

## СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ФЕНОТИПОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ БЕЗ ЧАСТЫХ ОБОСТРЕНИЙ

**КУЛИК ЕКАТЕРИНА ГЕННАДЬЕВНА**, SPIN-код: 7661-1946; ORCID ID: 0000-0002-6059-1813; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675006, Россия, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95, e-mail: rybas\_katya@mail.ru

**ПАВЛЕНКО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА**, SPIN-код: 1172-1390; ORCID ID: 0000-0001-8794-9929; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675006, Россия, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95.

**НАРЫШКИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА**, SPIN-код: 3909-2850; ORCID ID: 0000-0003-0587-456X; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675006, Россия, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95.

**Реферат. Введение.** Согласно современным данным, фенотип хронической обструктивной болезни легких без частых обострений является часто встречаемым и требует пристального внимания. Однако в ходе литературного поиска удалось найти лишь единичные научные работы с обобщенным описанием особенностей данного фенотипа. **Цель исследования.** Составить типичный клинический портрет пациента с фенотипом хронической обструктивной болезни легких без частых обострений на основе анализа клинико-лабораторных и функциональных параметров. **Материал и методы.** В исследование включено 45 больных в возрасте  $57,2 \pm 1,1$  лет с диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких без частых обострений». У всех пациентов дополнительно методом иммуноферментного анализа определена концентрация провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка в сыворотке крови. **Результаты и их обсуждение.** В изучаемой когорте преобладали лица мужского пола (93,3%) с индексом курильщика равным  $33,7 \pm 2,5$  пачка/лет и длительностью заболевания более 10 лет. Среднее количество баллов по тесту САТ составило  $10,32 \pm 0,05$  баллов, по шкале mMRC – более 2 баллов. У 91,1% лиц постбронходилатационное значение FEV1 соответствовало умеренной степени тяжести обструктивных нарушений. Среди обследованных больных преобладали лица с бронхитическим типом хронической обструктивной болезни легких (53,3%). Концентрация воспалительных биомаркеров существенно превышала уровни референсных значений. Также у больных хронической обструктивной болезнью легких с изучаемым фенотипом обнаружена низкая приверженность к лечению и диспансерному наблюдению, позднее обращение за медицинской помощью. **Выводы.** Полученные результаты исследования позволили составить клинический портрет больного с фенотипом хронической обструктивной болезни легких без частых обострений.

**Ключевые слова:** фенотип, хроническая обструктивная болезнь легких без частых обострений, редкие обострения.

**Для ссылки:** Кулик, Е.Г. Клинико-функциональный портрет пациента с фенотипом хронической обструктивной болезни легких без частых обострений / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С. 62–67. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67.

## CLINICAL AND FUNCTIONAL PORTRAIT OF A PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPE WITHOUT FREQUENT EXACERBATIONS

**KULIK EKATERINA G.**, SPIN-код: 7661-1946; ORCID ID: 0000-0002-6059-1813; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 675006, Russia, Amur Region, Blagoveshchensk, st. Gorky, house 95, e-mail: rybas\_katya@mail.ru

**PAVLENKO VALENTINA I.**, SPIN-код: 1172-1390; ORCID ID: 0000-0001-8794-9929; Dr. med. Sci., associate professor, professor, Department of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 675006, Russia, Amur Region, Blagoveshchensk, st. Gorky, building 95.

**NARYSHKINA SVETLANA V.**, SPIN-код: 3909-2850; ORCID ID: 0000-0003-0587-456X; Dr. med. Sci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 675006, Russia, Amur Region, Blagoveshchensk, st. Gorky, building 95.

**Abstract. Introduction.** According to current data, the COPD phenotype without frequent exacerbations is frequently encountered and requires close attention. However, in the course of a literary search, it was possible to find only isolated scientific works with a generalized description of the features of this phenotype. **Aim.** The aim of the study is to compile a typical clinical portrait of a patient with the COPD phenotype without frequent exacerbations based on the analysis of clinical, laboratory and functional parameters. **Material and methods.** The study included 45 patients aged  $57.2 \pm 1.1$  years with a diagnosis of COPD without frequent exacerbations in age. In all patients, the concentration of proinflammatory

cytokines, C-reactive protein in blood serum was determined by immunofluorescence analysis. **Results and discussion.** Males (93.3%) with a smoker index of  $33.7 \pm 2.5$  packs/years and a disease duration of more than 10 years dominated the studied cohort. The average score on the CAT test was  $10.32 \pm 0.05$  points, on the mMRC scale more than two points. The post-bronchodilation value of FEV1 corresponded to the average severity of obstructive disorders in 91.1% of individuals. Among the examined patients, persons with bronchitic type of COPD predominated (53.3%). The concentration of inflammatory biomarkers determined in the blood serum significantly exceeded the levels of the reference values. Also, patients with COPD with the studied phenotype was found to have low adherence to treatment and dispensary observation and late visit to the doctor. **Conclusions.** The obtained results of the study made it possible to draw up a clinical portrait of the patient with the COPD phenotype without frequent exacerbations.

**Key words:** phenotype, chronic obstructive pulmonary disease without frequent exacerbations, rare exacerbations.

**For reference:** Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Clinical and functional portrait of a patient with chronic obstructive pulmonary disease phenotype without frequent exacerbations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15(1):62–67. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – часто встречающееся клинически гетерогенное заболевание, причиной которого является преимущественно табакокурение [1]. В основе болезни лежит ограничение воздушного потока и прогрессирование дыхательной недостаточности, обусловленное хроническим персистирующим процессом воспаления. Заболеваемость ХОБЛ в России неуклонно растет. По данным Всемирной Организации Здравоохранения частота смертности от ХОБЛ в мире составляет 3,2% всех случаев. За последнее десятилетие (2007–2017 гг.) прирост числа случаев составил 16,5%. Согласно информации Федеральной службы государственной статистики, в Российской Федерации в 2020 году частота болезней органов дыхания составляет 46,4 на 100 000 населения (3%), а в Дальневосточном Федеральном округе – более 4% (на долю ХОБЛ при этом приходится 31,3% случаев) [2].

Частота обострений служит одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания, экономические потери и ассоциирована с достоверным увеличением относительного риска развития сердечно-сосудистых событий [3,4]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний.

По данным зарубежного исследования S.D. Aaron et al., инфекционные обострения ХОБЛ особенно с внезапным началом (около 56% всех эпизодов обострений) [5], возникают в холодное время года и, как правило, расцениваются как острая респираторная инфекция. Ранняя и адекватная подобранная терапия позволяет пациенту с ХОБЛ контролировать частоту эпизодов обострений, замедлить прогрессирование дыхательной недостаточности и развитие внелегочных осложнений и, как следствие, снизить экономическое бремя болезни [6].

В 2011 году рабочая группа GOLD впервые сформулировала новую интегральную классификацию болезни, включающую не только спирометрические данные пациента, но и выраженность респираторных симптомов и количество эпизодов, что в целом изменило подходы к маршрутизации больных и определению тактики их ведения.

В 2017 году вышла новая уточненная версия классификации ХОБЛ, в которой пациенты должны быть распределены по группам: А (низкий риск обострений, мало симптомов), В (низкий риск обострений, много симптомов), С (высокий риск обострений, мало симптомов), D (высокий риск, много симптомов). Классификация сформулирована исключительно на основе симптомов и количества эпизодов обострений за прошлый год, что также нашло отражение в выборе стартовой фармакологической схемы для пациента [7].

Клиническая картина заболевания зависит от фенотипа болезни и, наоборот, фенотип определяет особенности клинических проявлений ХОБЛ. Под фенотипом ХОБЛ следует понимать отличительный признак или их комбинацию, который описывает различия между пациентами и является вспомогательным инструментом в прогнозировании течения заболевания и ответа на терапию [8,9]. В своей практике врачи акцентируют внимание на пациентах с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями, поскольку этот фенотип сопряжен быстрым падением функции легких и высоким риском смертности [10]. Поэтому «клинический портрет» именно этих пациентов наиболее детально описан в литературе [11].

Между тем, результаты многоцентрового, эпидемиологического исследования, проведенного испанскими исследователями, показывают, что фенотип ХОБЛ с редкими обострениями в соответствии с критериями GesEPOC является наиболее частым и составляет 47,5% случаев [12]. В РФ по данным исследования POPE-study, частота встречаемости данного фенотипа составляет 57,6% [13]. Необходимо подчеркнуть, что пациенты, страдающие ХОБЛ с фенотипом без частых обострений, ежедневную поддерживающую терапию практически не принимают. Так, Овчаренко С.И. в своем исследовании показывает, что 90% пациентов, страдающих ХОБЛ, используют короткодействующие бронходилататоры только по потребности и лишь 12% принимали длительнодействующие препараты, не смотря на умеренные выраженные спирометрические изменения бронхиальной обструкции у 57% больных [14].

В современной доступной литературе встречаются единичные научные работы, посвященные

описанию фенотипа ХОБЛ без частых обострений, несмотря на его широкое распространение и необходимость пристального внимания клиницистов.

**Цель настоящего исследования:** составить типичный клинический портрет пациента с фенотипом ХОБЛ без частых обострений на основе анализа клинико-лабораторных и функциональных параметров.

**Материал и методы.** На амбулаторно-поликлиническом этапе проведено исследование 45 больных ХОБЛ групп А и В (GOLD, 2017) в возрасте от 41 до 72 лет. Обоснование диагноза: жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные объективного осмотра, результаты спирометрии с пробой бронходилататором (400 мкг сальбутамола), а именно соответствие критерию экспираторного ограничения воздушного потока (индекса Тиффно)  $<0,7$  и прироста ОФВ<sub>1</sub>  $<12\%$  от исходных значений [15]. Критерии включения: установленный диагноз ХОБЛ и нечастые обострения. В соответствии с регламентом Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (2018) для группы низкого риска (без частых обострений) характерно отсутствие обострений в анамнезе за предыдущий год или наличие 1 эпизода легкой степени тяжести. Обострение легкой степени тяжести определяли как событие, характеризующееся усилением респираторных жалоб, требующее изменения объема медикаментозной терапии, которое может быть осуществлено силами самого пациента [1].

Всем участникам исследования, кроме методов диагностики, входящих в стандарт первичной медико-санитарной помощи (приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1214н), определены сывороточный уровень интерлейкинов 6, 8 (Ил-6,8), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Для определения выраженности одышки, степени физической активности и оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациентами заполнены валидизированная анкета САТ (COPD Assessment Test), созданная под руководством известного британского пульмонолога P.J. Jones в 2009 году [16], и модифицированная шкала Комитета медицинских исследований (mMRC). Каждым пациентом также подписано информированное согласие об участии. Исследование одобрено экспертизой Локального Этического комитета Амурской ГМА.

Для наглядной визуализации данных и проведения анализа использован интерфейс STATISTICA 10.0 (StatSoft). Формат представ-

ления количественных данных – медиана и стандартное отклонение с обязательным определением соответствия признака закону нормального распределения. Сравнение двух несвязанных групп произведено непараметрическим методом с применением критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости равен 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В изучаемой когорте преобладали мужчины (93,3%), преимущественно зрелого возраста (64,3%), что согласуется с данными других исследователей [13]. Средний возраст составил  $57,2 \pm 1,1$  лет. При этом 24 больных входило в группу зрелого возраста 2-го периода (36-60 лет). Анамнез курения выявлен у больных в 100% случаев. Из них активными курильщиками были 40 больных. Индекс курильщика, рассчитанный по стандартной формуле, равнялся  $33,7 \pm 2,5$  пачка/лет. Стаж курения составил  $23,5 \pm 1,4$  лет. Длительность ХОБЛ составила  $10,8 \pm 0,6$  лет. Сопутствующая патология в стадии ремиссии (хронический синусит, фарингит, гастрит, язвенная болезнь, дискинезия желчевыводящих протоков, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) выявлена у 36,8% больных. Чаще всего регистрировались артериальная гипертензия (18%).

Основным поводом для обращения к врачу были усиление одышки, кашля, увеличение выделения объема мокроты (72,3%), что соответствует критериям обострения ХОБЛ II типа (N. Anthonisen и соавт., 1987). Наряду с этим 54,2% больных предъявляли жалобы на слабость, 23,8% – на потливость и 38,6% – на нарушение сна. У 49,1% обострение было спровоцировано ОРВИ и возникало в осенне-зимний период, что совпадает с результатами многоцентровых рандомизированных длительных исследований [17].

Для оценки выраженности респираторных симптомов была применена следующая балльная градация: 0 – кашля нет, 1 – редкий, 2 – умеренный, 3 – частый; 0 – мокрота отсутствует, 1 – скудная непостоянная, 2 – скудная постоянная, 3 – в умеренном количестве (менее 50 мл), 4 – в большом количестве (более 50 мл.). Полученные данные представлены в таблице 1.

Объективное исследование дыхательной системы: по результатам сравнительной перкуссии грудной клетки – коробочный оттенок легочного звука выявлен у 5,6% пациентов; при аускультации легких чаще всего выслушивалось везикулярное дыхание с удлинненным выдохом (64,4%) и сухие рассеянные хрипы (37,7%). Средняя частота дыхания составила  $22 \pm 4,1$  в минуту, SpO<sub>2</sub> –  $96,8 \pm 1,3\%$ , частота сердечных сокращений –  $75,3 \pm 2,7$  в минуту.

**Клинико-функциональные показатели у больных с фенотипом ХОБЛ  
без частых обострений (Me±SD)**

Table 1.

**Clinical and functional indicators in patients with COPD phenotype  
without frequent exacerbations (Me±SD)**

Кашель, баллы	2,0±0,59	Тест САТ, балл	10,33±2,70
Мокрота, баллы	2,0±0,67	FEV1, % от должного	60,45±7,02
Шкала mMRC, баллы	1,31±0,56	FEV1/FVC, % от должного	60,15±7,53

Примечание: FEV1 – спирометрический показатель, характеризующий объем форсированного выдоха за первую секунду; FEV1/FVC - отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости легких.

Для оценки качества повседневной жизни пациентов нами был выбран надежный, короткий высокочувствительный вопросник САТ. Среднее количество баллов, набранных пациентами в ходе теста, составило 10,33±2,70 баллов, что соответствует умеренной степени снижения качества жизни. Стоит отметить, что не выявлено ни одного пациента, который набрал более 20 баллов. По данным шкалы mMRC, в исследуемой группе преобладали пациенты с выраженностью одышки более 2 баллов (64,6 %).

Спирометрия является основным неинвазивным методом диагностики воздушных потоков и объемов даже при отсутствии клинической информации [18]. У 91,1% лиц постбронходилатационное значение FEV1 соответствовало умеренной степени тяжести obstructивных нарушений вентиляционной функции легких, что составило 60,45±7,02% от должного.

Интерпретация рентгенологических методов диагностики выявила следующие изменения бронхолегочной системы: симптомы поражения бронхов (51,1%), признаки пневмосклероза (28,9%), эмфиземы (15,6%), усиления легочного рисунка и увеличения правого желудочка (4,4%).

Среди обследованных больных преобладали лица с бронхитическим типом ХОБЛ (53,3%).

Интересно отметить, что в клиническом и биохимическом анализах крови не у всех пациентов выявлены патологические изменения. Так, увеличение числа лейкоцитов выявлено в 19,3% случаев, лейкоцитоз со сдвигом нейтрофильной формулы влево – у 11,1% больных, ускорение СОЭ отмечалось у каждого 4-го больного, эритроцитоз – у каждого 8-го человека. Наиболее чувствительными биомаркерами были СРБ и фибриноген, их повышение выявлено в 46,7% и 29,6% случаев соответственно.

Корреляционный анализ между лабораторными показателями и клиническими симптомами выявил наличие отрицательной взаимосвязи между СРБ и ОФВ1 ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ) и положительной с ЧОГ ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ).

Учитывая, что системное воспаление является патогенетической основой развития ХОБЛ,

[19] нами было оценено содержание некоторых воспалительных биомаркеров в крови. Установлено, что их концентрация существенно превышает уровни референсных значений. Так, уровень Ил-6 составил 22,34 [16,20-26,44] пг/мл, Ил-8 – 30,50 [25,7-34,75] пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 11,73 [10,84-13,21] пг/мл. Изучаемые показатели оказались в пределах нормальных значений только у 6 (13,3%) человек.

Повышенный уровень данных медиаторов не только регулирует длительность и интенсивность нейтрофильного воспаления, но и может быть предиктором потери эластичности бронхов, повреждения эпителия, с потенциальным развитием эмфиземы легких [20].

Ретроспективно установлено, что за предыдущий год не было обострения заболевания только у 17 (37,7 %) больных. Из 28 пациентов с обострением ХОБЛ к врачу обратились только 11 (39,3%) больных в связи со значительным ухудшением самочувствия. При этом в первые три дня обострения проконсультировано врачом 7 человек (15,6%).

Анализ применяемой фармакотерапии показал, что 78% пациентам на амбулаторно-поликлиническом этапе было назначено лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ (2021). При этом только 26% пациентов применяли длительно действующие бронхолитики на постоянной основе, что свидетельствует о низкой приверженности пациентов к лечению. Причиной самостоятельной отмены препаратов было улучшение состояния. Эти данные говорят о трудностях, с которыми может столкнуться врач при попытке достижения контроля ХОБЛ.

Плановые визиты к врачу в рамках диспансерного наблюдения имели только 12 пациентов (26,7%), что свидетельствует о низкой приверженности пациентов с ХОБЛ с нечастыми обострениями к диспансерному наблюдению.

**Выводы.** Таким образом, полученные данные позволяют представить некоторые характерные черты современного пациента с ХОБЛ с нечастыми обострениями: мужской пол, зрелый возраст, табачная зависимость, бронхитический

тип, умеренные бронхобструктивные нарушения, сниженное качество жизни (CAT>10 баллов), низкая приверженность к лечению и диспансерному наблюдению. Важно отметить, что пациенты поздно обращаются за медицинской помощью при ухудшении самочувствия. Учет этих данных при ведении пациентов с ХОБЛ с нечастыми обострениями в реальной клинической практике в амбулаторно-поликлинических условиях является крайне важным в решении проблемы контроля заболевания.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. Белевского А.С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) // Москва: Российское респираторное общество, 2015 – 92 с. [Belevskogo AS, ed. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014 goda) [Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2014)]. Moskva: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo [Moscow: Russian Respiratory Society]. 2015; 92 p. (In Russ.)].
2. Оперативные демографические показатели за январь - июнь 2020 года // Федеральная служба государственной статистики: [сайт]. - 2020. – URL: [https://rosstat.gov.ru/regional\\_statistics](https://rosstat.gov.ru/regional_statistics) [Operativnye demograficheskie pokazateli za yanvar' - iyun' 2020 goda [Operational demographic indicators for January - June 2020]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service]. 2020; [https://rosstat.gov.ru/regional\\_statistics](https://rosstat.gov.ru/regional_statistics) (In Russ.)].
3. Mannino DM, Clerisme-Beaty EM, Franceschina J, Ting N, Leidy NK. Exacerbation recovery patterns in newly diagnosed or maintenance treatment-naïve patients with COPD: secondary analyses of TICARI 1 trial data. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1515-1525. DOI: 10.2147/COPD.S149669.
4. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzendorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. Respir Med. 2017; 128: 85-91. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.013. Epub 2017 Apr 24.
5. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. Thorax. 2012; 67 (3): 238-243. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200768.
6. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году // Пульмонология. – 2019. -№ 29 (2). – С.159–166. [Koncevaya AV, Mukaneeva DK, Balanova YuA, Hudyakov MB, Drapkina OM. Ekonomicheskiĭ ushcherb ot boleznej organov dyhaniya i hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih v Rossiĭskoi Federacii v 2016 godu [Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016]. Pul'monologiya [Pulmonologiya]. 2019; 29 (2): 159-166. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
7. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DMG, Varela MVL, Nishimura M, Roche N, Rodríguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report; GOLD Executive Summary. Arch Bronconeumol. 2017; 53 (7): 411-412. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.06.001.
8. Han MK, 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; 182 (5): 598-604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
9. Невзорова В.А., Авдеев С.Н., Кондрашова Н.М., и др. Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни легких (Материалы совета экспертов ДФО ОТ 13.06.2018 Г., Владивосток) // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2019. - Т. 75. - № 1. - С.5-12. [Nevzorova VA, Avdeev SN, Kondrashova NM, Shumatov VB, Kudelya LM, Sukhanova GI, Kinyaykin MF, Naumova IV, Kudryavtseva VA, Khizhnyak YuYu, Musatov IB. Diskussionnye voprosy terapii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (Materialy soveta ekspertov DFO 13/06/2018, Vladivostok) [Argumentative issues of chronic obstructive pulmonary disease (materials of panel of experts, Far Eastern Federal District from 13/06/2018, Vladivostok)]. Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]. 2019; 1: 5-12. (In Russ.)].
10. Tudoric N, Koblizek V, Miravittles M, Valipour A, Milenkovic B, Barczyk A, Somfay A, Zykov K, Kostov K, Zbozinkova Z, Svoboda M, Sorli J,

- Krams A, Tkacova R. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) Cohort Eur Respir J. 2017; 49 (4): 1602518. DOI: 10.1183/13993003.02518-2016.
11. Колосов В.П., Павленко В.И. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2012. - № 45. - С.35-37. [Kolosov VP, Pavlenko VI. Prognozirovanie chastoty obostreniya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, sochetannoj s ishemicheskoy boleznyu serdca [Prognostication of the frequency of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation combined with the ischemic heart disease]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2012; 45: 35-37. (In Russ.)].
  12. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 2373-2383. DOI: 10.2147/COPD.S137872.
  13. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в российской федерации: Данные исследования POPE-STUDY // Пульмонология. - 2020. - Т. 30., № 1. - С.42-52. [Zykov KA, Ovcharenko SI, Avdeev SN, Zhestkov AV, Il'kovich MM, Nevzorova VA, Farkhutdinov UR, Khamitov RF, Rvacheva AV, Chuchalin AG. Fenotipicheskie harakteristiki pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih, imeyushchih stazh kureniya, v rossijskoy federacii: Dannye issledovaniya POPE-STUDY [Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2020; 30 (1): 42-52. (In Russ.)].
  14. Овчаренко С.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. - 2011. - № 6 – С.69-72. [Ovcharenko SI. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih: real'naya situaciya v Rossii i puti ee preodoleniya [Chronic obstructive pulmonary disease: actual situation in Russia and ways to solve the problem]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2011; 6: 69-72. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-69-72.
  15. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З. Р., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации // Москва: Российское Респираторное общество, 2018. - 76 с. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR, et al. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Chronic obstructive pulmonary disease. Federal clinical guidelines]. Moskva: Rossijskoe Respiratornoe obshchestvo [Moscow: Russian Respiratory Society]. 2018; 76 p. (In Russ.)].
  16. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment. Eur Respir J. 2009; 34 (3): 648-654.
  17. Donaldson GC, Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 1101–1110.
  18. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии // Москва: Российское Респираторное общество, 2019. - 36 с. Режим доступа: URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Rossijskoe Respiratornoe obshchestvo [Russian Respiratory Society]. Metodicheskie rekomendacii po ispol'zovaniyu metoda spirometrii [Methodical guidelines for the use of the spirometry method]. Moskva [Moscow]. 2019; 36 p. (In Russ.)].
  19. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., и др. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология. – 2019. - Т. 21, № 1. – С.89-98. [Trushina EYu, Kostina EM, Molotilov BA, Tipikin VA, Baranova NI. Rol' citokinov IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 v immunopatogeneze hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. Meditsinskaya Immunologiya [Medical Immunology]. 2019; 21 (1): 89-98. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98
  20. Eapen MS, Myers S, Walters EH, Sohal SS. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a true paradox. Expert Rev Respir Med. 2017; 11 (10): 827-839. DOI: 10.1080/17476348.2017.1360769.