



**Проф. Т.С. Оспанова, проф. Ж.Д. Семидоцкая,  
доц. И.А. Чернякова, ас. Е.Н. Пионова, ас. Н.С. Трифонова**

Харьковский национальный медицинский университет,  
Кафедра пропедевтики внутренней медицины №2 и медсестринства

## **Фенотипы ХОЗЛ — путь к персонифицированной медицине XXI века**

В последние 20 лет нарастает интерес медицинской общественности, врачей различных специальностей, интернистов, пульмонологов, микробиологов, эпидемиологов к хроническому обструктивному заболеванию легких (ХОЗЛ) [1]. Этот интерес связан со стремительным увеличением показателей заболеваемости, инвалидности и смертности, которые удваиваются каждые 10 лет [2, 3], а также с выраженной коморбидностью при ХОЗЛ: наиболее часто наблюдаются поражения органов сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой систем и опорно-двигательного аппарата [4–9]. При ХОЗЛ и ИБС описано дезадаптивное ремоделирование сердечной мышцы [10, 11]. В настоящее время одной из причин коморбидности признаются генетические факторы: описаны АС/АG аллели генотипов СВ А138С/А186G, ТТ/СТ аллели генотипов ИЛ -33 G308А/С3953Т, гетерозиготный D1 генотип АПФ при хронической кардиореспираторной патологии и гомозиготный DD генотип АПФ у больных с отягощенным респираторным анамнезом даже без сопутствующей кардиальной патологии [11]. Значительная роль придается развитию системного воспаления, оксидативного стресса, протеазно-антипротеазного дисбаланса, эндотелиальной дисфункции, иммунному ответу [1, 12]. Обсуждается роль ускоренного старения, развитие аутофагии при острых и хронических заболеваниях легких [13–15], предлагаются многочисленные биомаркеры для клинического использования при ХОЗЛ [16–18], которые в

сочетании с показателями состояния легочной ткани позволят сделать новые шаги в фенотипировании. Следует заметить, что большинство существующих ныне биомаркеров не являются специфичными для ХОЗЛ [19], и сегодня их исследование зачастую недоступно для практикующих врачей.

В 2010 г. группа международных экспертов признала основным приоритетом респираторной медицины изучение фенотипов ХОЗЛ с целью максимальной индивидуализации подходов к профилактике, лечению, реабилитации, улучшению качества жизни [20, 21].

Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных многочисленным аспектам ХОЗЛ, несомненные достижения в диагностике и лечении этой сложной гетерогенной болезни, механизмы ее прогрессирования, многие проблемы ХОЗЛ остаются неразрешенными. В частности, не учитывается состояние функции почек для прогнозирования течения ХОЗЛ, выявления сопутствующей хронической болезни почек (ХБП), острого повреждения почек (ОПП). А между тем известны пульморенальные синдромы, в основе которых находятся сродство антигенных структур почек и легких, реакция почек на гипоксию, метаболические расстройства. При ХОЗЛ развитие ХБП и ОПП может быть связано также с коморбидными состояниями: кардиоренальным синдромом при гипертонической болезни (ГБ), ИБС, диабетической нефропатией при сахарном диабете (СД).

**Цель работы:** изучить влияние функции внешнего дыхания, ремоделирования миокарда, системного воспаления на функциональное состояние почек с целью выделения фенотипов ХОЗЛ для оптимизации диагностики и лечения.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 34 пациента, страдающих ХОЗЛ: 14 женщин и 20 мужчин, поступивших в пульмоаллергологическое отделение ХОКБ в связи с обострением болезни. Диагноз ХОЗЛ устанавливался соответственно критериям GOLD [22] и приказам МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. и № 555 от 27.06.2013 г. [23, 24]. Возраст обследованных больных колебался от 42 до 82 лет, в среднем 60,00 [54,00—67,00] года. В группу В отнесены 11 больных, в группу С — 14 и в группу D — 9 пациентов. Курение отрицали 6 пациентов, стаж курильщика составлял до 10 пачко-лет у 12 пациентов, до 20 пачко — лет также у 12 пациентов. Продолжительность ХОЗЛ до 5 лет отмечена у 8 пациентов, до 10 лет — у 10, до 20 лет и более — у 16, в среднем 7,00 [5,00—15,00] лет. Частота обострений составила 1 раз в год у 13 пациентов, 2 раза в год — у 7, 3 раза в год — у 5, 4 раза в год — у 8 и до 5 раз в год — у 1 больного. В среднем этот показатель составил 2,00 [1,00—5,00]. Признаки инфекционного обострения имелись у 28 пациентов, которым назначались антибиотики (респираторные фторхинолоны, цефалоспорины 3 поколения, макролиды). Лечение проводилось согласно рекомендациям [22, 25]: короткий курс системных глюкокортикостероидов (СГКС), ингаляционные ГКС (ИГКС), бета2-агонисты и М-холинолитики пролонгированного и короткого действия, метилксантины в/в, оксигенотерапия с помощью концентратора кислорода. Ингаляционное введение лекарственных препаратов осуществлялось с помощью небулайзера. Диагностика и лечение сопутствующей патологии осуществлялись согласно рекомендациям специалистов (кардиолога, эндокринолога, гастроэнтеролога и пр.). Больные обследованы при поступлении в стационар и на 14 день лечения. ГБ отмечена — у 22 больных, аортокардиосклероз — у 25, стенокардия — у 3, постинфарктный кардиосклероз — у 3 пациентов. СД типа 2 страдали 11 больных.

При объективном обследовании ИМТ колебался от 18 до 24 кг/м<sup>2</sup> у 24 пациентов, от 30 до 40 кг/м<sup>2</sup> — у 9 и более 40 кг/м<sup>2</sup> — у 1 пациента. Цианоз кожи и слизистых отмечен у всех пациентов, умеренные отеки голеней и стоп — у 16 больных. Частота дыханий (ЧД) при поступлении в стационар колебалась от 18 до 30 в мин, в среднем 24,02 в мин. При аускультации легких ослабленное дыхание отмечено у 13 пациентов, жесткое — у 21, свистящие хрипы констатированы у 30 пациентов, жужжащие — у 3 и незвучные мелкопузырчатые влажные хрипы — у 3 пациентов. Умеренная артериальная гипертензия отмечена у 9 пациентов, субфебрильная температура тела у 10 пациентов. Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста с 6 — минутной ходьбой в соответствии со стандартным протоколом и составляла при поступлении 373 м. Повышение коли-

чества лейкоцитов в периферической крови (от 10,1 до 22,5 Г/л, в среднем 19,0Г/л) выявлено у 17 пациентов, умеренное количество лейкоцитов в мокроте у 28 пациентов. Уровень С-реактивного белка (СРБ) составлял 5,28 [2,1—7,5], насыщение кислородом артериальной крови (SpO<sub>2</sub>) у 18 пациентов колебалось от 90% до 95 %, у 10 — от 85% до 89%, у 3 — от 75% до 79%, в среднем составляя 92,00 [75,00—96,00]. Протеинурия от 0,2 до 0,87% обнаружена у 4 пациентов, осадок мочи без особенностей. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Cockcroft-Gault и составила в среднем 81,65 [58,60-129,00] мл/мин: у 9 пациентов СКФ составляла более 90 мл/мин, у 20 — 60 — 89 мл/мин и у 1 пациента — 58,6 мл/мин. Гиперфильтрация (120,00 — 126,4 мл/мин) обнаружена у 4 пациентов.

На ЭКГ патологии не обнаружено у 6 пациентов, синусовая тахикардия отмечена у 18, признаки перегрузки правого предсердия у 15, гипертрофии правого желудочка у 12, гипертрофии левого желудочка у 11 пациентов. При рентгенологическом исследовании изменений не выявлено у 3 пациентов, у 25 — признаки бронхита, в сочетании с пневмосклерозом — у 22 и с эмфиземой — у 2 обследованных. Оценка вентиляционной функции легких осуществлялась на основе регистрации отношений поток-объем в процессе маневра форсированного выдоха с помощью компьютерного спирографа. Проанализированы результаты постбронходилатационного теста: ОФВ<sub>1</sub> составил 46,5 [29,00—63,00]%, ФЖЕЛ 58,94 [43,00—66,00]%, индекс ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,68 [0,63—0,71], обратимость бронхиальной обструкции 5,00 [4,00—8,00]% по отношению к должным величинам.

Для оценки морфофункционального состояния миокарда выполнены стандартные ультразвуковые исследования. Изучались следующие морфологические показатели: линейные размеры левого желудочка (конечный диастолический объем (КДО ЛЖ); конечный диастолический размер (КДР ЛЖ); конечный систолический размер (КСР ЛЖ); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Кроме того, проанализированы конечный систолический диаметр правого предсердия (КСД ПП) и конечный диастолический размер правого желудочка (КД РПЖ). Исследованы также функциональные показатели: фракция выброса левого желудочка (ФВ) и среднее давление в легочной артерии (СДЛА).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета Statistica 10 с использованием непараметрических методов. Данные выражены медианой с межквартильным диапазоном (Ме [25—75%]), если не указано другое. Для выявления различий между независимыми группами использовали тест Манна-Уитни (U). Зависимость между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R). Проведен также кластерный анализ полученных данных, для графического отображения результатов построены дендрограммы (деревья объединения переменных).

**Результаты исследования.** Пациенты разделены на 2 группы, критерием разграничения избрана величина СКФ 90 мл/мин. Средний возраст пациентов 1 группы (СКФ<90 мл/мин, n=25) составил 61,8 [42—82] лет, во 2 группе (СКФ>90 мл/мин, n=9) — 50,7 [42—68] лет. У больных 1 группы частота обострений составила 2,56 [2,00—4,00] в год, у больных 2 группы — 1,66 [1,00—4,00] обострения в год (p=0,046). Длительность ХОЗЛ у пациентов 1 группы составила 7,00 [5,00—15,00], во 2 группе — 10-00 [5,00—18,00], p = 0,66.

У пациентов 1 группы чаще наблюдалась сопутствующая патология: СД типа 2 — у 8 пациентов (38%) 1 группы и 2 больных (22%) 2 группы ; ИБС (стенокардия, аортокардиосклероз) — у 20 пациентов 1 группы, (из них у 3 (95,2%) постинфарктный кардиосклероз) и у 5 (55,5%) больных 2 группы стабильная стенокардия. ГБ диагностирована у 16 пациентов 1 группы (76%) и 2 пациентов 2 группы (22%).

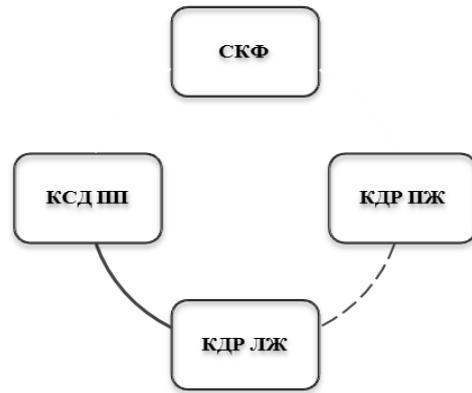
После проведенного лечения состояние больных в обеих группах улучшилось: уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой после лечения составил 495,8 м), нормализовались температура тела, ЧД, количество лейкоцитов в периферической крови, SpO<sub>2</sub>, исчезли свистящие хрипы, незначительные отеки стоп сохранялись у 4 пациентов. Улучшились также результаты опросников САТ и mMRS. Однако показатели ФВД изменились незначительно: ОФВ<sub>1</sub> 52 [36,00—65] %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 0,69 [0,66—0,71]. Достоверных различий ответа на терапию в 1 и 2 группах не обнаружено. Уменьшение клинических симптомов бронхиальной обструкции наиболее вероятно связано с влиянием ГКС и антибактериальной терапии.

Исследование морфофункциональных характеристик миокарда показало следующее: КДО ЛЖ составил 16,9 [13,8—19,5] см, КДР ЛЖ — 5,85 [4,8-6,2] см, ТЗСЛЖ 1,3 [1,2—1,4] см, ТМЖП 1,3 [1,0—1,4] см, ИММЛЖ 86 [76—96], ФВ 64,0 [58—65] %. СДЛА в среднем составило 32,00 [26,00—38,00] мм рт.ст., КДР ПЖ составил 2,90 [2,4—23,6] см, КСД ПП — 3,9 [3,4—4,3] см.

Таким образом, обнаружены признаки ремоделирования правого предсердия, правого и левого желудочков, признаки легочной гипертензии.

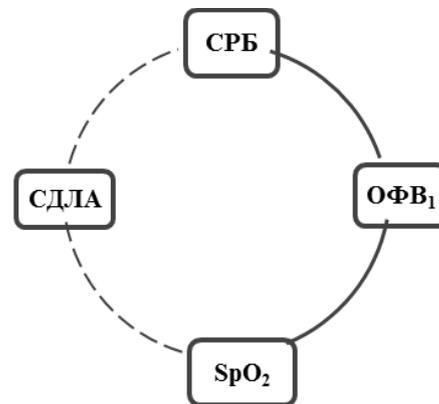
Корреляционный анализ связей между СКФ и показателями ЭхоКГ свидетельствует о наличии отрицательной умеренной силы зависимости между СКФ и КДР ЛЖ (R=-0,38), КСД ПП (R =-0,48), КДР ПЖ (R=-0,46). Положительная сильная зависимость выявлена между КСД ПП и КДР ПЖ (R =0,85). Между индексом ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и СКФ существует прямая умеренная зависимость (R=0,43). Наряду с этим, существует прямая умеренная зависимость между СРБ и СДЛА (R=0,49), средней силы отрицательная зависимость выявлена между СДЛА и ОФВ<sub>1</sub> (R=-0,69), ФЖЕЛ (R=-0,61), СРБ и ОФВ<sub>1</sub> (R=-0,51), а также между СРБ и SpO<sub>2</sub> (R=-0,51). Достоверные величины взаимосвязей показателей отражены в виде корреляционных плеяд на рис. 1 и рис. 2.

При кластеризации полученных данных сформированы 2 кластера (рис. 3): первый образовали СКФ, SpO<sub>2</sub>, которые объединялись с ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, и второй, находящийся на большом межкластерном расстоянии от первого. Во втором кластере выявлена сильная парная зависимость между СРБ, индексом Тиффно и частотой обострений.



— — отрицательная умеренной силы зависимость  
 — — прямая умеренная зависимость  
 — — положительная сильная зависимость

Рис. 1. Корреляционная плеяда взаимосвязей СКФ с показателями Эхо-КГ



— — средней силы отрицательная зависимость  
 — — прямая умеренная зависимость

Рис. 2. Корреляционная плеяда взаимосвязей СКБ с показателями ОФВ1, СДЛА, SpO<sub>2</sub>

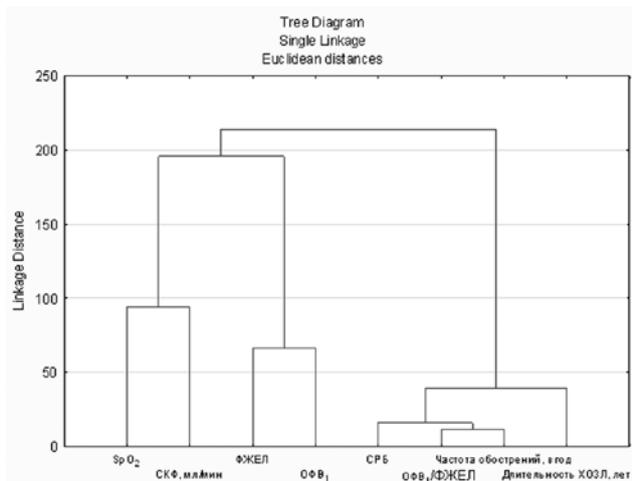


Рис. 3. Кластерный анализ исследуемых показателей у пациентов с ХОЗЛ

Это дополняет результаты корреляционного анализа, который также выявил наличие двух независимых плеяд, образуемых СКФ и СРБ. Объединение в один кластер СКФ и  $SpO_2$  свидетельствует о парной взаимосвязи между этими показателями и через них с показателями ФВД. По-видимому, нарушение вентиляции при ХОЗЛ вызывает гипоксию, влияющую на СКФ. Второй кластер подчеркивает связь частоты обострений, СРБ и ФВД, а также в меньшей степени длительности ХОЗЛ. Большое межкластерное расстояние свидетельствует о достаточно автономной регуляции изменений этих переменных и управления ими разными подсистемами организма.

**Обсуждение результатов.** Несмотря на лавинообразно нарастающее количество исследований, посвященных ХОЗЛ, понимание сущности болезни, причин ее прогрессирования, значение молекулярно-клеточных механизмов развития ХОЗЛ [14, 26], выделение маркеров системного воспаления [16, 17, 27], патогенез развития обострений [18, 28], коморбидности, принципы фенотипирования [28, 29], остаются предметом дискуссий и требуют дальнейшего изучения. В центре нашего внимания находилось исследование взаимосвязи функции почек при ХОЗЛ с другими клиническими параметрами. При выборе дизайна исследования нам представлялось целесообразным использовать общеклинические показатели, доступные для оценки не только пульмонологам, но и терапевтам, семейным врачам.

Особенностью течения ХОЗЛ у обследованного контингента пациентов была выраженность бронхообструктивного синдрома и частота инфекционно-зависимого обострения (повышение температуры тела, лейкоцитоз периферической крови, лейкоциты в мокроте у 28 пациентов), что потребовало назначения СГКС, ИГКС и антибиотиков. Не обнаружено также повышение в крови уровня СРБ, популярного биомаркера системного воспаления.

Проведен корреляционный анализ связей между СКФ, показателями ФВД, ЭхоКГ, которые свидетельствуют о том, что СКФ уменьшается при увеличении нагрузки на правые отделы сердца и увеличении обструкции дыхательных путей. Напротив, гипертрофия левого желудочка сопровождается увеличением СКФ, что может быть связанным с увеличением сердечного выброса, минутного объема. Эти данные подчеркивают влияние ремоделирования миокарда на функцию почек (рис. 1).

Обнаружена умеренная прямая корреляция между СРБ и СДЛА (возможность васкулопатии), отрицательные связи между СРБ,  $ОФВ_1$ , подтверждающие значение СРБ как показателя системности воспалительного процесса при ХОЗЛ [30]. Отрицательная связь выявлена между СРБ и  $SpO_2$ , что свидетельствует о роли гипоксии в развитии системного воспаления (рис. 2).

Кластеризация дополняет результаты корреляционного анализа обнаруженным сходством между СКФ и  $SpO_2$ , что свидетельствует о роли гипоксии в нарушениях функции почек при ХОЗЛ. Сходство СРБ, частоты обострений, ФВД, длительности бо-

лезни подчеркивает влияние СРБ как показателя системного воспаления на течение ХОЗЛ (рис. 3.) Следует отметить, что при проведении корреляционного анализа также выделены 2 плеяды, в одну из которых вошла СКФ, в другую СРБ. Современная наука все больше значения придает классификации изучаемых объектов, выявление различий и сходств кластеров может способствовать углубленному познанию патогенеза различных симптомов и синдромов. При этом важная роль придается сопоставлению результатов различных видов анализа.

Согласно принципам современной персонализированной медицины [21, 28, 29, 31, 32] клинические фенотипы должны учитываться при лечении пациентов, фенотипирование может помочь практикующему врачу прогнозировать реакцию пациента на фармакологическое вмешательство и является началом пути к лекарствам, ориентированным на конкретного пациента [33]. В настоящее время усилия фармакологов направлены на создание новых комбинаций фиксированных доз бета2-агонистов продолжительного действия (LABA) с ИГКС, LABA с пролонгированными антагонистами мускариновых рецепторов (LAMA), разрабатываются «тройные» ингаляторы, бифункциональные соединения, обладающие эффектами мускаринового антагониста и агониста бета2-адренорецепторов (MABA), новые ингибиторы фосфодиэстеразы 4, целевые «таргетные» противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты. Эффекты этих препаратов во многом зависят от фенотипа ХОЗЛ [32—34]. Высказывается мнение, что современные методы лечения не способны ликвидировать воспаление, предупредить прогрессирование болезни, снизить смертность [32]. В перспективе ожидается использование наночастиц для доставки лекарственных препаратов к определенному месту, терапия стволовыми клетками, тканевая инженерия дыхательных путей, бронхоскопическая терапия на основе абляции парасимпатических нервов и многие другие новые, нередко неожиданные подходы к лечению ХОЗЛ (использование статинов, витамина D, акупунктура, йога и пр.), индивидуальный выбор которых будет определяться фенотипом болезни [1].

27 января 2017 г. опубликован Доклад рабочей группы по глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОЗЛ, отражающий результаты планового большого пересмотра подходов к диагностике и лечению ХОЗЛ: отделение симптомов от спирометрической оценки состояния пациента, учет пороговых значений спирограммы для выбора нефармакологического лечения, в частности, редукции объема легких, трансплантации легких, оценка риска обострений, степени влияния симптомов на общее состояние здоровья. Предлагаются стратегии деэскалации медикаментозной терапии, варианты немедикаментозного лечения: вакцинация, борьба с курением, программы пульмонологической реабилитации (физические тренировки, обучение самопомощи, коррекция поведения пациента с целью улучшения физического и психологического состояния, повышения приверженности к терапии). Внимание

врачей обращается к оказанию паллиативной помощи, обеспечению достойного конца жизни, стратегии контроля симптомов, снижающих качество жизни (сонное апное, одышка, боль, тревожность, депрессия, нарушения питания). Эти рекомендации основаны на персонализированном подходе к диагностике и лечению пациента, страдающего ХОЗЛ, выделении фенотипов [25].

На основании полученных нами результатов выделяется фенотип (субфенотип) ХОЗЛ с учетом уровня СКФ: СКФ менее 90 мл/мин, возраст старше 60 лет, частота обострений более 2 в год, тяжесть коморбидных состояний. Выделение такого фенотипа представляется актуальным, поскольку привлечет внимание практикующих врачей к функциональному состоянию почек при ХОЗЛ, позволит прогнозировать риски развития ХБП, ОПП, послужит основанием для внесения в мониторинг течения ХОЗЛ исследования микроальбуминурии (МАУ), уровня сывороточного креатинина.

Снижению СКФ при ХОЗЛ может способствовать гипоксия, которая вызывает спазм мелких артерий, в том числе, почек, ишемию нефронов, а также усугубляет тяжесть коморбидных состояний. Имеются данные о том, что при хронической сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, при АГ умеренное снижение СКФ сопровождается удвоением риска кардиальной смерти. Дозозависимым фактором снижения СКФ и появления МАУ при ХОЗЛ является курение, особенно у лиц с артериальной гипертензией, а также ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> у молодых людей.

Предлагаемый фенотип основан на оценке анамнеза, «простой интуитивной оценке тяжести болезни» (GOLD 2016), результатов общеклинических доступных практикующему врачу исследований и может помочь персонализировать терапию с учетом состояния почек. В монографии, посвященной «новым оттенкам проблемы ХОЗЛ» [17], высказывается справедливое мнение о том, что большинство опубликованных работ представляют результаты небольших

исследований, которые должны быть дополнительно оценены в больших когортах пациентов.

С целью уменьшения риска развития ХБП у пациентов с ХОЗЛ необходимо разработать стратегию снижения частоты обострений индивидуально у каждого больного, стимулировать приверженность пациента к лечению коморбидной патологии. В 2010 г. в качестве одного из приоритетных направлений респираторной медицины признано изучение клинических нозологических единиц ХОЗЛ и выработка определений, позволяющих их идентифицировать [21]. Насколько перспективно это направление при ХОЗЛ, покажет будущее.

#### Выводы

1. У пациентов с ХОЗЛ обнаружены обратные корреляционные связи между СКФ и ремоделированием правых отделов сердца, прямые связи между СКФ и ремоделированием левого желудочка сердца, что свидетельствует о влиянии ремоделирования миокарда на СКФ.

2. При ХОЗЛ имеется прямая корреляция между СРБ и СДЛА, отрицательные корреляции между СРБ, ОФВ<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub>, что подчеркивает роль СРБ в развитии системного воспаления при ХОЗЛ, роль гипоксии в его развитии.

3. Кластеризация полученных данных свидетельствует о наличии двух кластеров: в первый входят СКФ, SpO<sub>2</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, второй составили СРБ, индекс Тиффно, частота обострений и длительность ХОЗЛ.

4. Проведенные исследования позволяют выделить клинический фенотип (субфенотип) ХОЗЛ с учетом уровня СКФ (СКФ менее 90 мл/мин., возраст старше 60 лет, частота обострений более 2 в год, тяжесть коморбидных состояний). Выделение фенотипа ХОЗЛ в зависимости от функционального состояния почек позволит персонализировать диагностические, терапевтические, профилактические стратегии при ХОЗЛ, направить их на уменьшение частоты обострений, адекватную терапию коморбидных состояний с целью минимизации рисков развития ХБП.

#### Список использованной литературы

1. Фещенко Ю.І. Хронічне обструктивне захворювання легень: монографія / Ю.І.Фещенко, Ю.Б. Чайковський, М.М. Островський, О.І. Дельцова [та інш]. — Івано-Франківськ, СІМІК, 2016. — 400 с.
2. Фещенко Ю.І. Хроническое обструктивное заболевание легких — актуальная медико-социальная проблема / Ю.І. Фещенко // Укр.пульмонолог. журнал. — 2011. — №2. — С. 6.
3. Mathers C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS. Med. — 2006. — Vol. 3 (11) — P. 442.
4. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. — 2008. — №1. — С. 5—13.
5. Клестер Е.Б. ХОБЛ в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиники, течения, оптимизация комплексного лечения / Е.Б. Клестер. Автореф. дис. д.мед.н., Барнаул. — 2009. — 46 с.
6. Тришина В.В. Роль ХОБЛ в развитии почечной патологии / В.В. Тришина, Л.В. Бычкова, М.Г. Федоренко // Вестник Российского университета дружбы народов. — 2011. — №2. — С. 37—39.
7. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа / Под ред. А.Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2004. — 61 с.
8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Здоров'я України. — 2010. — №2. (231). — С. 26—27.
9. Sin D.D. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano [et al] // Eur. Respir. J. — 2006 — Vol. 28. — P. 1245 — 1257.
10. Боев С.С. Сочетание ХОБЛ и ИБС. Вопросы рациональной терапии. / С.С. Боев, Н.Я. Доценко, И.А. Шехунова [и др.] // Therapia. Український медичний вісник. — 2005. — №2. — С. 95—96.

11. Калмиков О.О. Механізми реалізації кардіореспіраторних розладів за хронічних професійних захворювань бронхолегеневої системи із супутньою ішемічною хворобою серця: діагностичні та профілактичні аспекти. / О.О. Калмиков.-Автореф. Дис. д.мед.н. за спец.14.01.02 —внутр. хвороби. — Харків. — 2016. — 39 с.
12. Fischer M.B. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease — antiprotease imbalance, and inflammation / M.B. Fisher, E. Pavlisko, J.A. Voynow // *Int.J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2011. — Vol.6. — P. 413—421.
13. Дельцова О.І. Автофагія — фундаментальні механізми і проблеми / О.І. Дельцова, С.М. Генік // *Світ медицини та біології.* — 2009. — 4. — С.161—166.
14. Boyer L. Cellular senescence and pulmonare disease: COPD as an example / L. Boyer, L. Savale, J. Boczkowski [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* — 2014. — Vol.31(10). — P. 893 — 902.
15. Ryter S.W. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics / S.W. Ryter, A.M. Choi // *Redox Biol.* — 2015.- Vol.4. — P. 215—225.
16. Конопкіна Л.І. Діагностична значущість деяких маркерів системного запалення при інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень / Л.І. Конопкіна // *Український пульмонологічний журнал.* — 2008. — №3 (додаток). — С. 136—137.
17. Agusti A. Biomarkers in COPD / A. Agusti, D.D Sin // *Clin. Chest. Med.* — 2014. — Vol.35 (1). — P.131—141.
18. Brightling C. E. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / C.E. Brightling, // *Ann. Am. Thorac. Soc.* — 2013. — Vol.10. — Suppl. — P. 214—219.
19. Ambade V.N. Diagnostic utility of biomarkers in COPD / V.N. Ambade, A.N. Sontakke, M.S. Barthwal [et al.] // *Respir. Care.* — 2015. — Vol. 60(12). — P.1729—1742.
20. Падыгаева А.В. Фенотип ХОБЛ у жінок з артеріальною гіпертензією: особливості функціонального стану нирок. / А.В. Падыгаева // *Кардіосоматика.* — 2015. — №2. — С. 40—46.
21. Han M.K. 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 (5). — P. 598 — 604.
22. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease, 2013-2016. Available at: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
23. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
24. Наказ МОЗ України №555 від 27 червня 2013р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень».
25. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. Report Available from [http:// goldcopd.org](http://goldcopd.org) // accessed November 2016.
26. Кадушкін А.Г. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Кадушкін, А.Д. Таганович // *Журнал «Военная медицина»* — 2012. — №1. — С.132—138.
27. Крахмалова О.О. Системне запалення як фактор розвитку позалегенових ускладнень ХОЗЛ / О.О. Крахмалова, Л. Воейкова, І.В. Талалай // *Український терапевтичний журнал.* — 2011. — №2. — С. 79—83.
28. Островський М.М. Фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями: вплив на швидкість прогресування хвороби і прогноз для пацієнта / М.М. Островський, М.П. Стовбан // *Здоров'я України.* — 2013. — Тематичний номер. — С.29— 30.
29. Burgel P.R. From COPD definition to COPD phenotypes / P.R.Burgel // *Presse Med.* — 2014. — Vol. 43(12 Pt1). — P. 1337—1343.
30. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В.В. Вельков // *Лабораторная диагностика.* — 2010. — №2 (52). — С. 39—76.
31. Толох О.С. Оптимізація терапії ХОЗЛ з урахуванням клінічного фенотипу / О.С. Толох, Н.Д. Рудницька, У.Б. Чуловська, Х.І. Вольницька // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* — 2015. — №9 — 10 (88—89). — С.12—16.
32. Barnes P.J. Identifying molecular targets for new drug development for chronic obstructive pulmonary disease: what does the future hold? / P.J. Barnes // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 36(4). — P. 508—522.
33. Lopez — Campos J.L. Moving towards patient-medicine for COPD management: multidimensional approaches versus phenotype — based medicine — a critical view / J.L. Lopez — Campos, V. Bustamante, X. Munoz [et al] // *COPD.* — 2014. — Vol. 11(5). — P. 591—602.
34. Miyazaki M. The reasons for triple therapy in stable COPD patients in Japanese clinical practice / M. Miyazaki, H. Nakamura, S. Takahashi [et al] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2015. — Vol. 10. — P. 1053—1059.

## **Фенотипи ХОЗЛ – шлях до персоніфікованої медицини XXI століття**

**Проф. Оспанова Т.С., проф. Семидоцька Ж.Д., доц. Чернякова І.О., ас. Піонова О.М., ас. Трифонова Н.С.**

Харківський національний медичний університет

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства

У статті пропонується виділення фенотипу (субфенотипа) хронічного обструктивного захворювання легень з урахуванням функціонального стану нирок для мінімізації ризику розвитку хронічної хвороби нирок.

**Ключові слова:** фенотип, хронічне обструктивне захворювання легень, швидкість клубочкової фільтрації, персоніфікована медицина.

## **Copd phenotype – the way to personalized medicine XXI century**

**Prof. T.S. Ospanova, Prof. Z.D. Semydotska, PHD. I.A. Chernyakova, PHD O.M. Pionova, PHD N.S. Tryfonova**

Kharkiv National Medical University

Department of Propedeutics of Internal Medicine №2 and nursing

In the article is proposed to isolate the phenotype (subphenotype) of chronic obstructive pulmonary disease taking into account the functional state of the kidneys to minimize the risk of chronic kidney disease development.

**Key Words:** phenotype, chronic obstructive pulmonary disease, glomerular filtration rate, personified medicine.

Контактна інформація: Оспанова Татьяна Сунгашевна,  
зав. каф. пропедевтики внутренней медицины № 2 и медсестринства, доктор медицинских наук,  
Харковский национальный медицинский университет. г.Харьков, проспект Науки, 4.  
Контактные телефоны: +38(050)524—23—25. E-mail: t.ospanova@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 27.03.2017 р.