

УДК 616.24-007.271

*Т.М. Христич, О.І. Федів, А.А. Ілюшина, Я.М. Телекі, О.Ю. Оліник*  
**ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ:  
ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено огляд літератури з особливостей фенотипування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Відображено динаміку вивчення даної проблеми. Наведено деякі особливості перебігу ХОЗЛ на тлі кардіоваскулярних змін, основні

патогенетичні механізми, роль біомаркерів у прогресуванні захворювання.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, фенотипи, кардіоваскулярні порушення.

В останні десятиліття відмічено зростання захворюваності органів дихання. ХОЗЛ при цьому посідає особливе місце і є значною медичною проблемою, оскільки найбільш розповсюджене і розвивається у віці після 40 років та досягає 11 % у чоловіків і 8,5 % у жінок. У світі зареєстровано 44 млн. хворих і щорічно діагностується біля 25 % нових випадків. Крім того, це захворювання характеризується високою смертністю і потребує значних витрат [12].

ХОЗЛ згідно із сучасними поглядами розглядається як захворювання дихальних шляхів і легень із системними проявами у вигляді зниження трофологічного статусу [33], дисфункції скелетних м'язів, кардіоваскулярних ускладнень [19], остеопорозу [3], анемії, які вважаються проявом хронічної системної запальної відповіді. Захворювання характеризується частково зворотним, а в подальшому – незворотним порушенням бронхіальної прохідності (причиною, перш за все, вважають аерополутанти різного генезу, насамперед куріння), переважанням уражень дистальних відділів дихальних шляхів і паренхіми легень, формуванням емфіземи. Слід зазначити, що захворювання невпинно прогресує, причиною чого вважають розвиток системних ефектів [22].

Серед патогенетичних механізмів розвитку ХОЗЛ виділяють дефіцит  $\alpha$ -1-антитрипсину, наявність  $\alpha$ -1-хемотрипсину, трансмембранний регуляторний білок, вітамін-Д-поєднуючий протеїн [13],  $\alpha$ <sub>2</sub>-макроглобулін, цитохром P4501A, антигени групи крові (пацієнти з групою крові II(A) мають гірші показники ОФВ<sub>1</sub> порівняно з групою I(0), систему HLA (зменшення частоти алеля HLA-Dw<sub>16</sub> у пацієнтів із низьким ОФВ<sub>1</sub> і збільшення частоти алеля HLAB<sub>7</sub>), імунодефіцитні стани.

Щодо діагностики ХОЗЛ, то основним критерієм є визначення функціонального показника ОФВ<sub>1</sub> та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, який характеризує постбронходилатаційне співвідношення видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень менше 70 %, за яким вбачається ХОЗЛ, тяжкість його перебігу, прогресування, прогноз, а також ефективність терапії (автор). Все це створює проблему для удосконалення визначення ХОЗЛ і класифікації тяжкості його перебігу. Але поряд з цим ступінь обструкції на основі визна-

чення ОФВ<sub>1</sub> слабо корелює з вираженістю симптомів, якістю життя. Втім, хворі на ХОЗЛ розрізняються за клінічними проявами і швидкістю прогресування захворювання. Так, встановлено, що в багатьох осіб із помірним (за клінікою) перебігом швидко знижується функція зовнішнього дихання легень, у той же час при тяжкому перебігу ХОЗЛ активність захворювання стабільна, не прогресує [9].

Все частіше ми спостерігаємо, що емфізема і гіперінфляція [18], знижений трофологічний статус [2, 30], дисфункція периферичних м'язів [14], вираженість задишки [27] є незалежними предикторами прогнозу клінічного перебігу ХОЗЛ. Крім того, стать хворих і наявність супутніх захворювань також є важливими характеристиками захворювання, які не корелюють з ОФВ<sub>1</sub>. Так, вивчення питань про перебіг ХОЗЛ у жінок дозволило встановити наступні особливості: захворювання розвивається за коротший термін, ніж у чоловіків; стаж куріння у жінок також менший, захворювання проходить з більш вираженою задишкою; у жінок реєструється нижча фізична витривалість і кількість супутніх захворювань, але параметри якості життя гірші; тим не менш, живуть вони довше за чоловіків. Вказане дозволило виділити фенотип «жіноча стать» [6].

Підсумовуючи, дійшли висновку про гетерогенність ХОЗЛ (яка не відображується в діагнозі) та необхідність увести поняття «фенотипу хвороби» і встановити його для кожної стадії захворювання. При цьому в поняття «фенотипу» включено сукупність властивостей і ознак особи на відповідній стадії розвитку, які сформувалися внаслідок взаємодії генотипу з відповідним навколишнім середовищем (симптомів, загострень, якості життя, толерантності до фізичних навантажень) [25], оскільки тільки функціональні параметри не завжди в змозі адекватно відобразити соціальну, клінічну значимість або ефективність терапії, реабілітації, профілактики і прогнозу.

Можливо, за використання детального вивчення фенотипів сформується уявлення про ХОЗЛ як про захворювання, яке об'єднує багато синдромів. Так, у медичній практиці ми достатньо широко використовуємо два класичних фенотипи хворих на ХОЗЛ – емфізематозний, де основною ознакою є задишка, і бронхітичний, де про-

дуктивний кашель і рецидивні респіраторні інфекції домінують. Частіше вони реєструються при III і IV стадіях захворювання. Для емфізематозного типу характерна виражена гіперінфляція, зниження маси тіла, дихальна недостатність, а хронічне легеневе серце і летальність розвивається в пізні терміни. При бронхітичному типі гіперінфляція виражена слабко, на перший план виходить бронхообструкція, хронічне легеневе серце розвивається раніше, швидко декомпенсується, і смерть може настати в середньому віці [10].

Обговорюється і наявність інших фенотипів, таких, як ХОЗЛ із раннім початком, захворювання з частими загостреннями і «молоді хворі», ХОЗЛ і дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину, ХОЗЛ і супутні захворювання (ХОЗЛ у поєднанні з бронхіальною астмою, ХОЗЛ у поєднанні з ІХС тощо). Так, важливим є факт виявлення в пацієнтів на ХОЗЛ I-II стадіях супутніх порушень у діяльності серцево-судинної системи в 50 % випадків, при III стадії ХОЗЛ цей показник збільшується до 70 % [5], а для жінок літнього віку, які страждають на ХОЗЛ, характерним є ранній розвиток легеневої гіпертензії, яка супроводжується дилатацією правого шлуночка, з меншою частотою компенсаторної гіпертрофії, ніж у чоловіків. Крім того, в осіб жіночої статі літнього віку поєднання ХОЗЛ із кардіоваскулярною патологією призводило до розвитку симптомів, які ускладнювали клініку, перебіг і якість життя в пацієнтів даної вікової категорії [1]. Поряд з цим ряд авторів вказують на можливість збільшення ризику формування серцево-судинних захворювань внаслідок ХОЗЛ і на існування прямого асоціативного зв'язку між ХОЗЛ і кардіоваскулярними ускладненнями після коронарної ревазуляризації, смертністю від інфаркту міокарда, а також частотою тромбоемболії легеневої артерії [17, 20, 28].

У свою чергу, сукупність даної патології впливає на клінічний перебіг ХОЗЛ, – у хворих смерть частіше настає не внаслідок респіраторного захворювання, а від кардіоваскулярних причин або захворювань, що підтверджено даними літератури [24].

Для глибшого вивчення особливостей перебігу захворювання, визначення клінічно значимих фенотипів у хворих на ХОЗЛ II-IV стадій та параметрів, які прогнозували б його перебіг упродовж трьох років у таких осіб, а також отримання розширених даних про біомаркери, які б корелювали з клінічно значущими фенотипами і були маркерами прогресування захворювання, для повного та диференційованого підходу до питань лікування проведено масштабне дослідження ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Endpoints) і два великих когортних дослідження в США – COPDgene і SPIRO-MICS. Було відібрано 2161 пацієнт на ХОЗЛ (954 – з II стадією захворювання, 913 – із III стадією, 296 – із IV стадією), 337 осіб, які курять, і 245, які не курять. Пацієнти всіх груп були зіставними за основними показни-

ками, але хворі на ХОЗЛ, у середньому, старші на 10 років і в них частіше приєднувалася кардіоваскулярна патологія, остеопороз, дисфункція скелетної мускулатури тощо, що також впливала на перебіг основного захворювання і визначало його гетерогенність.

Деякі автори вважають дисфункцію скелетної мускулатури прямим наслідком запальних процесів у хворих на ХОЗЛ, інші припускають, що міопатія – це незалежний процес, який робить свій внесок у системне запалення і прогресування основного захворювання [7, 29].

Нерідко із прогресуванням ХОЗЛ спостерігається втрата маси тіла, особливо серед осіб з так званим емфізематозним типом ХОЗЛ. Свого часу навіть уведено такий термін, як «легенева кахексія». Про втрату маси тіла говорять у випадках, коли ІМТ, що характеризує відношення маси тіла до поверхні тіла, становить менше 20 кг/м<sup>2</sup>, що зумовлює індивідуальність перебігу, але не завжди відображується в історіях хвороби в чинник, який вказував би на прогноз перебігу.

У 10-15 % осіб з легкими й стадіями середньої тяжкості ХОЗЛ і в 50 % осіб – з крайньою тяжкістю ХОЗЛ за наявності хронічної гіпоксемії спостерігається зниження маси тіла. Причини зниження маси тіла хворих та дисфункція скелетної мускулатури вивчені недостатньо. Вважається, що значення має порушення метаболізму, в якому інсулінорезистентність відіграє неабияку роль [8]. Причиною порушення метаболізму, крім інсулінорезистентності, може бути ще й активізація споживання кисню скелетними м'язами, системне запалення, гіпоксія (яка сприяє зниженню синтезу м'язового протеїну і зменшенню м'язової маси), ацидоз (який в умовах гіперкапнії призводить до м'язового протеолізу), деякі лікарські препарати, які часто приймають хворі на ХОЗЛ ( $\beta_2$ -агоністи, тривалий прийом системних глюкокортикостероїдів) [31].

Не варто забувати і про зміни, що відбуваються при ХОЗЛ у дихальних м'язах. При дисфункції дихальної мускулатури знижується сила і швидкість її скорочень внаслідок значного підвищення обсягу виконуваної роботи, недостатнього енергозабезпечення, а також початкового нефізіологічного стану м'язів. Крім того, при ХОЗЛ дисфункція дихальної мускулатури може бути зумовлена місцевою активацією протеаз і оксидативним стресом респіраторних м'язів; природним старінням і системними чинниками; зміною геометрії грудної стінки й положення діафрагми внаслідок легеневої гіперінфляції; патологічним скороченням сарколеми м'язових волокон діафрагми. Саме недостатність м'язової діяльності діафрагми разом із змінами структури бронхолегеневого апарату погіршує показники зовнішнього дихання, про що засвідчують результати, отримані С.І. Овчаренко (2011). Аналіз результатів показав тісну залежність між вираженістю задишки (у балах за шкалою MRC) і ступенем обструкції (за показниками постбронходилатаційного

показника ОФВ<sub>1</sub>), при цьому в більшості пацієнтів значення показників збільшувалися від II до IV стадії. Однак була виявлена група осіб із II стадією з вираженою задишкою і, навпаки, при III-IV стадії у ряду осіб задишка оцінювалася в I бал [6].

Слід зазначити, що зміна психосоціального статусу хворого на ХОЗЛ і малорухливий спосіб життя зумовлюють детренованість, яка сама по собі сприяє зниженню сили й витривалості скелетних м'язів. За визначенням, міопатія – це патологія м'язової тканини, не пов'язана із порушенням іннервації та нервово-м'язового проведення, яка характеризується метаболічними, морфологічними і структурними порушеннями, що призводять до дисфункції м'язів. Детренованість м'язів має свою морфологічну картину. У патофізіологічному контексті під детренованістю м'язів розуміють зниження м'язової сили і зменшення їхньої витривалості. За даними дослідження ECLIPSE, при визначенні витривалості фізичного навантаження (за 6-хвилинного крокового тесту) спостерігалася наступна ситуація: переносимість фізичного навантаження і ступінь обструкції були значимо пов'язані, але траплялися хворі на ХОЗЛ II стадії, які не були в змозі пройти 200 м за 6 хвилин, а при IV стадії деякі з них проходили за той же час 460м. Патогенетичним механізмом розвитку такої гетерогенності в досліджуваній категорії пацієнтів може бути системний запальний ефект, що реалізується через надлишкову продукцію таких прозапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП –  $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), які володіють цілою низкою системних ефектів (вплив на м'язову масу, стан кісткової тканини, посилюючи кісткову резорбцію і стимулюючи продукцію остеобластів) [11]. Усе це в кінцевому підсумку веде у хворих на ХОЗЛ до розвитку не тільки міопатії, але й остеопенії тощо.

Отже, ці дані також підтверджують гетерогенність хворих на кожній стадії захворювання, яка оцінюється за критеріями GOLD [16].

У хворих на ХОЗЛ фізична витривалість знижена вже, починаючи з ранніх стадій. Відповідно до класифікації ХОЗЛ (GOLD (2008 г.)), до ранніх стадій відносять легку і середньої тяжкості стадії, тобто, тих хворих, які мають відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ меншим за 70 %, але при цьому ОФВ<sub>1</sub> більшим за 50 %. За цим показником хворі на ХОЗЛ I стадії нічим не відрізняються від здорових, а починаючи з II стадії ОФВ<sub>1</sub> у них знижується на 15 %. Еталонним показником витривалості фізичного навантаження є пікове вживання кисню (VO<sub>2</sub>) за виконання ергометричної проби хворими з різними стадіями порівняно зі здоровими особами [22].

Важливим є висновок авторів дослідження ECLIPSE відносно того, що в більшості випадків тяжкість захворювання (вираженість задишки, клінічної симптоматики, переносимість фізичного навантаження і частота загострень) посилюється з наростанням стадії. Відтак, у рамках од-

ної стадії захворювання спостерігається суттєва варіабельність перерахованих вище проявів, і слабка кореляція показника ОФВ<sub>1</sub> з даними параметрами, що підтверджує гетерогенність ХОЗЛ, яка може впливати на ефективність терапії за прийнятими стандартами і потребує її індивідуалізації.

Загострення ХОЗЛ значно ускладнюють стан здоров'я і прогресування захворювання, тому їхнє запобігання є важливою метою вторинної профілактики та лікування такої категорії осіб [15]. У дослідженні J.O'Reilly і співавт. показано, що у хворих на ХОЗЛ на ранніх стадіях часто розвиваються загострення, причому в деяких до 10 разів на рік, тобто цей факт засвідчує, що частота загострень не у всіх осіб визначає тяжкість перебігу і несприятливий прогноз. Однак, за даними Soler-Cetuluna et al. (2005), кожне загострення ХОЗЛ є клінічно значимим, негативно впливає на прогресування зниження легеневих функцій, фізичну активність, якість життя, прогноз [2, 21, 26]. За думкою Мостового Ю.М., кожне загострення – це клінічно значиме явище, яке негативно впливає на прогноз і виживання хворих на ХОЗЛ (якщо було 3-4 загострення на рік, то виживало 20 %, а якщо загострень було 1-2 рази – 60-70 % пацієнтів упродовж п'яти років) [4].

У дослідженні ECLIPSE використовувалася когорта пацієнтів для тестування гіпотези про виділення фенотипу, який назвали таким, «що проходить з частими загостреннями» [23]. Частинами вважалися загострення два рази на рік і більше, а тяжкість оцінювалася за фактом госпіталізації впродовж року. Показано чіткий зв'язок тяжкості захворювання з частотою і тяжкістю загострень ХОЗЛ. При цьому предиктором фенотипу ХОЗЛ із частими загостреннями є виявлення таких загострень в анамнезі. Він не залежить від стадії. Так, 22 % хворих на ХОЗЛ II стадії вже мають анамнез частих загострень [32].

Проблема ролі інфекційних загострень у прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень активно обговорюється, і в цьому плані інтерес викликає запропонована P.R. Burchell [et al.] (2010) гіпотеза про можливість виділення чотирьох фенотипів, які враховують вік, тяжкість перебігу не тільки ХОЗЛ, але і супутніх захворювань, що (на нашу думку) важливо для лікування, реабілітації, прогнозу і вирішення питань працездатності [4]. До I фенотипу автор відніс пацієнтів середнього віку з тяжким прогресуючим перебігом III – IV стадії, до II фенотипу ХОЗЛ – осіб літнього віку з нетяжкими супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, III фенотип представлений особами середнього віку II – III стадії із супутніми захворюваннями за наявності помірно виражених клінічних симптомів або синдромів, IV фенотип – це хворі на ХОЗЛ II – III стадії літнього віку з тяжким перебігом захворювань серця й ознаками серцевої недостатності. У таких випадках інфекційні загострення у хворих на різні типи ХОЗЛ мають не одну і ту ж частоту

(наприклад, чотири загострення за рік мають пацієнти I фенотипу, рідше вони виникають у представників II фенотипу. Щодо пацієнтів III-IV фенотипів, то загострення в них реєструвалися 1-2 рази за рік). Отримані дані дозволили автору дійти висновку, що пацієнтам з I фенотипом необхідно пропонувати протирецидивні заходи більш наполегливо (у бесідах постійно вказувати про важливість не порушувати режиму, більше, ніж іншим показана протигрипозна вакцинація, використання вакцин на базі лізатів бактерій).

Таким чином, ХОЗЛ є захворюванням, яке характеризується прогресуючим запальним процесом різної інтенсивності, який уражує всі структури бронхолегеневої системи (бронхи, бронхіоли, альвеоли, легеневі судини) і призводить не тільки до розвитку бронхіальної обструкції, емфіземи легень, але і до позалегенових синдромів і кардіоваскулярних порушень, що вказує на гетерогенність захворювання, впливає на тяжкість перебігу, прогноз, проведення терапевтичних і профілактичних заходів. Для поглиблення знань патогенезу гетерогенності ХОЗЛ, про що засвідчують ряд великих досліджень [6, 25] у рамках доказової медицини, у тому числі ECLIPSE, фенотипування ХОЗЛ відображає особливості перебігу, діагностики, лікування і прогнозу захворювання більш диференційовано і індивідуалізовано, тому неодмінно повинні враховуватися в клінічній практиці. Втім, фенотипічна гетерогенність захворювання ще потребує детального вивчення, розуміння й упорядкування.

#### Література

1. Авраменко Л.П. Клинико-функциональные характеристики хронической обструктивной болезни легких у женщин пожилого возраста / Л.П. Авраменко, Т.В. Болотнова / «Пожилой больной. Качество жизни». Клин. геронтология: XIII Международная научно-практическая конференция: Тезисы докл. – 2008. – № 9 (14). – С. 19.
2. Бабинець Л.С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Л.С. Бабинець, О.С. Квасніцька // Нов. мед. и фармацевции. – 2011. – № 382. – С. 73-75.
3. Крахмалова О.О. Системне запалення як фактор розвитку позалегенових ускладнень ХОЗЛ / О.О. Крахмалова, Л.С. Воейкова, І.В. Талалай // Укр. терапевт. ж. – 2011. – № 2. – С. 79-83.
4. Мостовой Ю.М. Выбор антибактериального препарата при обострении ХОЗЛ в амбулаторных условиях на основании фармакоэкономического анализа / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук // Укр. пульмонолог. ж. – 2011. – № 2. – С. 18-20.
5. Содержание свободной металлопротеиназы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / В.А. Невзорова, Т.В. Тилик, Е.А. Гилицанов [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 75-80.
6. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты / С.И. Овчаренко // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 113-117.
7. Перцева Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / Укр. пульмонолог. ж. – 2008. – № 3/1. – С. 17-19.
8. Телекі Я.М. Рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі // Практ. мед. – 2008. – № 3 (Т. XIV). – С. 165-169.
9. Тодоріко Л.Д. Диференційоване застосування бронхолітиків у лікуванні хронічних обструктивних захворювань легень у осіб старших вікових груп / Л.Д. Тодоріко // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2011. – № 3. – С. 83-86.
10. Тодоріко Л.Д. Особливості прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень пацієнтів похилого та старечого віку / Л.Д. Тодоріко // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2010. – № 3. – С. 58-62.
11. Тодоріко Л.Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці / Л.Д. Тодоріко // Укр. терапевт. ж. – 2010. – № 2. – С. 107-112.
12. Фещенко Ю.І. Актуальні питання хронічного обструктивного захворювання легких / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонолог. ж. – 2010. – № 1. – С. 5-8.
13. Фещенко Ю.І. Хронічне обструктивне захворювання легень і туберкульоз: патогенетичний зв'язок і проблеми лікування поєданого захворювання / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько // Здоров'я України. Пульмонолог., алергол., оториноларингол. (тематичний номер). – 2011. – № 4 (16). – С. 30-31.
14. Христин Т.Н. Хроническое легочное сердце: современные концепции / Т.Н. Христин // Черновцы. Книги XXI, 2009. – 368 с.
15. Яшина Л.А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического обструктивного заболевания легких / Л.А. Яшина // Астма та алергія. – 2011. – № 2. – С. 37-41.
16. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P. Calverely, Celli [et al.] // Respire. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 122.
17. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infection SPRINT Study Group / S. Behar, A. Panosh, H. Reicher-Reiss

- [et al.] // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 93 (6). – P. 637-641.
18. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Casanova, C. Cote, J. de Torres [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 591-597.
  19. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes / S. Curkendall, S. Lanes, C. de Luise [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 21 (11). – P. 802-813.
  20. Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease / R. Danker, U. Goldbourt, V. Boyko, H. Reicher-Reiss // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91 (2). – P. 121-127.
  21. Exacerbation and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson, T.M. Wilkinson, J.R. Hurst [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 446-452.
  22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
  23. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1128-1138.
  24. Potential misclassification of causes of death from COPD / H. Jensen, N. Godtfredsen, P. Lange [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28 (4). – P. 781-785.
  25. Jones P. Outcomes and markers of chronic obstructive pulmonary disease / P. Jones, A. Agusti // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 822-832.
  26. Kanner R.E. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease / R.E. Kanner, N.R. Anthonisen, J.E. Connet // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 358-364.
  27. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD / K. Nishimura, T. Izumi, M. Tsukino [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 1434-1440.
  28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / K. Rabe, S. Hurd, A. Anzueto [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176 (6). – P. 532-555.
  29. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease / S. Radom, N. Kaminski, S. Hayek [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1976-1984.
  30. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / A. Schols, J. Slangen, L. Volovics [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1791-1796.
  31. Solomon A.M. Modifying muscle mass – the endocrine perspective / A.M. Solomon, P.M. Bouloux // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 191. – P. 349-360.
  32. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) / J. Vestbo, W. Anderson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 869-873.
  33. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD / P.D. Wagner // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 492-501.

### ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Т.М. Христич, А.И. Федів, А.А. Ілюшина, Я.М. Телеки, О.Ю. Оліник*

**Резюме.** Проведен обзор литературы по особенностям фенотипирования ХОБЛ. Отражена динамика изучения данной проблемы. Приведены особенности течения ХОБЛ на фоне кардиоваскулярных изменений, основные патогенетические механизмы, роль биомаркеров в прогрессировании заболевания.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, фенотипы, кардиоваскулярные нарушения.

### CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: HETEROGENEITY OF THE COURSE (LITERATURE REVIEW)

*T.M. Khrystych, A.I. Fediv, A.A. Iliushyna, Ya.M. Teleki, O.Yu. Oliinyk*

**Abstract.** A literature review of the features of COPD phenotyping has been carried out. The dynamics of the study of the problem has been reflected. Some features of the COPD course against a background of cardiovascular changes, the basic pathogenetic mechanisms, the role of biomarkers in disease progression have been underlined.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, phenotypes, cardiovascular disorders.

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

*Buk. Med. Herald.* – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 174-178

Надійшла до редакції 05.03.2012 року