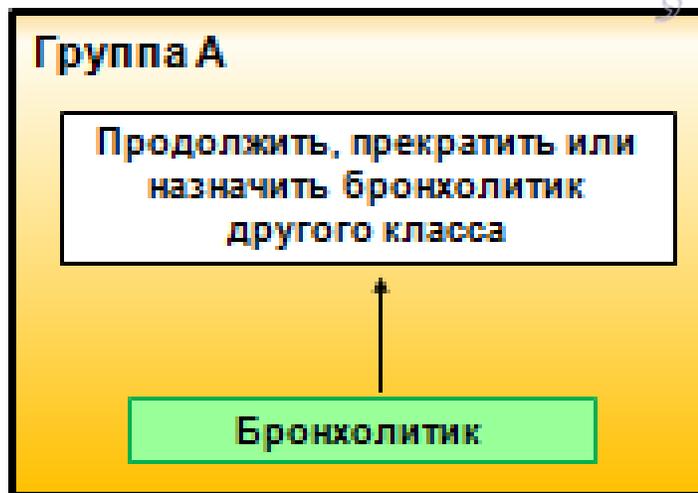
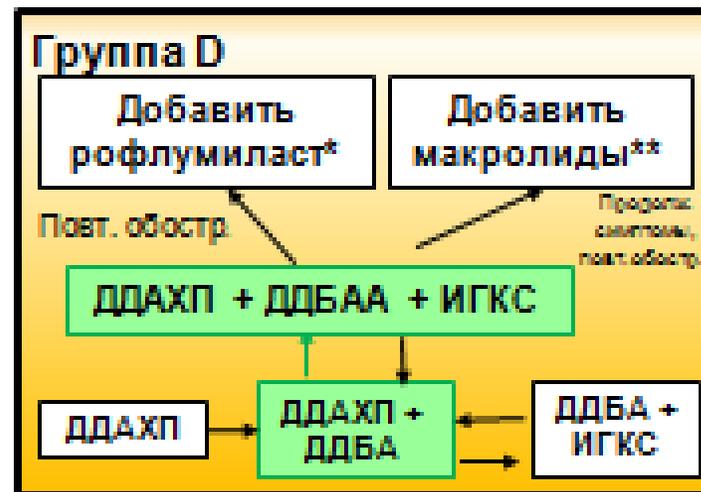
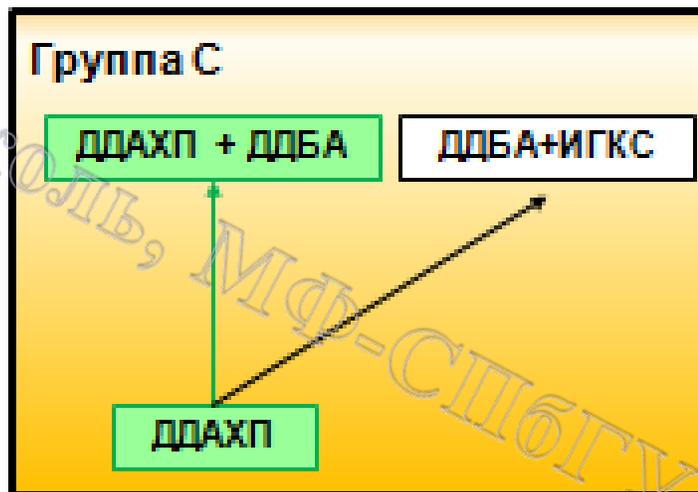
CAT - COPD Assessment Test; mMRC - modified Medical Research Council

Клинические фенотипы ХОБЛ (в соответствии с GOLD, 2017).



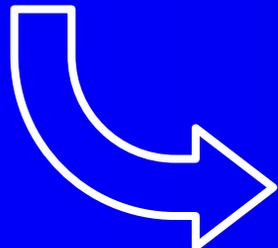
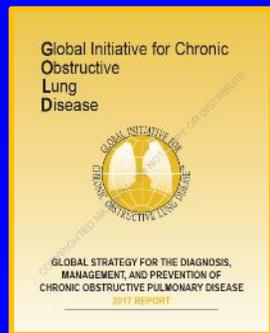
- ХОБЛ с частыми обострениями
- ХОБЛ с нечастыми обострениями
- Синдром сочетания астмы и ХОБЛ

GOLD 2017: двойная бронходилатация – терапия первого выбора у больных с выраженными симптомами и частыми обострениями.



Предпочтительная терапия

Бронхолитики занимают центральное место в лечении ХОБЛ



Терапевтические эффекты:

↓ Одышка (↓ сопротивление воздушному потоку в дыхательных путях; ↓ гиперинфляция)

↑ Тolerантность к физическим нагрузкам (↓ динамическая гиперинфляция)

↑ Качество жизни

↓ Частота повторных обострений заболевания



- Бронхолитические препараты являются основными средствами в лечении ХОБЛ. (А, 1+)
- Ингаляционная терапия предпочтительнее.
- Препараты назначаются либо «по потребности», либо систематически. (А, 1++)
- Преимущество отдается длительно действующим бронходилататорам. (А, 1+)

Монотерапия бронхолитиками или двойная бронходилатация: кому и когда (2016)?

Монотерапия ДДБА или ДДАХП

- Впервые выявленная ХОБЛ
- Нелеченные больные с ХОБЛ
- ХОБЛ с умеренными симптомами
- Редкие обострения ХОБЛ

Комбинация ДДБА/ДДАХП

- Больные ХОБЛ с сохраняющимися симптомами на фоне ДДБА или ДДАХП
- Выраженная симптоматика ХОБЛ (одышка, кашель)
- Возможно применять у больных с **частыми обострениями**

GOLD: выбор базисной терапии с позиции определения частоты обострений ХОБЛ (2017)



Редкие обострения
(<2 раз в год)



Группа В: Монотерапия бронхолитиками длительного действия (ДДБА или ДДАХ)

Для пациента с тяжелой одышкой необходимо использование

2-х бронходилататоров

Частые обострения
(≥ 2 раз в год)



Группа С: Монотерапия бронхолитиками длительного действия (предпочтение ДДАХ)
У пациентов с персистирующими обострениями рекомендуется двойная бронходилатация или комбинация ИГКС/ДДБА

Группа D: терапия первого выбора — двойная бронходилатация.

Тройная терапия (двойная бронходилатация + ИГКС), если на фоне двойной бронходилатации сохраняются частые обострения

Перспективы фиксированных комбинаций

ДБА/ДДАХ

Комбин. препарат	Показа- ния	Длит. действ	Фаза	Влияние на ОФВ ₁	Влияние на симпт. и КЖ	Влияние на обостр.	Ингалятор	Компания
Индакатерол/ Гликопирроний	GOLD C, D	24ч	Одобен (Ultibro®) в ЕС, Япон., США, РФ	+++	+++	+++	Breezhaler®	Novartis
Вилантерол/ умеклидиний	GOLD C, D	24ч	Одобен (Anoro®) в США, ЕС, Япон., РФ	+++	++	++	Ellipta®	GSK/ Theravance
Формотерол/ аклидиний	GOLD C, D	12ч	Одобен (Duaclir®, Brimica®) в ЕС	+++	-/++	-	Genuair®	Astra Zeneca
Олодатерол/ тиотропий	GOLD C, D	24ч	Одобен в ЕС, Япон. РФ (Spiolto®), США	+++	+++	+	Respimat® Soft Mist®	Boehringer Ingelheim
Формотерол/ гликопирроний (PT003)	GOLD C, D	12ч	Исслед. III фазы	+++			Дозированный аэрозоль	Astra Zeneca

«-» нет улучшения в опубликованных данных «+» незначительное улучшение «++» значительное улучшение по сравнению с плацебо «+++» значительное улучшение по сравнению с другими препаратами в том же классе

Новый алгоритм терапии ХОБЛ



Алгоритм медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения



* Оценка симптомов проводится при помощи опросника CAT, если количество обострений >1 или 1, приведшее к госпитализации, за срок ≤ 1 года последующего наблюдения.

** Предпочтительным методом определения типа воспалительного процесса является исследование клеточного состава мокроты (эозинофильный – >3% эозинофилов от числа лейкоцитов, нейтрофильный – >60% нейтрофилов от числа лейкоцитов). Возможно определение эозинофильного типа по анализу крови (>300 эозинофилов в мкл).

ИГКС при ХОБЛ: когда назначать?

- При частых обострениях, если не эффективна максимальная двойная бронходилатация
- Эозинофильное воспаление при ХОБЛ
- При синдроме перекреста ХОБЛ и бронхиальной астмы (гиперреактивность при ХОБЛ)
- Только в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами

Фенотип ХОБЛ с эозинофилией

В соответствии с двумя клиническими исследованиями, высокий уровень эозинофилов крови может быть рассмотрен как предиктор увеличения риска обострений у пациентов с ХОБЛ, получавших ДДБА без ИГКС

Уровень эозинофилов крови может быть:

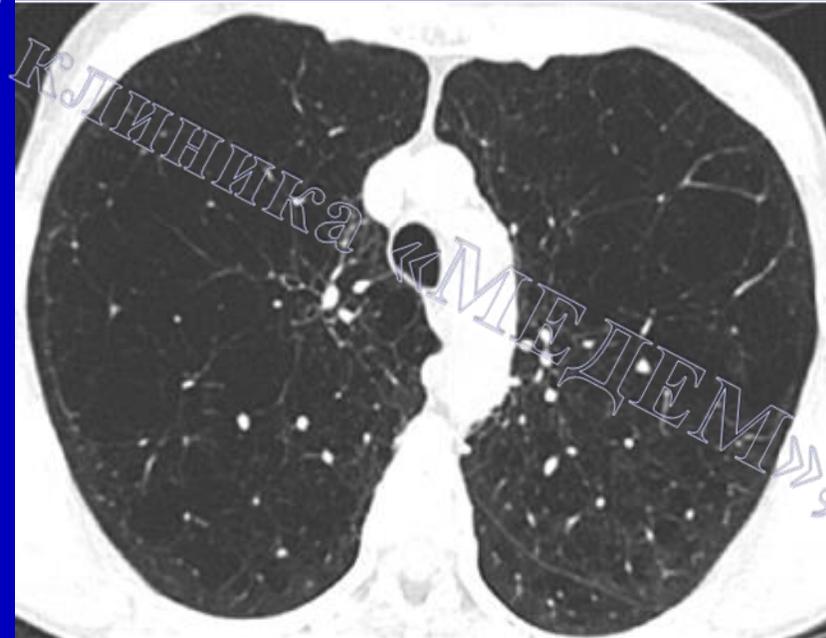
- ✓ биомаркером риска обострений у пациентов с историей обострений
- ✓ предиктором эффективности ИГКС в предотвращении риска обострений

НО:

- ✓ **не предложен пороговый уровень эозинофилии** для применения в реальной клинической практике
- ✓ остается неясным механизм, усиливающий ответ на терапию ИГКС у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией крови

Когда следует избегать назначения ИГКС при ХОБЛ

- Выраженная эмфизема
- Снижение индекса массы тела
- Пожилые пациенты



Отмена ИГКС у больных, получающих комбинированную терапию ИГКС+ДДБА

Когда мы отменяем терапию ИГКС+ДДБА у больных ХОБЛ?

- Отсутствие эффективности
- Несоответствие современным рекомендациям (нетяжелое течение ХОБЛ, **нечастые обострения**)
- Риск побочных эффектов

И.В. Куколь, МФ-СПбГУ, Клиника «МедЛитМ», 2017

Варианты безопасной отмены ИГКС в условиях клинической практики

Отмену ИГКС целесообразно проводить на фоне двойной бронходилатации длительно действующими бронхолитиками, контроль за состоянием пациента каждые 3-6 месяцев

Нет консенсуса

Вариант 1



При отсутствии показаний к ИГКС возможна их единовременная отмена^{1,2}

Вариант 2



Отмена **постепенно, каждые 6-12 недель**^{1,3}

Высокая доза ИГКС

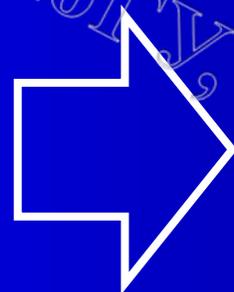
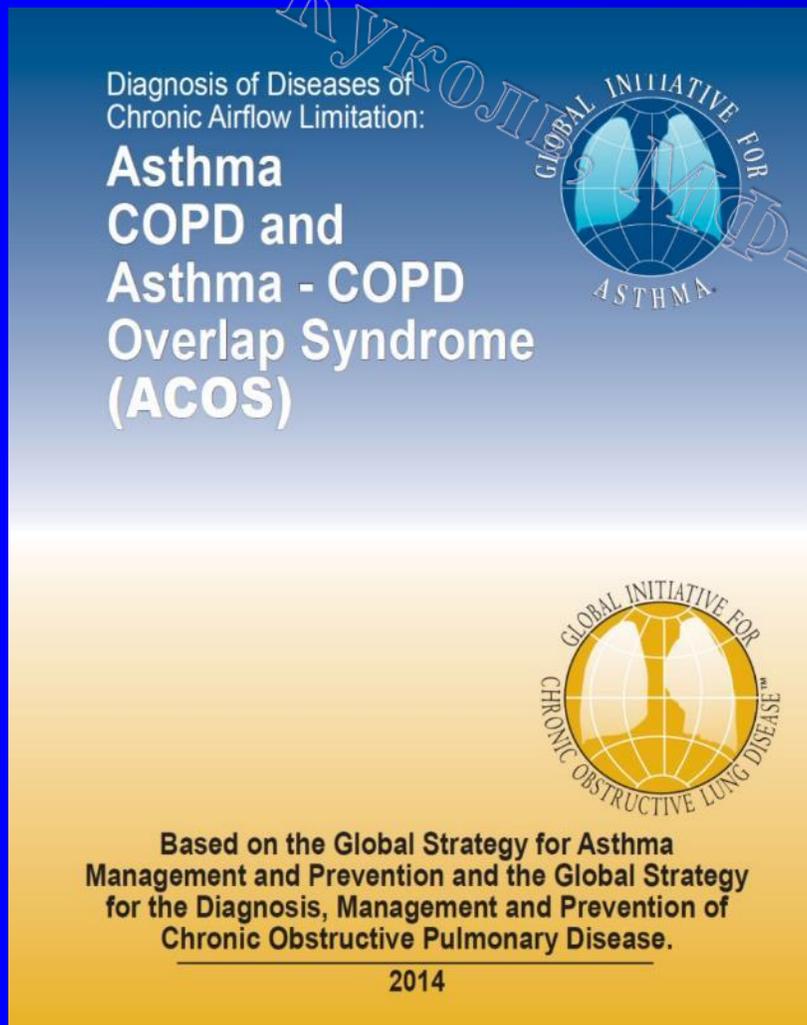


Средняя доза ИГКС



Низкая доза ИГКС

Фенотип: синдром сочетания АСТМЫ и ХОБЛ (overlap-syndrome, ACOS).



2014 г. — документ подготовлен
экспертами GINA и GOLD

«МИЕДЕМ», 2017

Голландская гипотеза

ХОБЛ и БА — разные проявления **одного** заболевания, в основе которого лежат общие патофизиологические механизмы.

- Эндогенные факторы (преимущественно генетические), включая гены, ассоциированные с развитием гиперреактивности бронхов, атопии, формируют генетический профиль, предрасполагающий к развитию хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ, БА)
- Формирование ХОБЛ или БА может быть обусловлено **разнообразными сочетаниями**: тип воспалительной реакции, уровень поражения бронхов, обратимость обструкции, чувствительность к противовоспалительной терапии.

Британская гипотеза

ХОБЛ и БА — два отдельных заболевания

со своими генетическими основами, патофизиологическими механизмами развития, морфологическими и клиническими особенностями, а главное — с разными подходами к лечению и прогнозу.

- Это закреплено в основных международных КР: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) и Global Initiative for Asthma (GINA).
- Но и в GOLD, 2011, и в GINA, 2011, утверждалось, что при длительном и тяжелом течении заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста при снижении легочной функции дифференцировать ХОБЛ с БА по клиническим признакам трудно.

Перекрестный синдром БА-ХОБЛ

Сочетание у одного пациента БА и ХОБЛ обозначают как перекрёстный синдром БА-ХОБЛ.

- В зарубежной литературе используются также термины: «mixed COPD-asthma phenotype», «asthma-like COPD», «hyperactive COPD», «eosinophilic COPD», «overlap-syndrome».
- Пациенты с overlap-синдромом это больные ХОБЛ с повышенной обратимостью обструкции и (или) курящие больные БА с необратимой бронхообструкцией.
- Перекрестный синдром БА-ХОБЛ представляет собой малоизученное состояние; определенный фенотип обструктивной патологии легких.

Определения

Астма — гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся наличием хронического воспаления. Проявляется свистящими хрипами, дискомфортом в грудной клетке, кашлем и **нарушением бронхиальной проходимости, которые отличаются вариабельностью.**

ХОБЛ — заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризуется **постоянной бронхиальной обструкцией, обычно прогрессирующей** и связанной с повышенным воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

Синдром сочетания астмы и ХОБЛ проявляется **постоянной бронхиальной обструкцией с присутствием признаков как ХОБЛ, так и астмы**

Ключевые положения АСОС

- Разграничение астмы и ХОБЛ может представлять трудности, особенно у курящих пациентов и пациентов пожилого возраста.
- Синдром сочетания астмы и ХОБЛ имеет особенности, характерные и для астмы и для ХОБЛ (около 15% пациентов с бронхообструктивным синдромом).
- Показан ступенчатый подход к диагностике: установление обструктивной патологии бронхов, отнесение её к астме, ХОБЛ или сочетанию астмы и ХОБЛ
- подтверждение диагноза данными спирометрии ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$, БДТ — более 30%, + тест с АХ).
- Прогноз для синдрома сочетания астмы и ХОБЛ хуже, чем при наличии каждого заболевания в отдельности.

Когда можно заподозрить синдром перекреста?

1

Больные ХОБЛ (ОФВ1/фЖЕЛ<0,7), когда имеет место:

- a. Диагноз астмы в прошлом или в настоящее время
- b. Клинические признаки астмы (эпизодические симптомы, аллергические риниты, синуситы, повышение IgE, переменная бронхиальная обструкция (положительная проба с бронхолитиком, суточный разброс ПСФВ более 10%, бронхиальная гиперреактивность)
- c. Эозинофильное воспаление в бронхиальной стенке (повышение NO, повышение уровня эозинофилов крови и мокроты)

2

Астма с поздним началом и частично обратимой бронхиальной обструкцией

3

Астма с длительным анамнезом курения

ACOS. Ступенчатый подход к диагнозу и началу лечения

STEP 1 DIAGNOSE CHRONIC AIRWAYS DISEASE
Do symptoms suggest chronic airways disease?

Yes No Consider other diseases first

STEP 2 SYNDROMIC DIAGNOSIS IN ADULTS
(i) Assemble the features for asthma and for COPD that best describe the patient.
(ii) Compare number of features in favour of each diagnosis and select a diagnosis

Feature: if present suggests -	ASTHMA	COPD
Age of onset	<input type="checkbox"/> Before age 20 years	<input type="checkbox"/> After age 40 years
Pattern of symptoms	<input type="checkbox"/> Variation over minutes, hours or days <input type="checkbox"/> Worse during the night or early morning <input type="checkbox"/> Triggered by exercise, emotions including laughter, dust or exposure to allergens	<input type="checkbox"/> Persistent despite treatment <input type="checkbox"/> Good and bad days but always daily symptoms and exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Chronic cough & sputum preceded on-set of dyspnea, unrelated to triggers
Lung function	<input type="checkbox"/> Record of variable airflow limitation (spirometry or peak flow)	<input type="checkbox"/> Record of persistent airflow limitation (FEV ₁ /FVC < 0.7 post-BD)
Lung function between symptoms	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnormal
Past history or family history	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of asthma <input type="checkbox"/> Family history of asthma, and other allergic conditions (allergic rhinitis or eczema)	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of COPD, chronic bronchitis or emphysema <input type="checkbox"/> Heavy exposure to risk factor: tobacco smoke, biomass fuels
Time course	<input type="checkbox"/> No worsening of symptoms over time. Variation in symptoms either seasonally, or from year to year <input type="checkbox"/> May improve spontaneously or have an immediate response to bronchodilators or to ICS over weeks	<input type="checkbox"/> Symptoms slowly worsening over time (progressive course over years) <input type="checkbox"/> Rapid-acting bronchodilator treatment provides only limited relief
Chest X-ray	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Severe hyperinflation

NOTE: • These features best distinguish between asthma and COPD. • Several positive features (3 or more) for either asthma or COPD suggest that diagnosis. • If there are a similar number for both asthma and COPD, consider diagnosis of ACOS

DIAGNOSIS	Asthma	Some features of asthma	Features of both	Some features of COPD	COPD
CONFIDENCE IN DIAGNOSIS	Asthma	Possible asthma	Could be ACOS	Possibly COPD	COPD

STEP 3 PERFORM SPIROMETRY

Marked reversible airflow limitation (pre-post bronchodilator) or other proof of variable airflow limitation

FEV₁/FVC < 0.7 post-BD

STEP 4 INITIAL TREATMENT*

Asthma drugs No LABA monotherapy	Asthma drugs No LABA monotherapy	ICS and consider LABA +/-or LAMA	COPD drugs	COPD drugs

*Consult GINA and GOLD documents for recommended treatments.

STEP 5 SPECIALISED INVESTIGATIONS or REFER IF:

- Persistent symptoms and/or exacerbations despite treatment.
- Diagnostic uncertainty (e.g. suspected pulmonary hypertension, cardiovascular diseases and other causes of respiratory symptoms).
- Suspected asthma or COPD with atypical or additional symptoms or signs (e.g. haemoptysis, weight loss, night sweats, fever, signs of bronchiectasis or other structural lung disease).
- Few features of either asthma or COPD.
- Comorbidities present.
- Reasons for referral for either diagnosis as outlined in the GINA and GOLD strategy reports.

Для взрослых с наличием респираторных симптомов:

1. Имеет ли пациент хроническое обструктивное заболевание лёгких?
2. Синдромная диагностика БА, ХОБЛ и ACOS
3. Спирометрия
4. Приступить к начальной терапии
5. Направить на специальные исследования (если необходимо)

АСОС. Ступенчатый подход к диагнозу и началу лечения

Таблица оценки признаков астмы и ХОБЛ у конкретного пациента

ПРИЗНАКИ	В пользу астмы	В пользу ХОБЛ
Начало заболевания	<input type="checkbox"/> Начало в возрасте младше 20 лет	<input type="checkbox"/> Начало в возрасте после 40 лет
Особенности симптоматики	<input type="checkbox"/> Симптомы переменные <input type="checkbox"/> Симптомы более выражены ночью и ранним утром <input type="checkbox"/> Симптомы ухудшаются при физической нагрузке, эмоциональном напряжении, воздействии аллергенов (домашняя пыль, пыльца)	<input type="checkbox"/> Персистирующие симптомы несмотря на лечение <input type="checkbox"/> Более или менее выраженные симптомы, но всегда ежедневные, одышка при физической нагрузке <input type="checkbox"/> Постоянный кашель и продукция мокроты, одышка вне зависимости от триггеров
Спирометрия	<input type="checkbox"/> Вариабельность показателей бронхиальной обструкции	<input type="checkbox"/> Персистирующая бронхиальная обструкция (ОФВ1/фЖЕЛ<0,7)
Спирометрия в отсутствие симптомов	<input type="checkbox"/> Нормальные показатели	<input type="checkbox"/> Имеются обструктивные нарушения
Данные анамнеза	<input type="checkbox"/> Диагноз астмы в анамнезе <input type="checkbox"/> Семейный анамнез астмы или аллергии	<input type="checkbox"/> В анамнезе диагноз хронического бронхита, ХОБЛ, эмфиземы <input type="checkbox"/> Влияние поллютантов, связанных с профессиональной деятельностью
Особенности течения заболевания	<input type="checkbox"/> Течение не ухудшается с возрастом, симптомы переменны в зависимости от сезона <input type="checkbox"/> Возможно спонтанное улучшение или хороший ответ на терапию ИГКС в течение нескольких недель	<input type="checkbox"/> Прогрессирующее течение заболевания, нарастающая симптоматика <input type="checkbox"/> Быстро действующие бронхолитики не вызывают полную обратимость бронхиальной обструкции
Рентгенография	<input type="checkbox"/> Без изменений	<input type="checkbox"/> Признаки выраженной гиперинфляции

АСОС. Как проводить оценку?

признаки	В пользу астмы	В пользу ХОБЛ
Начало заболевания	<input type="checkbox"/> Начало в возрасте младше 20 лет	<input type="checkbox"/> Начало в возрасте после 40 лет
Особенности симптоматики	<input type="checkbox"/> Симптомы вариабельные <input type="checkbox"/> Симптомы более выражены ночью и ранним утром <input checked="" type="checkbox"/> Симптомы ухудшаются при физической нагрузке, эмоциональном напряжении, воздействии аллергенов (домашняя пыль, пыльца)	<input type="checkbox"/> Персистирующие симптомы несмотря на лечение <input type="checkbox"/> Более или менее выраженные симптомы, но всегда ежедневные, одышка при физической нагрузке <input type="checkbox"/> Постоянный кашель и продукция мокроты, одышка вне зависимости от триггеров
Спирометрия	<input checked="" type="checkbox"/> Вариабельность показателей бронхиальной обструкции	<input checked="" type="checkbox"/> Персистирующая бронхиальная обструкция (ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7)
Спирометрия в отсутствие симптомов	<input type="checkbox"/> Нормальные показатели	<input type="checkbox"/> Имеются обструктивные нарушения
Данные анамнеза	<input type="checkbox"/> Диагноз астмы в анамнезе <input type="checkbox"/> Семейный анамнез астмы или аллергии	<input checked="" type="checkbox"/> В анамнезе диагноз хронического бронхита, ХОБЛ, эмфиземы) <input type="checkbox"/> Влияние поллютантов, связанных с профессиональной деятельностью
Особенности течения заболевания	<input type="checkbox"/> Течение не ухудшается с возрастом, симптомы вариабельны в зависимости от сезона <input checked="" type="checkbox"/> Возможно спонтанное улучшение или хороший ответ на терапию ИГКС в течение нескольких недель	<input type="checkbox"/> Прогрессирующее течение заболевания, нарастающая симптоматика <input type="checkbox"/> Быстро действующие бронхолитики не вызывают полную обратимость бронхиальной обструкции
Рентгенография	<input type="checkbox"/> Без изменений	<input checked="" type="checkbox"/> Признаки выраженной гиперинфляции

- В таблице отметить те признаки, которые характерны для конкретного пациента
- Если для одного из заболеваний набирается 3 и более признака (при отсутствии альтернативного диагноза) — диагноз очень вероятен
- Если отмечено примерно равное количество признаков и для астмы, и для ХОБЛ — синдром сочетания астмы и ХОБЛ очень вероятен.

Подбор терапии при ACOS

- Стартовая терапия основана на синдромной оценке и **спирометрии**
 - ❖ Если доминируют проявления астмы, лечить **как астму**
 - ❖ Если доминируют проявления ХОБЛ, **лечить как ХОБЛ**
 - ❖ Если синдромальная оценка подтверждает наличие ACOS или сохраняется значимая неясность в отношении ХОБЛ, начать **лечение астмы** и провести дополнительные исследования
- Важные стратегические направления в лечении ACOS и ХОБЛ: отказ от курения, легочная реабилитация, вакцинация и лечение сопутствующих заболеваний
- Консенсуальное описание перекрестного синдрома Астма-ХОБЛ (ACOS) разработано для **стимулирования дальнейших исследований характера и возможных методов лечения** этой общеклинической проблемы.

Выбор терапии



Клинические фенотипы ХОБЛ

Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

M. Miravittles,* M. Barrecheguren,* M. Román-Rodríguez†



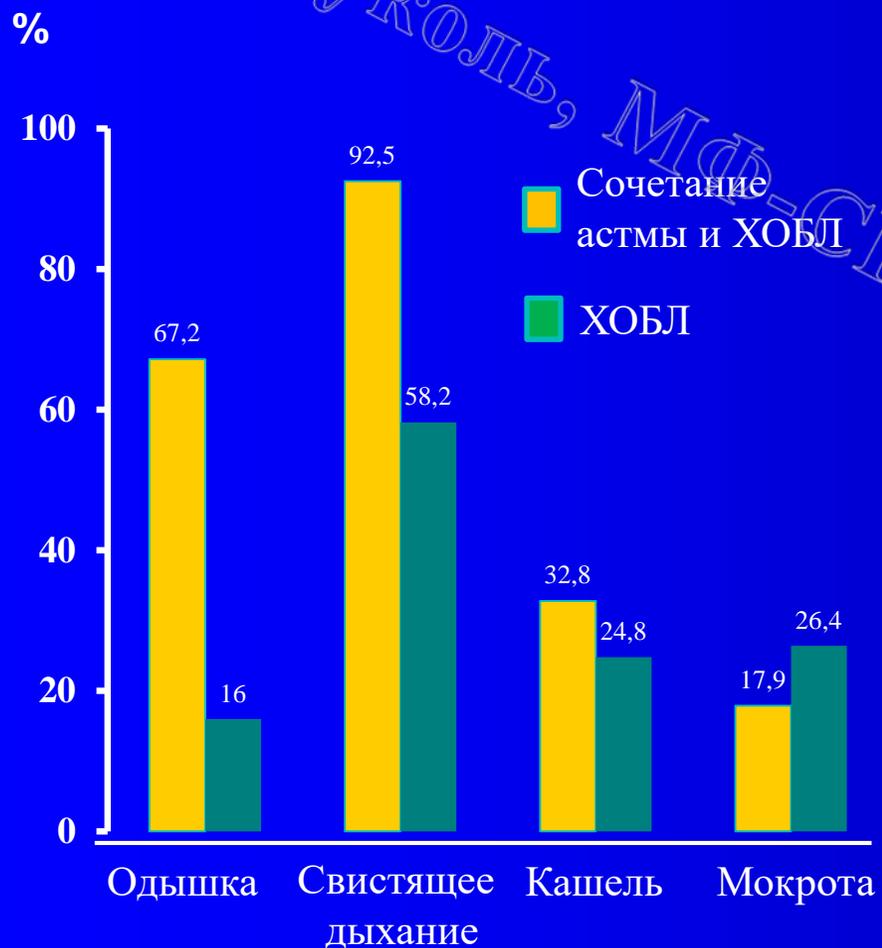
Обострения без хронического бронхита



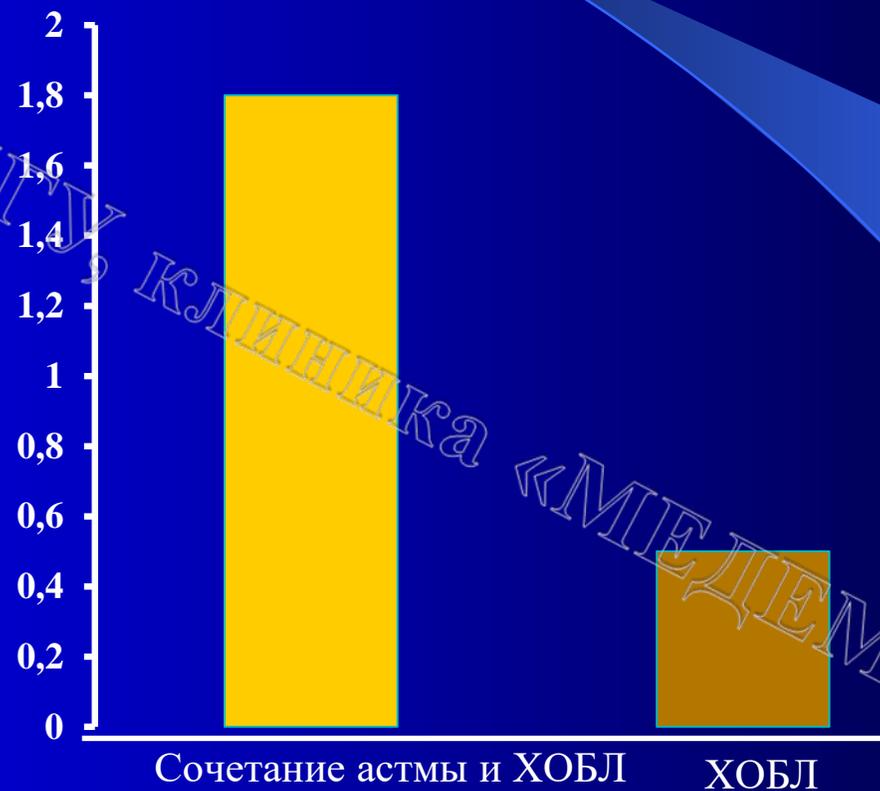
Синдром сочетания астмы и ХОБЛ — всегда показана ИГКС-содержащая терапия

Перекрестный синдром БА-ХОБЛ

При синдроме сочетания БА и ХОБЛ чаще наблюдалась более выраженная симптоматика и обострения заболевания



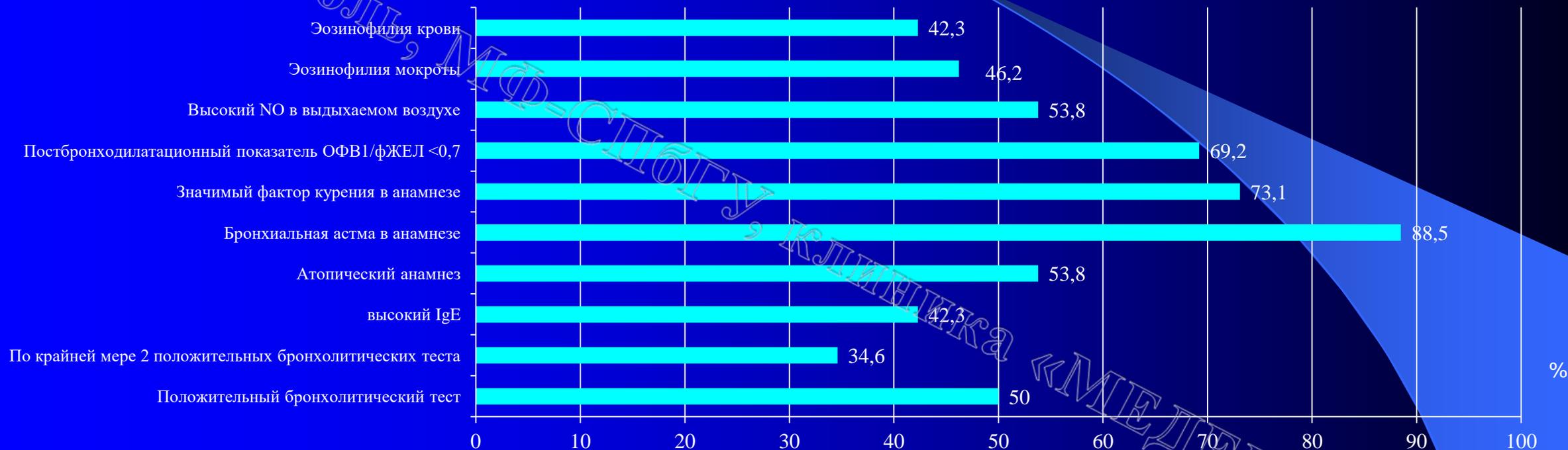
Количество обострений в год



Критерии диагноза и терапевтическая тактика при синдроме перекреста (опрос пульмонологов)

Синдром перекреста БА и ХОБЛ встречается в 12,6% случаев

Предложенные критерии диагноза:



Терапия при синдроме перекреста БА и ХОБЛ: ИГКС в сочетании с бронхолитиками длительного действия, при тяжелом течении — тройная терапия (ИГКС+ДДБА+ДДАХП)

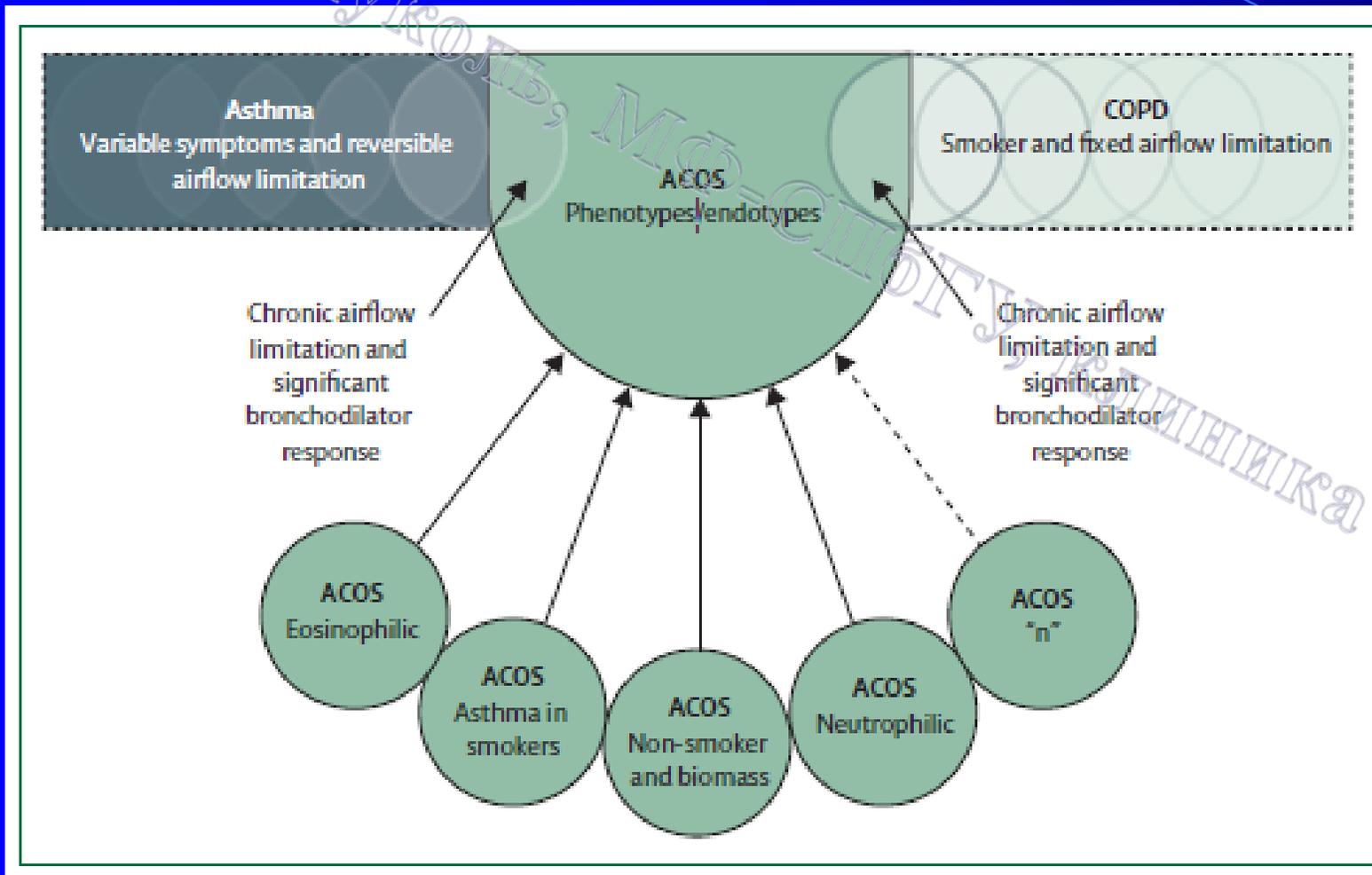
ИГКС — ингаляционные кортикостероиды
ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты
ДДАХП — длительно действующие антихолинэргические препараты

Частые обострения при АСОС определяют худший прогноз заболевания



Прогрессирование заболевания

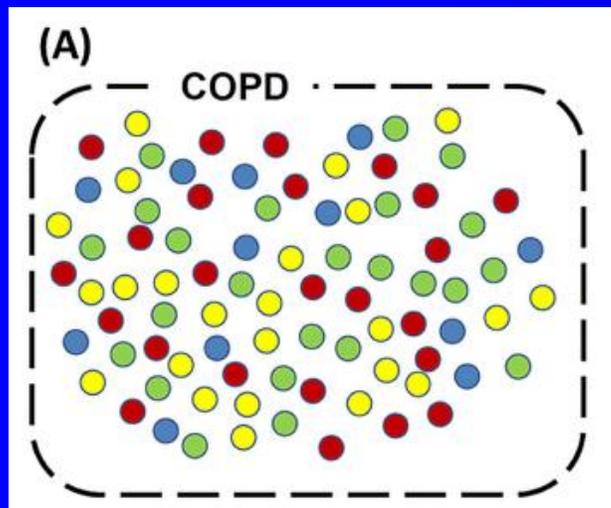
Фенотипы синдрома сочетания БА и ХОБЛ



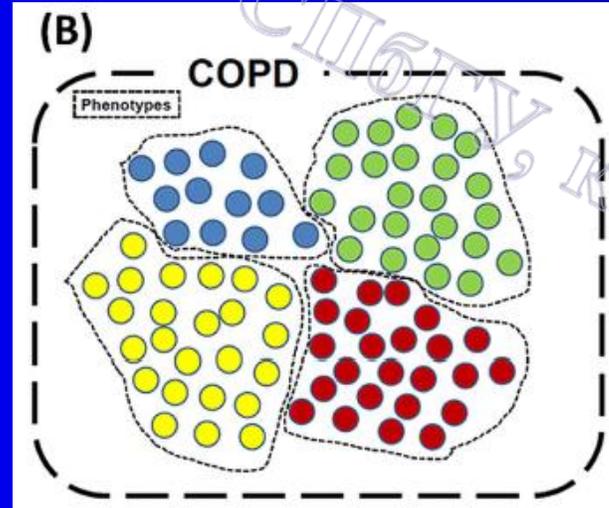
Современное понимание: многообразие клинических характеристик ХОБЛ — персонализированный подход к лечению.

The path to personalised medicine in COPD

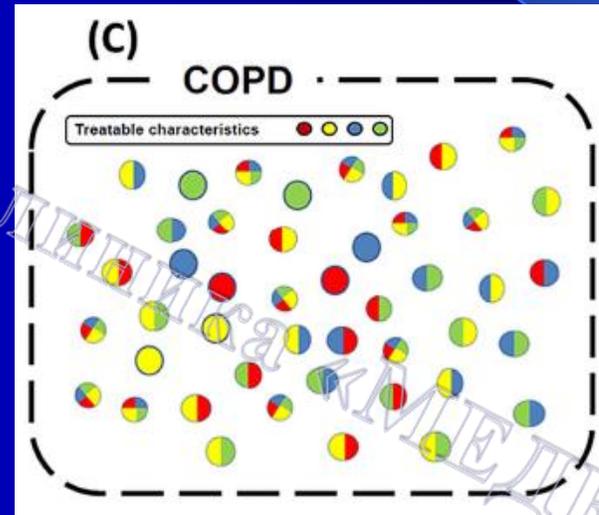
Alvar Agusti



многообразие
клинических
характеристик



фенотипирование
ХОБЛ



персонализированный
подход



Появились понятия фенотипа и эндотипа заболевания

Фенотип — клинически значимые характеристики, наблюдаемые в практике

- Клинические проявления (одышка, кашель, обострения)
- Прогноз
- Ответ на лечение

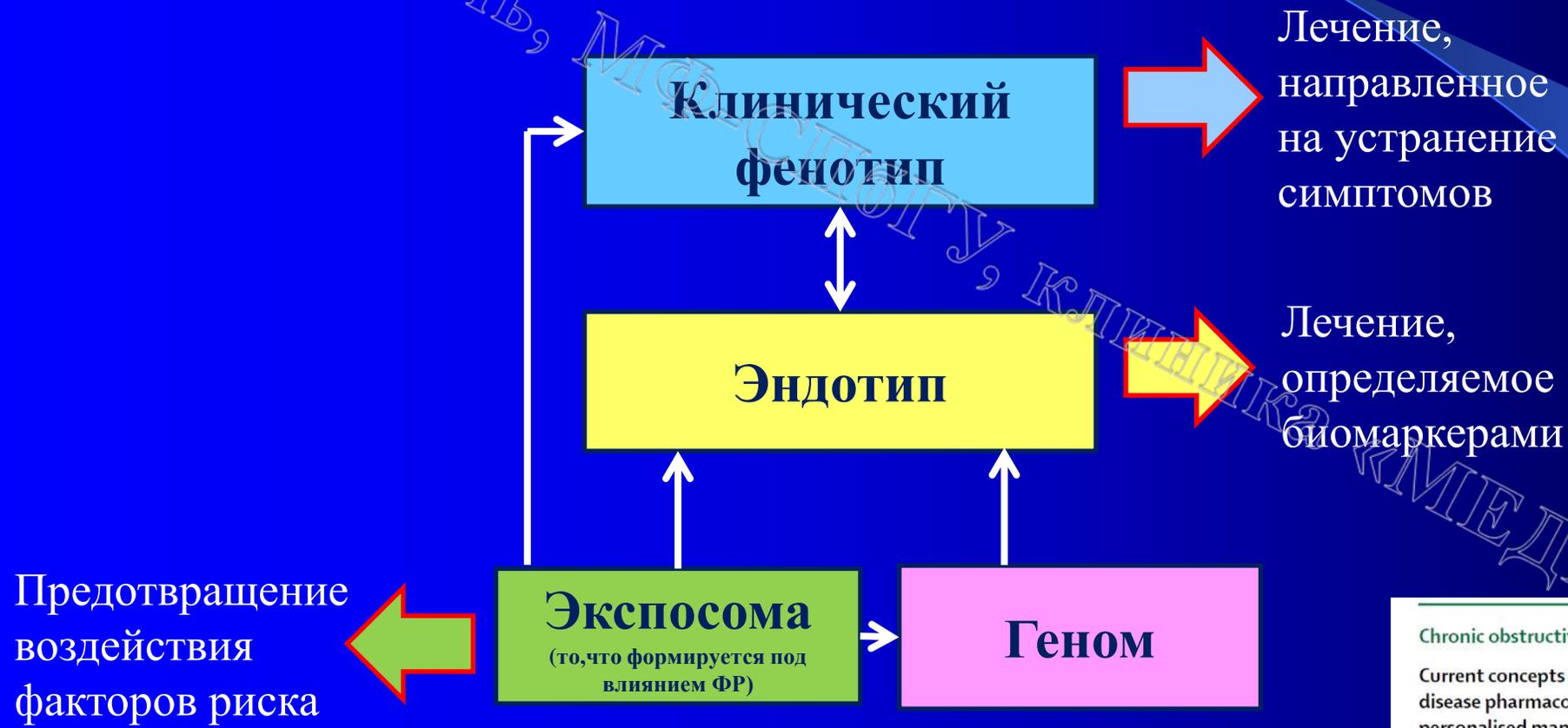
Han MLK et al, AJRCCM 2010; 182:598

Эндотип — эндогенный механизм заболевания, определяющий фенотип на уровне биомаркеров

- Механизмы заболевания на уровне биомаркеров
- Мишени терапии (воздействие на звенья патогенеза)

Anderson GP Lancet 2008; 372:1107

Взаимосвязь между факторами внешней среды, геномом, эндотипом и клиническим фенотипом ХОБЛ



Chronic obstructive pulmonary disease 2

Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management

Prescott C Woodruff, Alvar Augusti, Nicolas Roche, Dave Singh, Fernando J Martinez

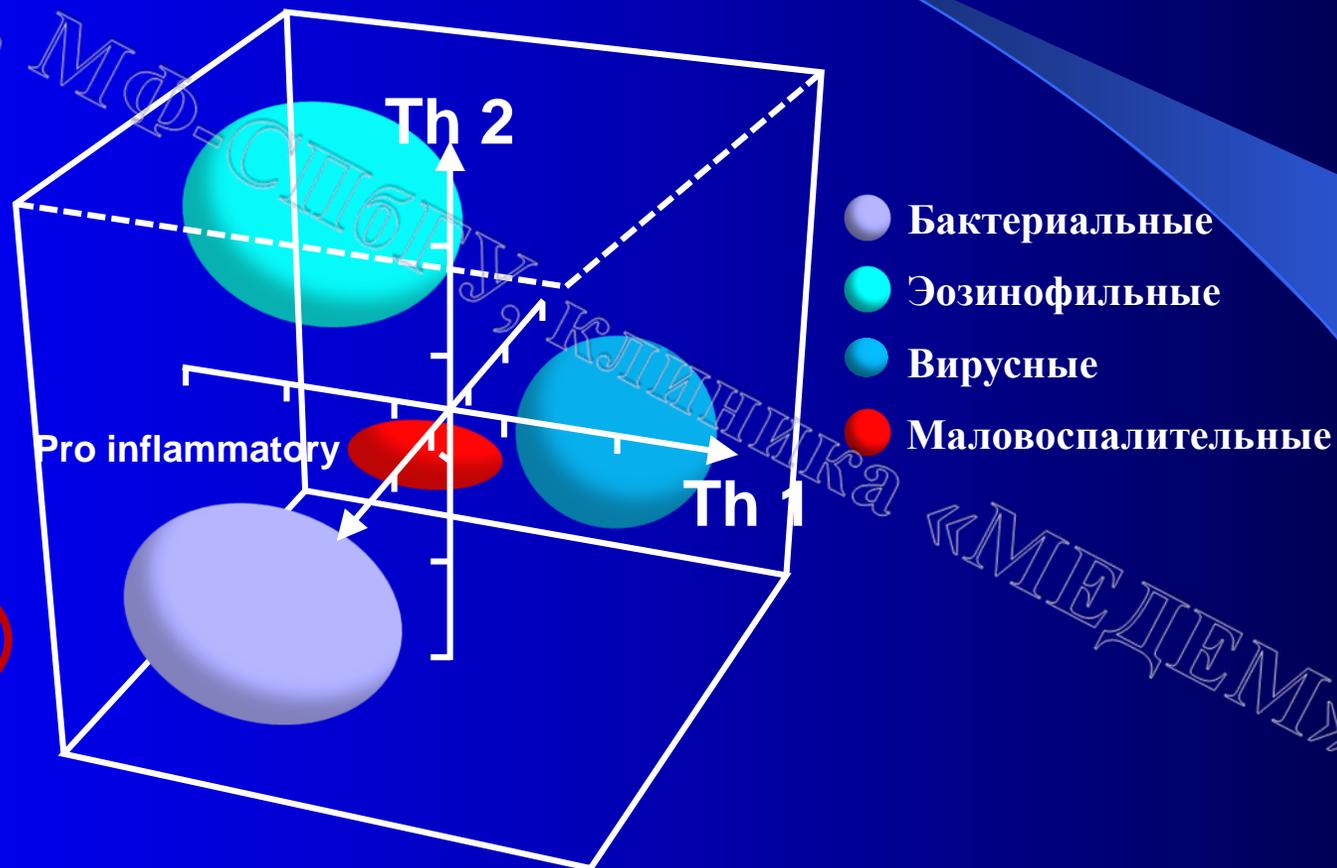
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, complex, and heterogeneous disorder that is

Биологические фенотипы обострений

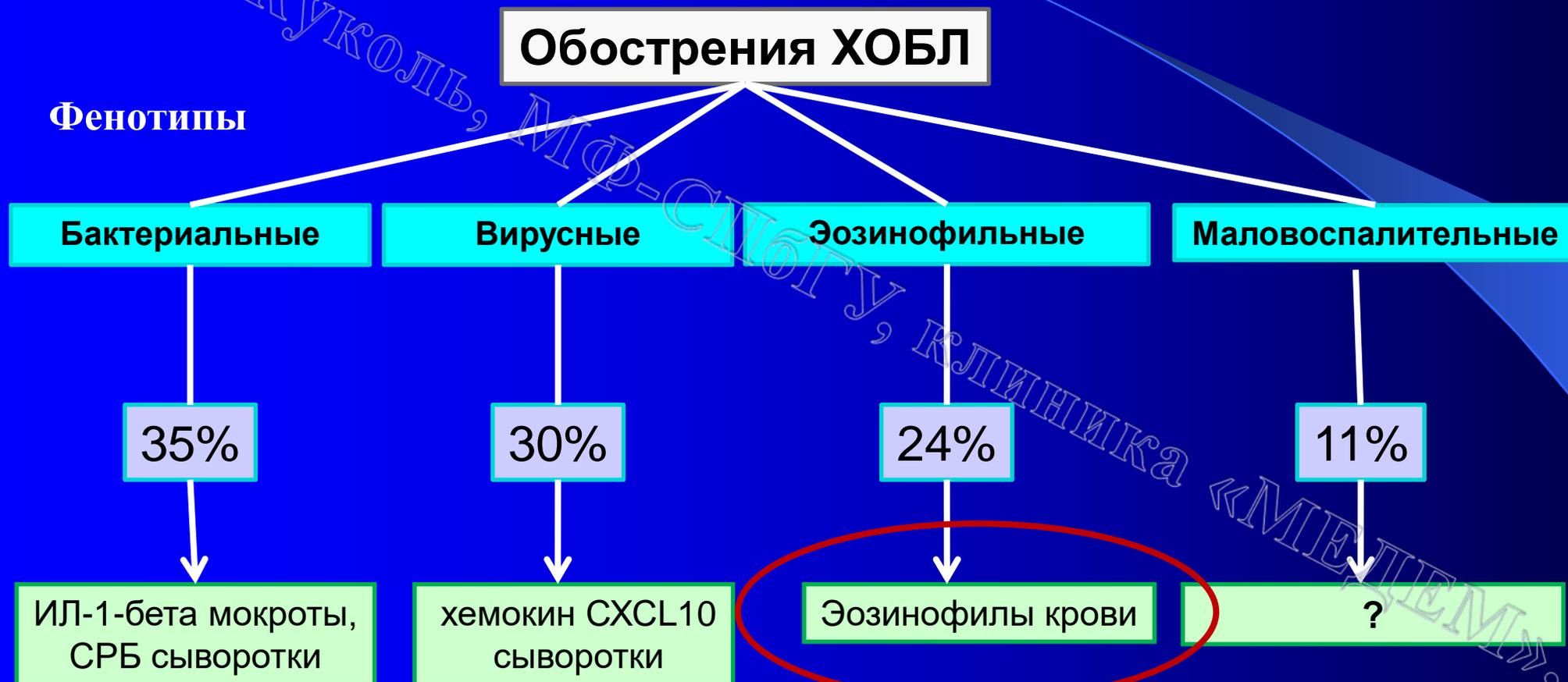
Л.В. Куколь, МФ-СПбФУ, Клиника «Меддем», 2017

Исследование 182 обострений у 86 пациентов:

- Атопия 20%
- Колонизация 28%
- Эозинофильное воспаление бронхов 27%



Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений



Биомаркеры

Немедикаментозная терапия и профилактика обострений ХОБЛ

Устранение факторов риска

- Прекращение курения — самое эффективное мероприятие, позволяющее снизить риск развития и прогрессирования ХОБЛ (уровень доказательности А)



- Адекватная физическая активность



- Длительная кислородотерапия



Лечение ХОБЛ с учетом клинических фенотипов

Treatment of COPD by clinical phenotypes:
putting old evidence into clinical practice

Marc Miravittles*, Juan José Soler-Cataluña#, Myriam Calle* and Joan B. Soriano*

Редкие
обострения

Сочетание
астмы и ХОБЛ
(ACOS)

Частые
обострения,
эмфизематозный
фенотип

Частые
обострения,
бронхитический
фенотип

Антибиотики

иФДЭ4

**Муколитики/
N-ацетилцистеин**

ИГКС

Бронходилататоры длительного действия

Фенотипы ХОБЛ

(Федеральные клинические рекомендации, 2017 г.)

- Бронхитический фенотип (кашель, выделение мокроты)
- Эмфизематозный фенотип (одышка преобладает над кашлем)
- Смешанный фенотип (преимущественно бронхитический или эмфизематозный фенотип заболевания)
- Сочетание ХОБЛ и БА (???)
- ХОБЛ с частыми обострениями (2 или более обострения в год, или 1 и более обострений, приведших к госпитализации)

Диагноз ХОБЛ

«Хроническая обструктивная болезнь лёгких...»

и далее следует оценка:

- степени тяжести (I-IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов: выраженные (CAT \geq 10, mMRC \geq 2), невыраженные (CAT \leq 10, mMRC $<$ 2);
- частоты обострений: редкие (0-1), частые (\geq 2);
- фенотипа ХОБЛ (если это возможно);
- осложнений (дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и др.);
- сопутствующих заболеваний

Алгоритм ведения пациента с диагнозом ХОБЛ

- Отказ от курения
- Обучение технике ингаляции и основам самоконтроля
- Бронхолитики короткого действия для облегчения симптомов
- Вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции
- Побуждение к физической активности
- Лечение сопутствующих заболеваний
- Оценка необходимости длительной кислородотерапии и НВЛ

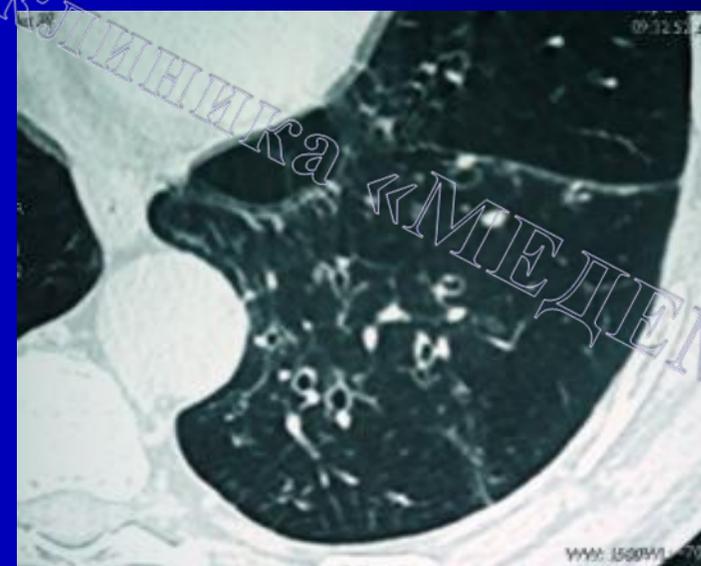
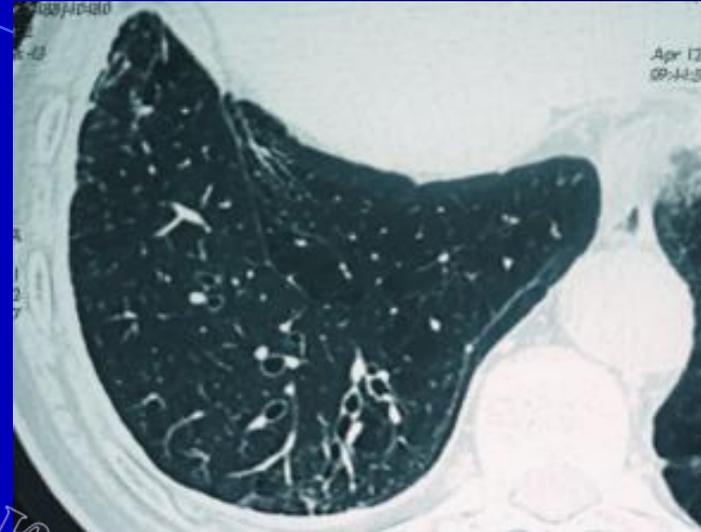


¹ На фоне проводимой терапии ≥2 обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации

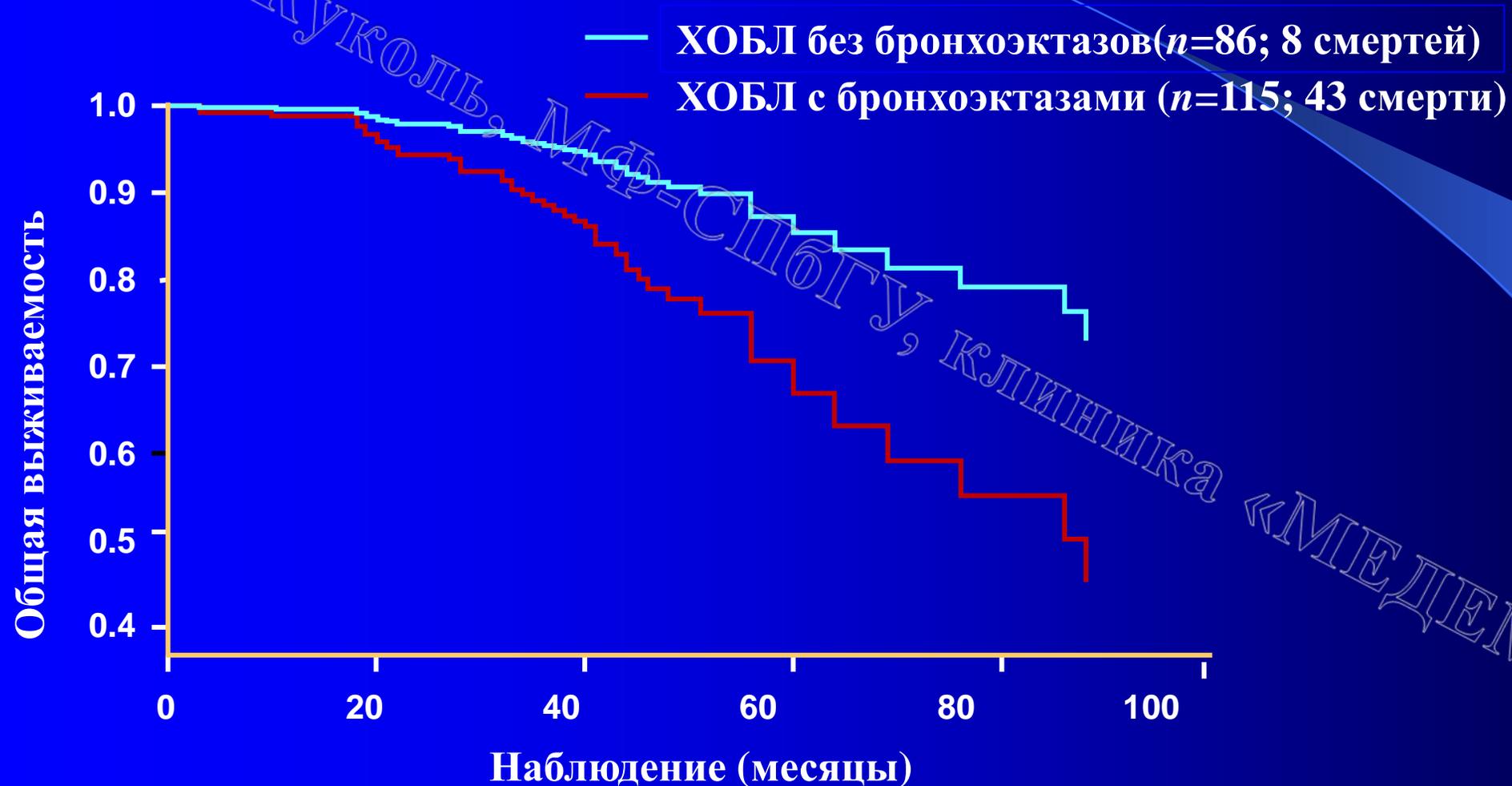
² Большая эффективность терапии ИГКС показана при наличии в анамнезе БА или повышенном содержании эозинофилов мокроты и/или крови вне обострения

Бронхоэктазы у больных ХОБЛ

Пациенты с бронхоэктазами (%)	53 (57%)
Тип, т (%)	
Цилиндрические	48 (90,6%)
Мешотчатые	10 (18,9%)
Расположение	
Только верхняя доля	6 (11,3%)
Только нижняя доля	32 (60,4%)
Только язычковый сегмент или средняя доля	15 (28,3%)
Только справа	7 (13,2%)
Только слева	5 (9,4%)
Только слева	41 (77,4%)
Билатерально	2 (3,8%)
Центральные бронхоэктазы	
Протяженность (%)	
Локальные (только 1 доля)	8 (15,1%)
Диссеминированные (4 и более долей)	10 (18,9%)
Среднее число пораженных долей	2,1
Среднее число пораженных сегментов	3,8



Прогноз в отношении выживаемости лучше у больных ХОБЛ без бронхоэктазов



Бронхоэктазы при ХОБЛ

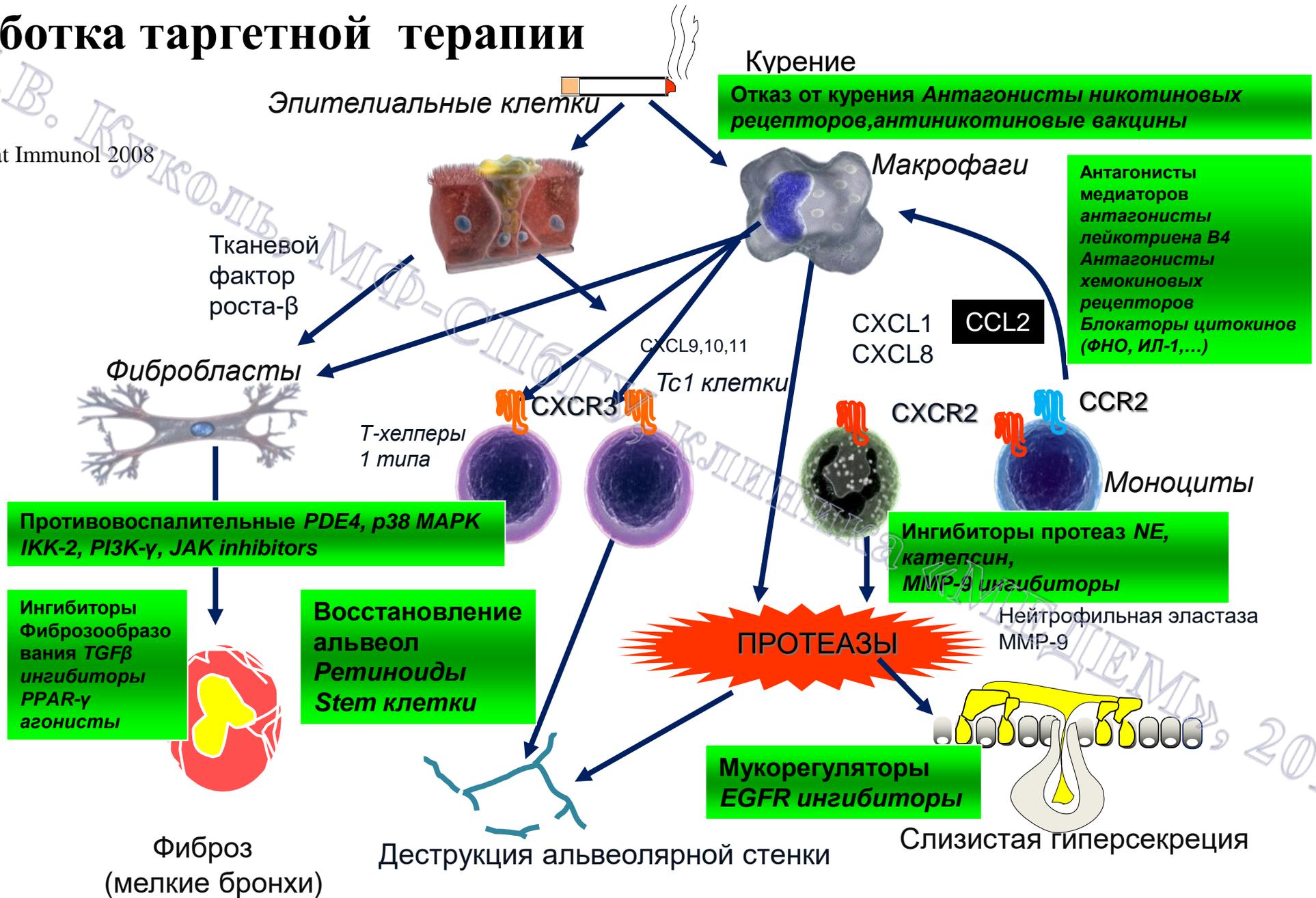
(фенотип: ХОБЛ с бронхоэктазами).

Основные положения GOLD.

- При ХОБЛ чаще встречаются цилиндрические, а не мешотчатые бронхоэктазы
- Бронхоэктазы при ХОБЛ связаны с более продолжительными обострениями и повышением уровня летальности
- Тактика ведения ХОБЛ с бронхоэктазами требует назначения по показаниям базисной бронхолитической терапии, ИГКС (с осторожностью) и антибактериальной терапии.
- Курсы антибактериальной терапии могут быть **длительнее**, чем у больных ХОБЛ без бронхоэктазов

Дальнейшие перспективы терапии ХОБЛ: разработка таргетной терапии

Barnes PJ: Nat Immunol 2008



2017

Сколько всего фенотипов ХОБЛ?

- ХОБЛ у женщин
- ХОБЛ с быстрым прогрессированием
- ХОБЛ у «молодых больных» (с ранним дебютом, моложе 50 лет)
- ХОБЛ и дефицит α -1-антитрипсина
- ???

Л.В. Куколь, МФ-СПбГУ, Клиника «МЕДЕМ», 2017

Сколько всего фенотипов ХОБЛ?

«До настоящего времени не достигнуто согласия в отношении возможного числа и определения различных фенотипов ХОБЛ; их может быть два, а может быть и 210 миллионов (предполагаемое число больных ХОБЛ в мире)».

Благодарю за внимание !



Л.В. Кукольник,

МФ-СШБДУ

КЛИНИЧЕСКА

«МИЕ ДИЕМ»

2017