

УДК: [616.24-036.12-007.272:616.61:575.21] - 07

ФЕНОТИПЫ ХОЗЛ – ПУТЬ К ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ XXI ВЕКА

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

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

Ключевые слова: фенотип, хроническая обструктивная болезнь легких,
скорость клубочковой фильтрации, персонифицированная медицина.

В статье предлагается выделение фенотипа (субфенотипа) хронического
обструктивного заболевания легких с учетом функционального состояния
почек для минимизации риска развития хронической болезни почек.

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, Харків

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

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

COPD PHENOTYPE - THE WAY TO PERSONALIZED MEDICINE XXI CENTURY

Prof. T.S. Ospanova, Prof. Z.D. Semydovska, 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, Kharkov

Keywords: phenotype, chronic obstructive pulmonary disease, glomerular filtration rate, personified medicine.

In the article, it 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 developing chronic kidney disease.

В последние 20 лет нарастает интерес медицинской общественности, врачей различных специальностей, интернистов, пульмонологов, микробиологов, эпидемиологов к хроническому обструктивному заболеванию лёгких (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 AC/AG аллели генотипов СВ A138C/A186G, TT/CT аллели генотипов ИЛ -33 G308A/C3953T, гетерозиготный DI генотип АПФ при хронической кардиореспираторной патологии и гомозиготный DD генотип АПФ у больных с отягощённым респираторным анамнезом даже без сопутствующей кардиальной патологии [11]. Значительная роль придаётся 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 лёгких [13-15], предлагаются многочисленные биомаркеры для клинического использования при ХОЗЛ [16-18], которые в сочетании с показателями состояния лёгочной 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, посвящённых многочисленным аспектам ХОЗЛ, несомненные достижения в диагностике и лечении этой сложной гетерогенной болезни, механизмы её прогрессирования, многие проблемы ХОЗЛ остаются неразрешёнными. 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 лёгких, 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/м² у 24 пациентов, от 30 до 40 кг/м² - у 9 и более 40 кг/м² - у 1 пациента. Цианоз кожи и слизистых отмечен у всех пациентов, умеренные отёки 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 лёгких ослабленное дыхание отмечено у 13 пациентов, жёсткое – 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 количества 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 (SpO₂) 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 90мл/мин, у 20 - 60 - 89мл/мин и у 1 пациента - 58,6мл/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 лёгких осуществлялась на основе регистрации отношений поток-объём в процессе маневра форсированного выдоха с помощью компьютерного спирографа. Проанализированы результаты постбронходилатационного теста: ОФВ₁ составил 46,5 [29,00-63,00]%, ФЖЕЛ 58,94 [43,00-66,00]%, индекс ОФВ₁/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 объём (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 лёгочной артерии (СДЛА).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета Statistica 10 с использованием непараметрических методов. Данные выражены медианой с межквартильным диапазоном (Me[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%).

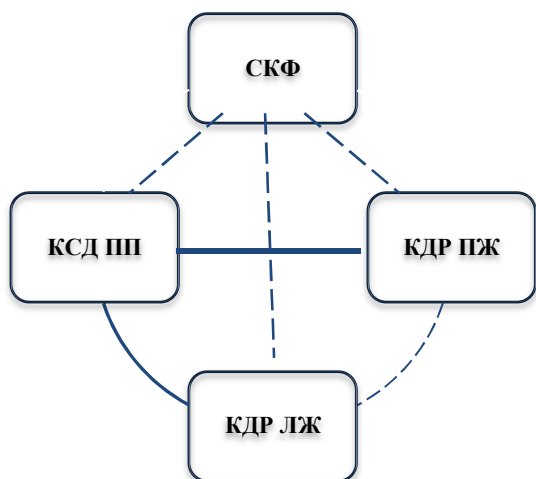
После проведенного лечения состояние больных в обеих группах улучшилось: уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой после лечения составил 495,8 м), нормализовались температура тела, ЧД, количество лейкоцитов в периферической крови, SpO₂, исчезли свистящие хрипы, незначительные отёки

стоп сохранялись у 4 пациентов. Улучшились также результаты опросников САТ и mMRS. Однако показатели ФВД изменились незначительно: $ОФВ_1$ 52 [36,00-65] %, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – 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 лёгочной гипертензии.

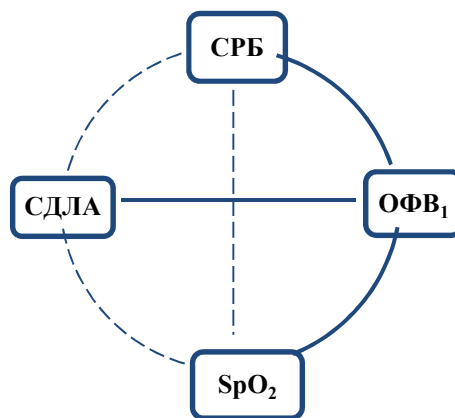
Корреляционный анализ связей между СКФ и показателями ЭхоКГ свидетельствует о наличии отрицательной умеренной силы зависимости между СКФ и КДР ЛЖ ($R=-0,38$), КСД ПП ($R =-0,48$), КДР ПЖ ($R=-0,46$). Положительная сильная зависимость выявлена между КСД ПП и КДР ПЖ ($R =0,85$). Между индексом $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ 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 $ОФВ_1$ ($R=-0,69$), $ФЖЕЛ$ ($R=-0,61$), СРБ и $ОФВ_1$ ($R=-0,51$), а также между СРБ и SpO_2 ($R=-0,51$). 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_2 , которые объединялись с $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1$, 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, SpO₂

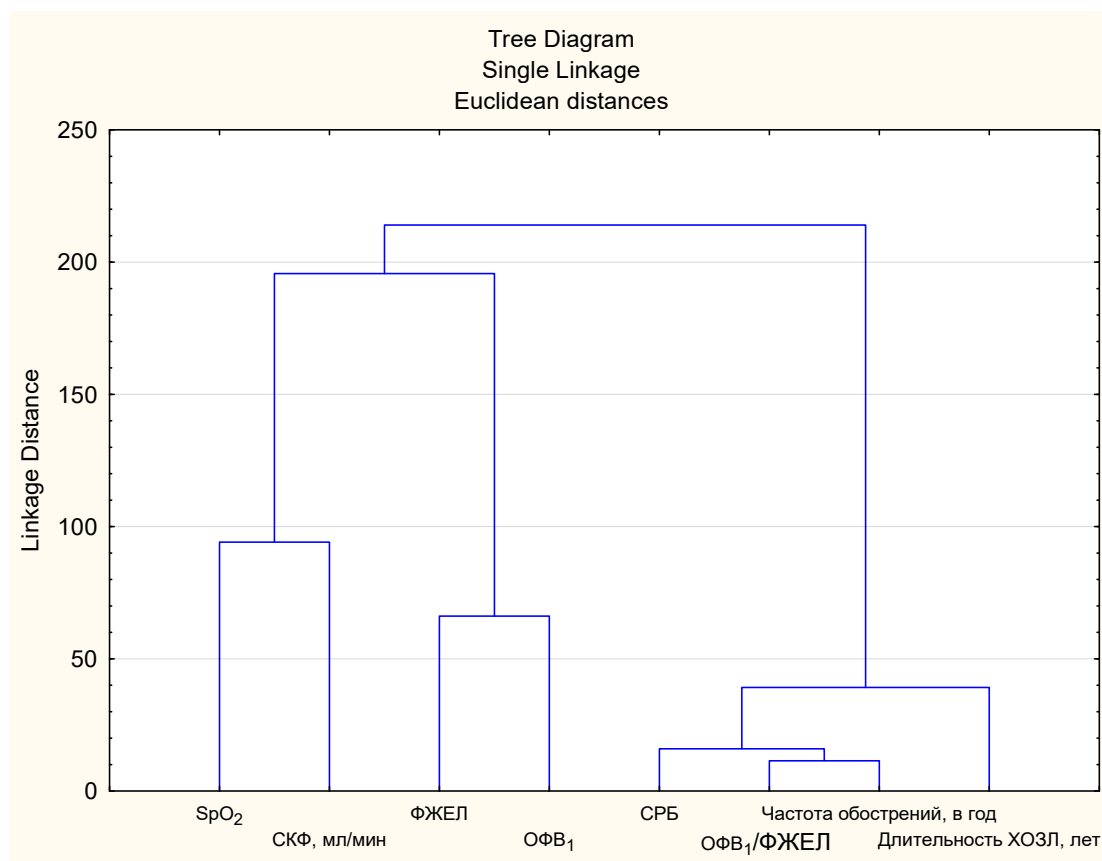


Рис. 3. Кластерный анализ исследуемых показателей у пациентов с ХОЗЛ.

Это дополняет результаты корреляционного анализа, который также выявил наличие двух независимых плеяд, образуемых СКФ и СРБ.

Объединение в один кластер СКФ и SpO₂ 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 подчёркивает 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 управлении ими разными подсистемами организма.

Обсуждение результатов. Несмотря на лавинообразно нарастающее количество исследований, посвящённых ХОЗЛ, понимание сущности болезни, причин её 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 объёма. Эти данные подчёркивают влияние ремоделирования миокарда на функцию почек (рис.1).

Обнаружена умеренная прямая корреляция между СРБ и СДЛА (возможность васкулопатии), отрицательные связи между СРБ, ОФВ₁, подтверждающие значение СРБ как показателя системности воспалительного процесса при ХОЗЛ [30]. Отрицательная связь выявлена между СРБ и SpO₂, что свидетельствует о роли гипоксии в развитии системного воспаления (рис. 2).

Кластеризация дополняет результаты корреляционного анализа обнаруженным сходством между СКФ и SpO₂, что свидетельствует о роли гипоксии в нарушениях функции почек при ХОЗЛ. Сходство СРБ, частоты обострений, ФВД, длительности болезни подчёркивает 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 всё больше значения придаёт классификации изучаемых объектов, выявление различий и сходств кластеров может способствовать углублённому познанию патогенеза различных симптомов и синдромов. При этом важная роль придаётся 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 иммуностропные 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 определённому 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, учёт пороговых значений спирограммы для выбора нефармакологического лечения, в частности, редукции объёма лёгких, трансплантации лёгких, оценка риска обострений, степени влияния симптомов на общее состояние здоровья. Предлагаются стратегии дэскалации 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 учётом уровня СКФ: СКФ менее 90мл/мин, возраст старше 60 лет, частота обострений более 2 в год, тяжесть коморбидных состояний. Выделение такого фенотипа представляется актуальным, поскольку привлечёт 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 25кг/м² у молодых людей.

Предлагаемый фенотип основан на оценке анамнеза, «простой интуитивной оценке тяжести болезни» (GOLD 2016), результатов общеклинических доступных практическому врачу исследований и может помочь персонифицировать терапию с учётом состояния почек. В монографии, посвящённой «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, $ОФВ_1$, SpO_2 , что подчёркивает 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_2 , ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, второй составили СРБ, индекс Тиффно, частота обострений и длительность ХОЗЛ.

4. Проведенные исследования позволяют выделить клинический фенотип (субфенотип) ХОЗЛ с учётом 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 персонифицировать диагностические, терапевтические, профилактические стратегии при ХОЗЛ, направить их на уменьшение частоты обострений, адекватную терапию коморбидных состояний с целью минимизации рисков развития ХБП.

Список 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.- 400с.
2. Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание лёгких – актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Фещенко // Укр.пульмонол. 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. - 46с.
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 лёгких. Федеральная программа / Под ред. А.Г. Чучалина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М., 2004. - 61с.
8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких 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.V. 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. - 39с.
12. Fischer M.V. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease – antiprotease imbalance, and inflammation / M.V. 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 женщин с артериальной гипертензией: особенности функционального состояния почек. / А.В. Падыгаева // *Кардиосоматика.* - 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 легенів».
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. Кадушкин А.Г. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни лёгких / А.Г. Кадушкин, 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. Восейкова, 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. Стівбан // *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.

Список литературы:

35. Feshchenko YuI, Tchaikovsky JB, Ostrovsky MN, Dyeiltsova OI, Gerashchenko SV, Kulinich-Mis'kiv MO, Savelihina IA. Chronic obstructive pulmonary disease. SIMYK 2016. 400p.
36. Feshchenko YuI. Chronic obstructive pulmonary disease: a medical and social challenge. Ukrainyskiy pulmonolichnyi zhurnal - Ukrainian pulmonology journal 2011; 2: 6 (in Russ).
37. Mathers CD, Loncar D Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLOS. Med. 2006; 3 (11): e442.
38. Avdeev SN, Baymakanova GE. COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association. Pul'monolohiya – Pulmonology 2008; 1: 5-13 (in Russ).
39. Klester EB. COPD is association with cardiovascular diseases, organs of digestive system, Urogenital System. Clinical features, course, optimization of comprehensive treatment – dissertation synopsis for the degree of MD, Barnaul 2009: 46p.
40. Trishina VV, Bychkova LV, Fedorenko MG. Role of chronic obstructive pulmonary disease in the development of kidney pathology. Vestnyk Rossyjskoho unyversyteta družby narodov - Bulletin of peoples' friendship university of Russia, medical series 2011; 2: 37-39 (in Russ).
41. Chronic obstructive pulmonary disease. The federal program, review and supplemented, 2nd addition. Edited by Chuchalin AG. – Moscow; 2004: 61s (in Russ).
42. Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. Zdorovia Ukrainy - Health of Ukraine 2010; 2 (231): 26-27 (in Russ).
43. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur. Respir. J. 2006; 28: 1245 – 1257.

44. Boev SS, Dotsenko NYa, Shekhunova IA, Dedov VO. Combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. Issues of rational therapy. *Therapia. Ukrainskyi medychnyi visnyk - Therapia. Ukrainian Medical Bulletin* 2005; 2: 95-96 (in Ukr).
45. Kalmykov AA Mechanisms for implementation of cardiorespiratory disorders, of chronic occupational diseases of bronchopulmonary system accompanying with coronary heart disease: diagnostic and preventive aspects – dissertation synopsis for the degree of MD, Kharkov 2016: 39p.
46. Fischer MB, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease – antiprotease imbalance, and inflammation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 413-21.
47. Dyeltsova OI, Genyk SM. Autophagy - the fundamental mechanisms and the problems. *Svit medytsyny ta biolohii - The world of medicine and biology* 2009; 4: 161-166 (in Ukr).
48. Boyer L, Savale L, Boczkowski J, Adnot S. Cellular senescence and pulmonary disease: COPD as an example. *Rev. Mal. Respir.* 2014 Dec; 31(10): 893-902.
49. Ryter SW, Choi AM. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics. *Redox Biol.* 2015; 4: 215-25.
50. Konopkina LI. Diagnostic significance of some markers of systemic inflammation in infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal - Ukrainian pulmonological Journal* 2008; 3 (suppl): 136-137 (in Ukr).
51. Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD. *Clin. Chest. Med.* 2014 Mar; 35(1): 131-41.
52. Brightling C. E. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013 Dec; 10 Suppl: S214-9.
53. Ambade VN, Sontakke AN, Barthwal MS, Tyagi R, Basannar DR. Diagnostic utility of biomarkers in COPD. *Respir. Care* 2015 Dec; 60(12): 1729-42.
54. Padyganova A.V. Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease at women with arterial hypertension: features of the functional condition of kidneys. *Kardysomatyka - Cardiosomatics.* 2015; 6 (2): 40–46 (in Russ).
55. Han M.K. Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, Make BJ, Rabe KF, Rennard SI, Sciurba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010 Sep 1; 182(5): 598-604.
56. 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).
57. On approval of clinical protocols of medical care in the specialty pulmonology: the Order Ministry of Health of Ukraine № 128 from 19 Mar 2007.
58. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) care and rehabilitation «Chronic obstructive pulmonary disease», approved by order of Ministry of Health of

- Ukraine № 555 from 27 Jun 2013 «On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease»
59. 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.
 60. Kadushkin AH, Tahanovich AD. Molecular and cellular mechanisms of the development of chronic obstructive pulmonary disease. Zhurnal «Voennaia medytsyna» - Journal «Military Medicine». 2012; 1: 132 – 138 (in Russ).
 61. Krakhmalova OO, Voyeykova LS, Talalay IV. Systemic inflammation as a factor in the development of extrapulmonary complications of COPD. Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal - Ukrainian Therapeutical Journal. 2011; 2: 79-83 (in Ukr).
 62. Ostrovsky MM, Stovban MP. Phenotype COPD with frequent exacerbations: the impact on the rate of disease progression and prognosis for the patient. Zdorovia Ukrainy - Health Ukraine. 2013; Thematic issue: 29-30.
 63. Burgel P.R. From COPD definition to COPD phenotypes. Presse Med. 2014; 43(12 Pt1): 1337 – 1343.
 64. Velkov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Laboratornaia dyahnostyka - Laboratory diagnostics 2010; 2 (52): 39-76 (in Russ).
 65. Tolokh OS, Rudnitska ND, Chulovska UB, Volnitska HI. Optimization of treatment of COPD based clinical phenotype. Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia - Clinical Immunology. Allergology. Infectology 2015; 9; 10 (88-89): 12- 16 (in Ukr).
 66. Barnes P.J. Identifying molecular targets for new drug development for chronic obstructive pulmonary disease: what does the future hold? Semin. Respir. Crit. Care Med. 2015 Aug; 36(4): 508-22.
 67. Lopez – Campos JL, Bustamante V, Muñoz X, Barreiro E. Moving towards patient-medicine for COPD management: multidimensional approaches versus phenotype - based medicine – a critical view. COPD. 2014 Sep; 11(5): 591-602.
 68. Miyazaki M, Nakamura H, Takahashi S, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Terai H, Ishii M, Fukunaga K, Tasaka S, Soejima K, Asano K, Betsuyaku T; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) group. The reasons for triple therapy in stable COPD patients in Japanese clinical practice. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015 Jun 4; 10: 1053-9.