

**КЛІНІЧНИЙ ФЕНОТИП ХОЗЛ ІЗ ЧАСТИМИ ЗАГОСТРЕННЯМИ:
ІДЕНТИФІКАЦІЯ, ВИЗНАЧЕННЯ ТА НАСЛІДКИ ДЛЯ ХВОРОГО**

**М. М. Островський, М. П. Стівбан, Г. З. Корж, А. Б. Зубань,
М. О. Кулинич-Міський, О. І. Варунків, Т. Я. Бондаренко,
О. І. Савеліхіна**

*Івано-Франківський національний медичний університет;
кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

Неухильний прогрес у розумінні проблеми обструктивних захворювань легень ставить багато нових і невирішених питань, що знаходять відображення в багатьох публікаціях останніх років, у тому числі і в матеріалах щорічного конгресу Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society – ERS), який відбувся у вересні 2014 р. в м. Мюнхені.

Мабуть, єдиними, що не викликають розбіжностей серед дослідників проблеми хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), слід вважати негативні прогнози щодо його поширення в найближчі десятиліття, адже саме від фенотипу ХОЗЛ залежать як підходи до діагностики, так і питання раціональної терапії, що робить дану патологію однією із найбільших проблем охорони здоров'я.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, фенотип.*

В медико-соціальному та економічному плані ХОЗЛ є однією із основних причин хронічної захворюваності та летальності в усьому світі, адже біля 210 млн. хворіє та 3 млн. осіб щороку помирає, що становить близько 5% всіх смертей [1-6], а за витратами на наукові дослідження ХОЗЛ знаходиться уже на 13-му місці [1-3].

Дані епідеміологічних досліджень, проведених протягом останнього десятиліття, свідчать про високу поширеність даної патології у всіх вікових групах, що становить близько 1%, а у віці старше 40 років – досягає 11,8% у чоловіків та 8,5% у жінок [6].

На сьогоднішній день прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення нашої планети має величезний економічний вплив: за даними 2011 року 1/5 частина причин втрати працездатності займає ХОЗЛ, середній вік виходу на пенсію ХОЗЛ 54 роки (зменшений на 11 років) [3, 7, 8]. В США прижиттєві збитки від ХОЗЛ становлять 316.000 \$ на людину, причому до 60% цих коштів витрачаються впродовж останніх 6-9 місяців життя [1, 2].

Прогнози фахівців несприятливі: поширеність ХОЗЛ за 20 років до 2015 р. збільшиться серед чоловіків на 43%, серед жінок на 142% [9, 10], а до 2030 року ХОЗЛ стане однією з провідних причин смертності, посівши чільне 3 місце серед 15 ведучих факторів глобальної летальності [1-3, 11].

Довгий час загострення ХОЗЛ розглядалися як епізоди клінічної декомпенсації захворювання більшої чи меншої тривалості, чиї наслідки обмежені часом самих епізодів. Але сьогодні відомо, що значна частина пацієнтів не відновлюються після загострення повністю, і це є причиною наслідків як легеневого, так і системного характеру. У разі частих повторних загострень ці наслідки можуть накопичуватися і складати взаємний кумулятивний ефект. Підтримує цю думку й вітчизняна пульмонологічна школа, вбачаючи в кожному загостренні 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) [3, 12].

Група провідних вчених, які займаються проблемою ХОЗЛ, запропонувала ввести поняття фенотипу хвороби і спробувати встановити його серед хворих на ХОЗЛ при II-IV стадії захворювання. К. Нап MeiLan et al. (2010 р.) дали таке визначення фенотипу ХОЗЛ: «Єдина відмінна ознака захворювання або їх комбінація, які описують відмінності між пацієнтами з ХОЗЛ, як вони співвідносяться з клінічними параметрами (симптомами, загостреннями, відповіддю на терапію, швидкістю прогресування захворювання або смерті)» [13].

І в нових класифікаціях GOLD 2011 і 2013 рр., де вперше був реалізований інтегральний мультиінструментальний підхід до оцінки ХОЗЛ, історія попередніх загострень також служить ключовим критерієм того, наскільки високий ризик розвитку нових загострень у майбутньому [1]. Відповідно до цієї класифікації хворі на ХОЗЛ з вираженою симптоматикою, тяжкою і дуже тяжкою обструкцією, ≥ 2 загостреннями в анамнезі протягом попереднього року класифікуються як пацієнти з високим ризиком розвитку загострень. Саме ця категорія хворих потребує лікування, яке здатне знижувати частоту загострень.

В даний час встановлено, що хворі на ХОЗЛ із легким і середньотяжким ступенем бронхіальної обструкції можуть переносити часті загострення. Ці пацієнти розглядаються як хворі з «активною», але «не тяжкою» формою ХОЗЛ [14].

Пацієнти з частими загостреннями виділяються в особливий фенотип [15], що відображає високий рівень активності захворювання, незалежний від тяжкості, що базується на показнику ОФВ₁. Такому фенотипу відводиться надзвичайно суттєва роль. За його допомогою відкривається можливість класифікувати пацієнтів із ХОЗЛ за різними терапевтичними і прогностичними підгрупами, поліпшити розуміння процесу перебігу хвороби.

Ідентифікація і подальше групування ключових елементів синдрому ХОЗЛ у клінічні значущі і корисні підгрупи («фенотипи») дозволить обрати більш прогнозовану тактику й проводити більш ефективну терапію у хворих на ХОЗЛ [13].

В даний час для пояснення патогенезу загострень ХОЗЛ заслуговує на увагу гіпотеза «хибного кола», що пояснює зв'язок між періодично зростаючим «мікробним навантаженням» на дихальні шляхи та посиленням клінічних проявів захворювання.

Для поглиблення знань патогенезу гетерогенності ХОЗЛ та визначення клінічно значущих фенотипів серед популяції хворих на ХОЗЛ з II-IV стадією перебігу (за GOLD) й параметрів, які прогнозують прогресування захворювання протягом 3 років у клінічно значущих груп пацієнтів із ХОЗЛ, було присвячене дослідження ECLIPSE [16]. Перші результати були повідомлені на XX щорічному конгресі європейського респіраторного товариства (2010 р.) і опубліковані у пресі [17]. Дослідження ECLIPSE показало, що фенотип хворого на ХОЗЛ із частими загостреннями стійкий і асоціюється з прискоренням зниження функції легень [18, 19], понижує його фізичну активність [20] і якість життя [21] та збільшує економічні витрати [22]. Так, у міру збільшення тяжкості, ХОЗЛ загострення захворювання стають частішими й тяжкими. Саме тому однією з 4 основних цілей дослідження «ECLIPSE» була ідентифікація нових генетичних факторів ризику та/або біомаркерів, які перебувають у кореляції з субтипами ХОЗЛ і біомаркерів прогресування захворювання [16]. Також у дослідженні ECLIPSE було показано, що 22% хворих із II стадією ХОЗЛ страждали частими загостреннями [15], і саме цей факт підкреслює необхідність проведення в майбутньому досліджень пацієнтів із ранніми стадіями захворювання з метою вивчення ефективності раннього втручання для запобігання загострень. У дослідженні ECLIPSE за участю 2 138 пацієнтів [16], у 23% хворих не відзначалося будь-яких загострень протягом 3 років, в той час як 12% учасників дослідження демонстрували ≥ 2 загострень на рік протягом 3-літнього періоду. Схильність до загострень протягом всього періоду дослідження залишалася досить стабільною характеристикою: близько 60% пацієнтів, які перенесли ≥ 2 загострень в 1-й рік, продовжували мати часті загострення протягом 2-го року спостереження. З цих 60% хворих на ХОЗЛ, які демонстрували часті загострення протягом 2 років підряд, близько 70% пацієнтів продовжували мати часті загострення [16].

В ідеалі особи, включені в один фенотип, демонструють подібні клінічні наслідки, а значить повинні також демонструвати й подібний профіль терапевтичної відповіді внаслідок подібних біологічних або патофізіологічних механізмів.

Таким чином, фенотип ХОЗЛ відображає певні особливості пацієнтів, які можуть бути важливими з точки зору діагностики, лікування і прогнозу захворювання.

Дослідження Reilly і співавт. (2006 р.) показало, що у хворих із ранніми стадіями ХОЗЛ досить часто розвиваються загострення, причому у деяких із них до 10 на рік, (тобто загострення захворювання – проблема не тільки термінальних стадій ХОЗЛ, але і хворих із ранніми стадіями ХОЗЛ) [23]. Прогресування захворювання в значній мірі пов'язане із загостреннями, які відповідно до GOLD визначаються як «події при природному перебігу захворювання, які характеризуються зміною базального рівня задишки, кашлю і/або виділення мокротиння, виходять за рамки добових коливань, виникають гостро і можуть потребувати зміни планових призначень» [1]. Основними симптомами таких «подій» є поява або посилення задишки, кашлю і/або відділення мокротиння, а також зміна кольору і/або в'язкості мокротиння [20]. Тяжкість загострення може бути класифікована на підставі зміни симптомів або застосування препарату, який зазвичай використовується для лікування загострень [24]. Загострення зазвичай пов'язані з бактеріальними і/або вірусними інфекціями дихальних шляхів і підвищенням рівня забрудненості повітря [1] та супроводжуються збільшенням рівня маркерів запалення в дихальних шляхах і системному кровотоці, а також підвищенням швидкості падіння легеневої функції, яка найбільш виражена у пацієнтів із частими загостреннями. Процес відновлення хворого після важкого загострення може розтягнутися на період до декількох тижнів [25-27].

За даними різних джерел вважається, що пацієнт, який страждає на ХОЗЛ, переносить в середньому від 1 до 4 загострень на рік [15, 28]. Однак серед хворих на ХОЗЛ є особи, які зовсім не мають загострень, і разом із тим є пацієнти, перебіг хвороби у яких характеризується частими загостреннями. [15, 28]. Враховуючи стабільність такої характеристики, як кількість перенесених загострень у досліджуваній популяції, можна припустити, що вона зумовлена індивідуальною схильністю (або сприйнятливістю) до частих загострень пацієнтів, які формують цю популяцію [21, 29]. Ця особливість, а так само високий ризик захворюваності та смертності у цієї групи пацієнтів [22, 30-32], є підставою для виділення окремого фенотипу «з частими загостреннями» («frequent exacerbator» phenotype), або пацієнтів із ХОЗЛ, схильних до частих загострень. Пропонований умовний пороговий рівень кількості загострень, перенесених протягом календарного року, який дозволяв би розглядати пацієнта як схильного до частих загострень, в різний час варіював. В даний час до пацієнтів із ХОЗЛ, схильних до частих загострень, прийнято відносити хворих з ≥ 2 епізодами загострень протягом календарного року [1, 15].

Важливим критерієм для виявлення фенотипу з частими загостреннями, крім реєстрації ≥ 2 загострень протягом року, є те, що ці загострення повинні бути розділені в часі періодом ≥ 4 тижнів після закінчення лікування попереднього загострення або 6 тижнів від початку попереднього загострення в тих випадках, коли його лікування не проводи-

лося. Цей критерій використовується для того, щоб можна було розділити попереднє загострення, лікування якого не принесло успіху, і новий епізод погіршення перебігу захворювання [21].

Після остаточного виявлення пацієнта з фенотипом частих загострень необхідний пошук додаткових факторів, що впливають на частоту епізодів, таких як присутність хронічної бронхо-легеневої інфекції та / або наявність бронхоектазів. Важливим представляється використання сучасної протизапальної терапії поряд із антибактеріальною в лікуванні цієї категорії пацієнтів.

В даний час виділяються різні фактори ризику, що призводять до частих загострень у хворих на ХОЗЛ, головними серед них є наступні [21, 30-33]:

- вік;
- тяжкість ХОЗЛ (виражена задишка, низькі показники ОФВ₁ і парціального тиску кисню в артеріальній крові – РаО₂);
- історія попередніх загострень;
- вираженість запалення (дихальних шляхів і системного);
- бактеріальна навантаження (поза загостренням);
- хронічна гіперсекреція;
- коморбідність і позалегенові прояви (серцево-судинні захворювання, тривожні та депресивні стани, міопатії, рефлюксна хвороба).

Ступінь тяжкості обструктивних порушень (або їх фізіологічного еквівалента обмеження повітряного потоку), безсумнівно, є одним із основних факторів, значущість якого добре відома [18, 33, 34]. Однак, хоча кореляційний зв'язок між показником ОФВ₁ і кількістю загострень протягом року й існує, він характеризується низьким рівнем і відсутністю достовірності. Встановлено, що близько 40% пацієнтів із ХОЗЛ тяжкого і вкрай тяжкого перебігу (III-IV стадії) зовсім не мають загострень, які б реєструвалися за період спостереження, у той час як близько 20% хворих із середньотяжким перебігом ХОЗЛ (II стадія) схильні демонструвати часті загострення [18, 19]. Це є непрямим підтвердженням того, що й інші фактори відіграють важливу роль у виникненні частих епізодів загострення захворювання. І серед цих факторів саме історія попередніх загострень, перенесених пацієнтом, є головною і домінуючою причиною і непрямим підтвердженням того, що формується індивідуальна схильність до загострень, яка визначатиме в майбутньому специфіку перебігу захворювання у конкретного пацієнта [22, 33, 35-38].

Серед різних факторів, що визначають частоту епізодів загострення, саме наявність продуктивного кашлю з виділенням мокротиння (хронічна гіперсекреція) найбільшою мірою пов'язано з високим ризиком повторних загострень [35, 39]. Було показано, що відношення шансів (ВШ) розвитку загострення зростала в 3,7 разів у пацієнтів із хронічним кашлем, що супроводжується виділенням мокротиння. Це значно вище, ніж ВШ розвитку загострення для таких факторів, як тютюнопа-

ління (ВШ – 1,01 на 1 од. пачко/років) і показник ОФВ₁ (ВШ – 0,98). Показаний також тісний взаємозв'язок між хронічної гіперсекрецією і наявністю ≥ 2 загострень у попередній рік (ВШ – 1,54) [28]. Крім того, серед пацієнтів із частими загостреннями у 55% відзначався хронічний кашель із мокротою, і тільки у 22% не було клінічних проявів гіперсекреції [35]. При цьому ризик госпіталізації був достовірно вище у пацієнтів із проявами хронічної гіперсекреції. Зв'язок між хронічної гіперсекрецією і частими загостреннями був стабільним і не залежав від інших факторів ризику повторних загострень, таких як знижений ОФВ₁, вік, наявність супутніх серцево-судинних захворювань або активне тютюнопаління, що є підтвердженням ролі гіперсекреції як найважливішого серед маркерів загострення.

Однією з важливих характеристик, з якими пов'язана гіперсекреція, є ризик респіраторної інфекції, і цей зв'язок пояснює появу частих загострень при гіперсекреції. Те ж саме можна сказати і про наявність бронхоектазів, які часто зустрічаються при різному ступені тяжкості перебігу ХОЗЛ та пов'язані з гіперпродукцією мокротиння, хронічною інфекцією дихальних шляхів і повторними загостреннями [40, 41].

Доказано також тісний взаємозв'язок між частотою загострень і зниженням якості життя, пов'язаним зі здоров'ям (health-related quality of life – HRQL) [33, 40, 42], а також позалегеновими проявами, такими як депресія, міопатія, інфаркт міокарда та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба [30, 39]. Швидкість зниження легеневої функції у хворих із частими загостреннями вища, ніж в осіб із відсутністю повторних загострень, у середньому на 8 млн на рік [43]. І нарешті, як наслідок усього перерахованого вище було показано, що в міру зростання частоти загострень підвищується і ризик летального результату, незалежно від вихідного рівня тяжкості захворювання [31, 33].

Важливим у розумінні впливу частоти загострень ХОЗЛ на перебіг захворювання і долю хворого є нещодавно проведене широкомасштабне когортне дослідження в канадській провінції Квебек [44]. Початково в нього було включено 1410211 осіб, яким протягом періоду з 1990 до 2005 р. призначалися будь-які респіраторні препарати. Досліджувану когорту, перебіг захворювання, у яких аналізувалося протягом 17-річного періоду, остаточно сформували 73106 пацієнтів, які перенесли перед включенням у дослідження хоча б 1 загострення ХОЗЛ, що призвело до госпіталізації.

Під час періоду спостереження було показано, що ризик подальшого загострення зростає в міру збільшення їх кількості в анамнезі. Так, наприклад, після 2-го тяжкого загострення ризик виникнення наступного за ним (3-го) епізоду в 3 рази вище, ніж після 1-го, а після 10-го епізоду ризик виникнення наступного за ним тяжкого загострення вище більш ніж в 25 разів порівняно з ризиком після 1-го загострення [44].

Разом із тим, час між наступними тяжкими загостреннями стрімко скорочується з кожним новим епізодом. Після 1-го загострення медіана часу до наступного епізоду складає в середньому 5,4 року, а після 9-го цей часовий показник скорочується до рівня <4 міс. (тобто приблизно в 16 разів).

Ризик летальності так само зростає в міру збільшення кількості перенесених загострень. Так, наприклад, летальність після 2-го тяжкого загострення в 1,9 разів вища, ніж після 1-го, в той час як після 10-го епізоду смертність ще більше зростає і перевищує цей же показник після 1-го тяжкого загострення в 4,5 рази. Ця тенденція простежувалася чітко, і представлені дані не залежали від інших факторів, які могли б на них вплинути (вік, стать, час року, наявність супутніх захворювань).

Крім того, проведений аналіз показав, що історія попередніх досліджень загострень добре прогнозує кількість загострень у досліджуваній період, підтверджуючи, що даний метод збору інформації досить надійний [15, 45, 46].

Висновки. Запальний процес при ХОЗЛ, поряд з бронхіальною обструкцією, є однією з двох головних та постійних ознак хвороби. Він є постійним фактором, що потребує фармацевтичного нагляду. На жаль, стан сучасних знань про патогенез хвороби та можливості фармацевтичної індустрії не дозволяють зовсім подолати запальний компонент ХОЗЛ. У кожного хворого, з тією чи іншою інтенсивністю, фаза ремісії переходить у фазу загострення хвороби. Кожне загострення ХОЗЛ наносить шкоду здоров'ю пацієнта, погіршує показники функції зовнішнього дихання, супроводжується наростанням симптоматики, погіршенням якості життя, підвищенням ризику смерті пацієнта до 22-43% впродовж наступного року.

Доведено, що фенотип пацієнтів із ХОЗЛ з частими загостреннями характеризується більш швидким зниженням функції легень, більш вираженим зниженням фізичної активності, погіршенням якості життя і збільшенням ризику смерті. Виокремлення в окрему групу таких пацієнтів та пріоритетність терапії, спрямованої на зниження частоти загострень, є промінімним кроком у стратегії покращення прогнозу для хворих та стримування у них прогресування ХОЗЛ.

Таким чином, хворі на ХОЗЛ із частими загостреннями є особливою групою пацієнтів з вищим ризиком щодо швидкості прогресування та смертності, які потребують особливої уваги і більш раннього, інтенсивного, а інколи й більш агресивного підходу до їх курування.

Література

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. <http://www.goldcopd.org> Updated. 2013.

2. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fact Sheet. 2012.
3. Фещенко Ю.І. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Ю.І. Фещенко // Хронічне обструктивне захворювання легенів. – К., 2013. – 146 с.
4. Celli B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / B.R. Celli, W. Macnee // ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932-946.
5. Mannino D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // Lancet 2007; 370: 765-73.
6. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K.R. Chapman, D.M. Mannino, J.B. Soriano et al. // Eur Respir J 2006; 27: 188-207.
7. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Soler-Cataluna Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. // Thorax 2005; 60: 925-931.
8. NHS Information Centre for Health and Social Care. Quality Outcomes Framework: Prevalence Data Tables 2008/9. Available from: <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/supporting-information/audits-and-performance/the-quality-and-outcomes-framework/qof-2008/09/data-ables/prevalence-data-tables>. Last accessed on: 2010 May 5.
9. The impact of ageing and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands / T.L. Feenstra, M.L. van Genugten, R.T. Hoogenveen et al. // Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 590–6.
10. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao et al. // Eur Respir J 2006; 27: 397-412.
11. Mathers D.M. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / D.M. Mathers, D. Loncar. – PLoS Med 2006; 3: e442.
12. Мостовой Ю.М. Выбор антибактериального препарата при обострении ХОЗЛ в амбулаторных условиях на основании фармакоэкономического анализа / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук // Укр. пульмонол. ж. – 2011. – № 2. – С. 18-20.
13. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / K. Han MeiLan, A. Agusti, P. Calverely et al. // Am J Respir Crit Care Med 2010; 182 (5): 598-604.
14. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, J. Vestbo // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184: 507-513.
15. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto et al. // N. Engl. J. Med. 2010; 363 (12): 1128-1138.
16. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint (ECLIPSE) / J. Vestbo, W. Anderson, H.O. Coxson et al. // Eur Respir J 2008; 31: 869-73.

17. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P. Calverely, B. Celli et al. // *Respir Research* 2010; 11: 122.
18. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome / N.A. Dewan, S.Rafique, B. Kanwar et al. // *Chest* 2000; 117: 662-671.
19. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.A.R. Seemungal, G.C. Donaldson, E.A. Paul et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418-1422.
20. Donaldson G.C. COPD exacerbations. 1: Epidemiology / G.C. Donaldson, J.A. Wedzicha // *Thorax* 2006; 61 (2): 164-168.
21. Soler-Cataluna J.J. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? / J.J. Soler-Cataluna, R. Rodriguez-Roisin // *COPD* 2010; 7: 276-284.
22. Predictors of mortality in patients with stable COPD / C. Esteban, J.M. Quintana, M. Aburto et al. // *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23: 1829-1834.
23. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care / J.F. O'Reilly, A.E. Williams, K. Holt, L. Rice // *Prim Care Respir J* 2006; 15: 346-53.
24. COPD exacerbations: the importance of a standard definition / R. Pauwels, P. Calverley, A.S. Buist et al. // *Respir. Med.* 2004; 98 (2): 99-107.
25. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, W.R. Perera, T.M. Wilkinson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 71-78.
26. Wedzicha J.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention / J.A. Wedzicha, T.A. Seemungal // *Lancet* 2007; 370: 786-796.
27. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation / W.R. Perera, J.R. Hurst, T.M. Wilkinson et al. // *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 527-534.
28. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis / M. Miravittles, T. Guerrero, C. Mayordomo et al. // *Respiration* 2000; 67: 495-501.
29. Tashkin D.P. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a distinct phenotype? / D.P. Tashkin // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1183-1184.
30. Relationship between depression and exacerbations in COPD / J.K. Quint, R. Baghai-Ravary, G.C. Donaldson, J.A. Wedzicha // *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 53-60.
31. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients / J.J. Soler-Cataluna, M.A. Martinez-Garcia, L. Sanchez et al. // *Respir. Med.* 2009; 103: 692-699.
32. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD / I. Alfageme, N. Reyes, M. Merino et al. // *Chron. Respir. Dis.* 2010; 7: 135-145.
33. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources / J.J. Soler, L. Sanchez, P. Roman et al. // *Respir. Med.* 2004; 98: 318-329.

34. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD / M. Miravittles, A. Marin, E. Monso et al. // *Respir. Res.* 2010; 11: 58.
35. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects / P.R. Burgel, P. Nesme-Meyer, P. Chanez et al. // *Chest* 2009; 135: 975-982.
36. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations / I.S. Patel, T.A.R. Seemungal, M. Wiks et al. // *Thorax* 2002; 57: 759-764.
37. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD / M. Tumkaya, S. Atis, C. Ozge et al. // *Respir. Med.* 2007; 101: 729-737.
38. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / E.S. Wan, D.L. De Meo, C.P. Hersh et al. // *Respir. Med.* 2011; 105: 588-594.
39. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith et al. // *Chest* 2010; 137: 1091-1097.
40. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD / M. Miravittles // *Respir. Med.* 2011; 105: 1118-1128.
41. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients / M.A. Martinez-Garcia, J.J. Soler-Cataluna, Y. Donat et al. *Chest* 2011; 140: 1130-1137.
42. Impact on patients health status following early identification of a COPD exacerbation / J. Bourbeau, G. Ford, H. Zackon et al. // *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 907-913.
43. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations / A. Bhowmik, T.A.R. Seemungal, R.J. Sapsford, J.A. Wedzicha // *Thorax.* 2000; 55: 114-120.
44. Suissa S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell'aniello, P. Ernst // *Thorax.* 2012; 67: 957-963.
45. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD / J.K. Quint, G.C. Donaldson, J.R. Hurst et al. // *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 501-507.
46. 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.

Стаття надійшла до редакційної колегії 26.12.2013 р.

Рекомендовано до друку д.м.н., професором Зозуляком В.І., д.м.н., професором Прищуком Л.А. (м. Тернопіль)

**CLINICAL FENOTIP HOZL WITH FREQUENT SHARPENING:
AUTHENTICATION, DETERMINATION AND CONSEQUENCES
FOR PATIENT**

**M. M. Ostrovsky, M. P. Stovban, G. Z. Korzh, A. B. Zuban,
M. O. Kulynych-Miskiv, O. I. Varunkiv, T. Y. Bondarenko,
O. I. Savelihina**

*Ivano-Frankivs'k national medical university; department of ftiziatri
and pulmonology with the course of professional illnesses;
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2*

Steady progress in understanding of problem of obstructive diseases of lights puts more of open questions new and, that finds the reflection in many publications last years, including in materials of annual congress of European respirator society (European Respiratory Society – ERS), which took place in September, 2014p. in Munich.

Presumably, unique, whatever causes disagreements among the researchers of problem of chronic obstructive disease of lights (HOZL), it is necessary to count negative prognoses in relation to his distribution in the nearest decades, exactly both approaches to diagnostics and questions of rational therapy depend from phenotype HOZL, that does the given pathology by one of most problems of health protection.

Key words: *chronic obstructive disease of lights, phenotype.*