

Мироненко О.В.

Кафедра внутрішньої медицини І

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»

ЩО ТАКЕ ФЕНОТИПУВАННЯ?

Анотація на публікацію.

У статті надано уявлення про доцільність виділення окремих субтипів (фенотипів) хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Висвітлено сучасні підходи до визначення провідних фенотипів ХОЗЛ. Продемонстровано доцільність індивідуалізації підходів до вторинної профілактики та лікування. Підкреслено необхідність нових підходів до виділення фенотипів, які засновані на даних статистичних методів аналізу (РСА, кластерний аналіз та інші).

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, фенотип, загострення, РСА, медицина 4Р.*

Індивідуалізований підхід у веденні хворих з будь-якою патологією не є новим. «Лікуємо не хворобу, а хворого», так скорочено ми використовуємо повчання великого лікаря М.Я. Мудрова. Стрімке оновлення масиву знань у більшості галузей, та в медицині зокрема, потребує стандартизації підходів у діагностиці та лікуванні хворих.

У 1980 році було засновано сучасну систему медицини, що базується на доказах (Evidens-based medicine – EBM). Її створення сприяло полегшенню укладання клінічних протоколів, що є загальноприйнятими у всьому світі. Однак наріжним каменем EBN є деперсоніфікація, знеособлення ведення хворих згідно результатів рандомізованих клінічних досліджень, які потребують чіткої екстраполяції отриманих результатів. Таким чином формується обмеження рекомендацій для загальної популяції

хворих, яке не враховує фенотипічних особливостей властивих будь-якому захворюванню [4].

Саме тому сьогодні ми маємо об'єднати два підходи: стандартизацію та персоніфікацію, що стає можливим з виділенням у когорті хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) окремих клінічних підтипів – фенотипів.

Фенотип (від грецького *phainotip* – являю, виявляю та *tip*) – це сукупність всіх ознак (зовнішніх і внутрішніх) і властивостей організму, які можна спостерігати при анатомічних, фізіологічних, морфологічних і цитологічних дослідженнях. Фенотип – це результат реалізації генотипу за певних умов зовнішнього середовища.

Загальновідомим є визначення ХОЗЛ: це поширене захворювання, яке можна попередити та лікувати, що характеризується стійким, зазвичай прогресуючим, обмеженням прохідності дихальних шляхів та асоціюється із підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на дію шкідливих часток та газів. Тяжкість перебігу захворювання в окремих пацієнтів обумовлена його рецидивом та наявністю супутніх захворювань. Згідно коментарів експертів, що наведені у Наказі МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555, ХОЗЛ – результат взаємодії генів з оточуючим середовищем. В деяких випадках ХОЗЛ є результатом спадкового дефіциту альфа1-антитрипсину. Низька вага при народженні, вади розвитку легенів, часті респіраторні інфекції в ранньому віці і в дитинстві, низький соціально-економічний статус, наявність бронхіальної астми та/або бронхіальної гіперреактивності, хронічний бронхіт, респіраторні інфекції – чинники, що впливають на розвиток та прогресування ХОЗЛ [1, 2, 7, 10].

До факторів ризику ХОЗЛ також належать несприятливі умови професійної діяльності, погодні умови і клімат (туман та підвищена вологість), інфекційні чинники.

Тривалий період у веденні хворих на ХОЗЛ застосовувався симптоморієнтований (реактивний) підхід, який не зарекомендував себе як

стовідсотково ефективний. Саме тому пульмонологи світу почали обговорення новітніх підходів менеджменту хворих, які полягають у пріоритетності прогностичного, профілактичного та персоналізованого шляхів, що передбачають активну участь хворого у процесі лікування. Таку тенденцію відзначено також і в інших галузях медицини, вона має назву Medicine 4P (predictive, preventive, personalized, participatory) [3, 4].

Реалізації принципу 4P щодо хворих на ХОЗЛ сприятиме виділення окремих фенотипів (personalized).

Звернімо увагу на наступну схему:

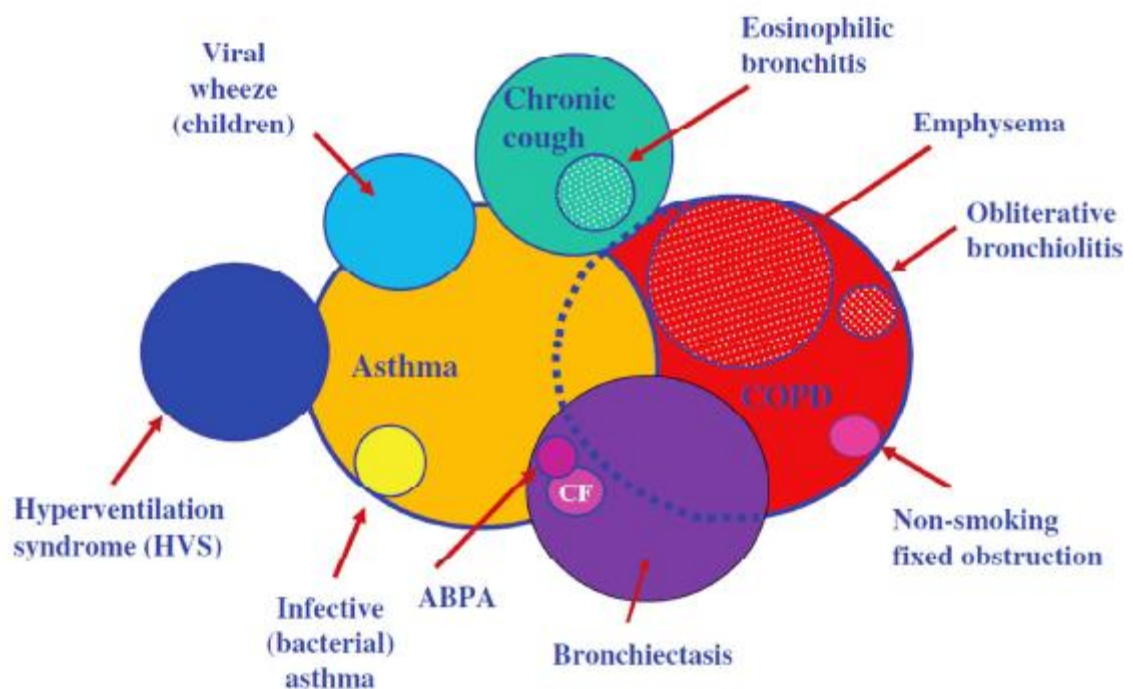


Рис. 1. Гетерогенність синдрому порушення вентиляційної функції легень.

Наведений рисунок дозволяє детальніше розібратися в тому, як багато та які саме патологічні стани можуть бути важливими патогенетичними чинниками у формуванні не лише синдрому бронхіальної обструкції взагалі, а й ХОЗЛ зокрема (Wardlaw et al.).

Таким чином стає зрозумілим, що для ХОЗЛ є характерною значна гетерогенність клінічної картини та прогресування захворювання, що й призвело до виникнення формулювання поняття «фенотип ХОЗЛ» та спроби

встановити його особливості для хворих з середньо тяжким та тяжким перебігом хвороби.

Фенотип ХОЗЛ (за MeiLan K. Han, Agustí A. et al.) – це поодинокі характерна ознака захворювання або їх комбінація, яка демонструє відмінності між хворими на ХОЗЛ та асоціюється з клінічно значущими проявами захворювання (симптоми, загострення, відповідь на лікування, швидкість прогресування чи смерть) [1, 2, 3, 12].

У 1955 році А. Dornhorst розподілив хворих на ХОЗЛ згідно клінічних особливостей, тобто виділив клінічні фенотипи. Ним було запропоновано такі поширені поняття як «рожеві пихкуни» та «сині набрячники» (blue bloater and pink puffer). Означені терміни відповідають емфізематозному та бронхітичному підтипам за В. Burrows, які пізніше отримали назви «тип А ХОЗЛ» та «тип В ХОЗЛ» [14]. В російськомовній літературі можна також зустріти терміни «задишковий» та «ціанотичний» відповідно. Наведений нижче рисунок є французькою версією загальновідомого зображення двох найтипівіших клінічних варіантів ХОЗЛ (рис. 2).

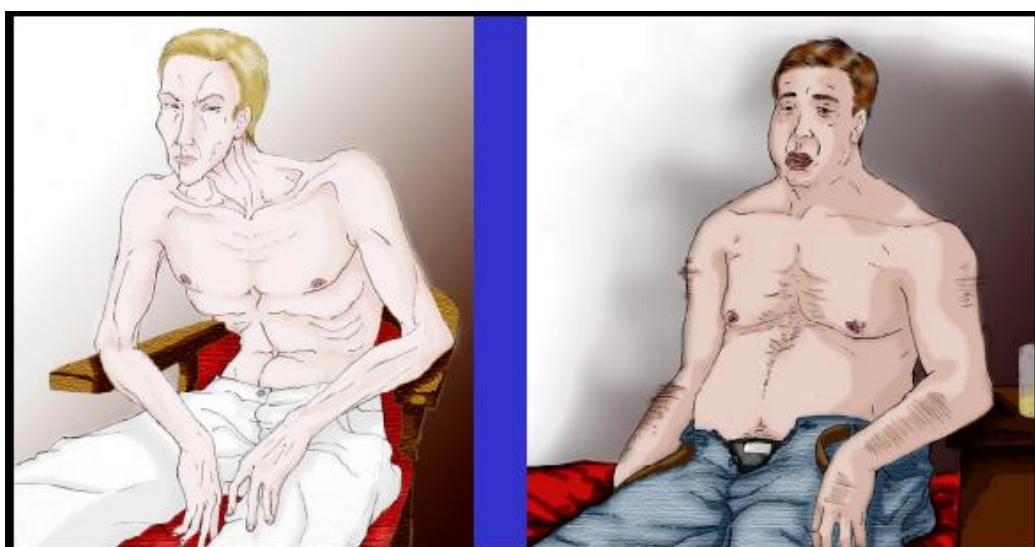


Рис. 2. Хворі на ХОЗЛ з емфізематозним (ліворуч) та бронхітичним (праворуч) фенотипами.

Сьогодні респіраторна медицина світу пропонує значно більше клінічних варіантів перебігу ХОЗЛ [8, 13, 16, 19, 20]. Навіть існує авторитетна думка про те, що ХОЗЛ є синдромом, який включає в себе групу обструктивних захворювань, що мають подібні ознаки та певні відмінності. Сучасний опис типової клінічної картини ХОЗЛ не відображує неоднорідність пацієнтів цієї клінічної групи.

Серед найбільш перспективних сьогодні виділяють такі потенційні фенотипи:

- стадія II за GOLD;
- вперше виявлені/неліковані/«наївні» хворі на ХОЗЛ;
- бульозна хвороба;
- дефіцит α 1-антитрипсину;
- ХОЗЛ у поєднанні з бронхіальною астмою/гіперреактивністю дихальних шляхів;
- «молоді» (молодші за 50) хворі на ХОЗЛ;
- ХОЗЛ у жінок;
- фенотип із швидким прогресуванням;
- клінічні підтипи згідно статусу паління;
- ІМТ як ознака фенотипу;
- фенотип з частими загостреннями [1, 2, 13, 14, 15, 16, 17].

Найбільший внесок у деталізацію особливостей фенотипів ХОЗЛ зробили, та продовжують робити, широкомасштабні дослідження, тобто доказова медицина зійшла зі шляху глобалізації та повернулася до кожного хворого. Найсуттєвіші результати отримано за результатами таких досліджень як ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Endpoints), COPDgene, SPIRO-MICS, PLATINO, TORCH, UPLIFT та інші.

Суть виділення фенотипів полягає у ідентифікації окремих груп хворих, які будуть співставимі за клініко-функціональними ознаками та профілем терапевтичної відповіді внаслідок аналогічних біологічних та патофізіологічних механізмів захворювання [17].

Щодо фенотипів ХОЗЛ, то сьогодні найважливішими з точки зору прогнозу та вибору лікування є визначення наступних факторів:

- стать;
- вік;
- вплив факторів оточуючого середовища, насамперед паління;
- ступінь та тип зниження параметрів функції зовнішнього дихання (швидкість зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), наявність гіперінфляції та/або гіперреактивності);
- виразність суб'єктивних симптомів (задишка, депресія);
- наявність системних проявів (зниження толерантності до фізичного навантаження, зниження або надмірна вага тіла);
- схильність до частих загострень;
- порушення газообміну;
- наявність супутньої патології (захворювання серцево-судинної системи, метаболічні порушення тощо).

Одним з названих вище найважливіших параметрів визначення фенотипу ХОЗЛ є швидкість зниження функції зовнішнього дихання (ФЗД). Всіх хворих на ХОЗЛ можна умовно розділити на дві підгрупи: з більш швидким зниженням ФЗД та більш повільним. Вказані фенотипи можуть спостерігатись у осіб з різним ступенем тяжкості ХОЗЛ (тобто вихідним рівнем ОФВ₁). Тобто і серед хворих з легким ступенем обструкції, і серед хворих з тяжкими порушеннями ФЗД можуть бути хворі з різною швидкістю падіння ОФВ₁. Зрозуміло, що підходи до ведення таких пацієнтів також мають суттєво відрізнятись. Пріоритетним напрямком у випадку швидкого прогресування падіння ФЗД має стати зниження його швидкості, що дозволить нам реалізувати принцип preventive [3, 4, 9, 10].

За думкою Burgel P.R. et al. сьогодні не можна намагатися віділити фенотипи лише на підставі накопичених теоретичних знань. Так, іспанськими дослідниками було проведено дослідження відмінностей рівнів

маркерів системного запалення серед хворих з емфізематозним та бронхітичним фенотипами: жоден з досліджуваних показників (фібриноген, ТНФ, СРП та інші) не показали суттєвих відмінностей. Таким чином ми не отримали інструменту для виділення фенотипів та досі не маємо чітких орієнтирів для визначення прогнозу та персоніфікації ведення хворих на ХОЗЛ [5, 6].

Проведене дослідження ще раз підтверджує необхідність застосовування новітніх статистичних підходів. Найбільш уживаними при цьому мають стати метод головних компонент (РСА), кластерний аналіз, мультифакторний аналіз та дискримінантний аналіз. Використовуючи метод РСА групою вчених за керівництвом Burgel P.R. було обстежено 332 хворих на ХОЗЛ у Франції. РСА було проведено з використанням восьми ознак, що дозволили виділити 4 потенційних фенотипи хворих на ХОЗЛ (табл.1).

Таблиця 1. Фенотипи хворих на ХОЗЛ згідно класифікації Burgel P.R.

Ознака	Характеристика згідно фенотипу			
	Фенотип I: молодий/ тяжкий	Фенотип II: старий/ легкий	Фенотип III: молодий/ середньої тяжкості	Фенотип IV: старий/ тяжкий
Вік	Молодий	Похилий	Молодий	Похилий
Респіраторне захворювання*	Дуже тяжкий	Легкий	Помірної тяжкості	Помірної тяжкості
Нутритивний статус	Зижений	Підвищений	Нормальний	Підвищений
Хронічна серцева недостатність	Відсутня	Відсутня	Відсутня	Часто
Депресія	Дуже часто	Відсутня	Відсутня	Часто
HRQoL (якість життя, згідно захв.)	Дуже тяжкий	Легкий	Помірний	Тяжкий

* – ступінь порушення ФЗД, задишка та частота загострень.

З наведеної таблиці не дуже зрозумілим є те, чому такий важливий показник як активність перебігу захворювання респіраторної системи наведено як інтегральну ознаку, а не оцінювався окремо. Ще низку запитань ставлять перед собою і автори розробленого алгоритму: чи є фенотип I таким, що має ранню маніфестацію та найвищу швидкість зниження функції зовнішнього дихання? Чи можливо, що серед хворих фенотипу II не відзначається значного падіння ФЗД? Можливо фенотип III виникає у хворих з поступовим розвитком хвороби малих дихальних шляхів? Чи є фенотип IV системним ХОЗЛ? Усі ці питання належить вирішити дослідникам найближчим часом.

Таким чином ми бачимо, що існує досить обмежена кількість робіт щодо поширеності, захворюваності та природнього розвитку різних фенотипів хронічного обструктивного захворювання легень, що й має стати предметом подальших досліджень.

Перелік використаної літератури:

1. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии / Авдеев С.Н. // Consilium medicum. – 2010. - прилож. – С. 23–28.
2. Авдеев С.Н. Терапия ХОЗЛ: все ли мы делаем для оптимального контроля заболевания? / Авдеев С.Н. // «Здоров'я України». – 2013. – № 1 (тематичний номер).
3. Аверьянов А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями: возможные пути решения проблемы / А.В. Аверьянов, К.А. Зыков // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 2. – С. 38–42.
4. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты / С.И. Овчаренко // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 113–117.
5. Перцева Т.А. Пациент с высоким риском обострений ХОЗЛ: кто он и как ему помочь? / Т.А. Перцева // Укр. пульмонолог. журнал. – 2012. – № 2. – С. 17–19.
6. Фещенко Ю.И. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? / Ю.И. Фещенко // «Здоров'я України». – 2011. – № 1 (тематичний номер).

7. Фещенко Ю.И. Смена парадигмы в лечении ХОЗЛ: удастся ли повысить эффективность терапии этого заболевания? / Ю.И. Фещенко // «Здоров'я України». – 2011. – № 20. – С. 14–16.
8. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation / B. Zvezdin, S. Milutinov, M. Kojicic, [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136. – № 2. – P. 376–380.
9. Agusti A. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. / A. Agusti, P. Sobradillo, B. Celli // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 1129–1137.
10. Agusti A. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization / A. Agusti, B. Celli // Eur. Respir. J. – 2011. – V. 38. – P. 749–751.
11. Agusti A. The COPD control panel: towards personalized medicine in COPD / A. Agusti, W. MacNee // Thorax Online First, published on November 1, 2012 as 10.1136/thoraxjnl-2012-202772.
12. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. / A. Agusti, P. Calverley, B. Celli, [et al.] // Respir. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 122–136.
13. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M.K. Han, A. Agusti, P.M. Calverley, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 598–604.
14. Fernández C.S. Differences in biomarkers of systemic inflammation in two phenotypes of COPD patients / C.S. Fernández // Eur. Resp. J. – 2011. – P. 730.
15. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. / K.F. Rabe, S. Hurd, A. Anzueto, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. Vol. 176. – P. 532–555.
16. Global initiative for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD Revised 2011 [Електронний ресурс] – / J. Vestbo, S. Hurd, A. Agusti, [et al.] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Режим доступу: doi: 10.1164/rccm.201204-0596.
17. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes / J. Garcia-Aymerich, F.P. Gomez, M. Benet, [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 430–437.
18. Longitudinal validation of clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis / P.-R. Burgel, J.-L. Paillasseur, D. Caillaud, [et al.] // Eur. Resp. J. – 2010. – Vol. 36. – P. 531–539.
19. http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Respirat_3/08-09.pdf
20. Mirnezami R. Preparing for precision medicine / R. Mirnezami, J. Nicholson, A. Darzi // New Eng. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 489–490.

РЕЗЮМЕ

Что такое фенотипирование?

Мироненко Е.В., к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины 1 ГУ «ДМА МОЗ Украины»

В статье дано представление о целесообразности выделения отдельных субтипов (фенотипов) хронического обструктивного заболевания легких. Освещены современные подходы к определению фенотипов ХОЗЛ. Показана целесообразность индивидуализации подходов к вторичной профилактике и лечению. Подчеркнута необходимость новых подходов к выделению фенотипов, которые заключаются в статистических методах (РСА, кластерный анализ и др.).

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, фенотип, обострение, РСА, медицина 4Р.

ABSTRACT

WHAT IS PHENOTYPING?

Myronenko Olena V. PhD, docent, State Institution «DMA»

Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) is heterogenic disorders with some clinical subtype – phenotype. The article outlines the key predictors of the phenotype, the ways to search diagnostic criteria markers. Note the need of differential treatment to patient management in COPD phenotype.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, exacerbation, РСА, 4Р medicine.