

Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Ермачкова А.Н.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, Рязань, Россия

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является гетерогенным и мультисистемным заболеванием с множественными фенотипами и прогрессирующим увеличением заболеваемости и смертности. В статье изложен обзор современных данных по идентификации, характеристике и особенностям терапии наиболее распространенных фенотипов заболевания. Проведен обзор литературы в медицинских ресурсах PubMed, Google Scholar, UpToDate, затрагивающих вопросы фенотипирования при ХОБЛ.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; фенотипы; клинические исследования; клинические рекомендации; фенотип-специфическая терапия.

**Для цитирования:** Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Ермачкова А.Н. Современный взгляд на клиническое фенотипирование хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):510–517.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-510-517>

**Для корреспонденции:** Пономарева Ирина Борисовна — e-mail: [docib@yandex.ru](mailto:docib@yandex.ru)

**Irina B. Ponomareva, Sergey I. Glotov, Oleg M. Uryasyev, Lyudmila V. Korshunova, Anna N. Ermachkova**  
**CONTEMPORARY VIEW ON CLINICAL PHENOTYPING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Healthcare of Russia, Ryazan, Russia

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous and multisystem disease with multiple phenotypes and a progressive increase in morbidity and mortality. This article provides a review of the current data on the identification, characterization, and features of therapy for the most common phenotypes of the disease. A literature review was conducted using medical resources such as PubMed, Google Scholar, and UpToDate, addressing issues related to phenotyping in COPD.*

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; phenotypes; clinical studies; clinical guidelines; phenotype-specific therapy.

**For citation:** Ponomareva I.B., Glotov S.I., Uryasyev O.M., Korshunova L.V., Ermachkova A.N. Modern view on clinical phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):510–517.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-510-517>

**For correspondence:** Irina B. Ponomareva — e-mail: [docib@yandex.ru](mailto:docib@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 11.12.2023

Accepted 23.12.2023

В последнем обновлении Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD 2023) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определена как гетерогенное заболевание легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты, обострения) вследствие аномалий дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают стойкую, часто прогрессирующую обструкцию дыхательных путей [1]. Отмечается непрерывный рост заболеваемости ХОБЛ — это одна из ведущих причин смертности во всем мире [1–4].

В последние годы был введен термин «фенотип ХОБЛ». Фенотип ХОБЛ — «физическое проявление или биохимическая характеристика в результате взаимодействия между генотипом и окружающей средой». При этом в определении четко указано, что фенотип должен представлять собой подгруппу, оказывающую большое влияние на прогноз (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) [5–12].

В настоящее время фенотипическому подходу в лечении ХОБЛ отводится существенная роль, поскольку идея классифицировать пациентов с ХОБЛ по подгруппам с учетом различного терапевтического и прогностического подхода является перспективной и дает возможность персонализировать лечебные подходы и реабилитационные мероприятия [3, 10, 13–17].

Первые испанские рекомендации по лечению ХОБЛ (GesEPOC) были разработаны в 2012 г., и это была одна из самых ранних попыток внедрить фенотипический подход в клиническую практику [18].

В 2016 г. был опубликован подробный анализ национальных руководств по борьбе с ХОБЛ в Европе и России. Это продемонстрировало высокую вариативность национальных руководств по выявлению фенотипов ХОБЛ, что, вероятно, обусловлено разным временем публикации руководств. Классические фенотипы ХОБЛ в виде бронхитического и эмфизематозного вариантов были признаны в руководствах Чешской Республики, Англии и Уэльса, Польши, Сербии, Швей-

царии, России, Испании; Швеции (только бронхитический) [19, 20].

Первым предложил идею концептуализации различных фенотипов Snider в 1989 г. С помощью непропорциональной диаграммы Венна были представлены 3 классические подгруппы ХОБЛ: хронический бронхит, эмфизема и астма в трех пересекающихся кругах. Известно, что у этих подгрупп пациентов постоянно отмечается обструкция дыхательных путей. Эта концепция была включена в руководящие принципы Американского торакального общества (ATS) по борьбе с ХОБЛ 1995 г. [21]. В Российских федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ также выделены основные фенотипы заболевания (преобладание хронического бронхита, преобладание эмфиземы легких, перекрест бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ и фенотип с частыми обострениями), однако при выборе терапии ключевое значение отводится классификации, предложенной в GOLD редакции 2023 г. [4].

Обобщенная информация по широко распространенным и новым фенотипам ХОБЛ и их определение представлена в таблице.

М. Weatherall и соавт. использовали кластерный анализ для изучения клинических фенотипов в популяции населения с заболеваниями дыхательных путей. В этот анализ были включены 175 пациентов, и идентифицировано 5 клинических фенотипов: 1 — тяжелая и заметно изменяющаяся обструкция дыхательных путей с признаками атопической астмы, хронического бронхита и эмфиземы; 2 — признаки только эмфиземы; 3 — эозинофильное воспаление дыхательных путей; 4 — умеренная обструкция без других фенотипических характеристик; 5 — хронический бронхит у некурящих пациентов [5].

J. Vestbo и соавт. в 2014 г. предложили следующие фенотипы: гиперреактивность бронхов, обратимость в ответ на бронходилататоры, эмфизема, гиперинфляция, кахексия, хронический бронхит, частые обострения и системное воспаление [7].

#### Определения широко распространенных и возникающих фенотипов ХОБЛ

##### Definitions of common and emerging COPD phenotypes

Фенотип ХОБЛ COPD phenotype	Определение Definition
Широко распространенные фенотипы ХОБЛ Widespread COPD phenotypes	
Бронхитический Bronchitis	Наличие продуктивного кашля более 3 мес. в году в течение двух или более лет подряд The presence of a productive cough for more than 3 months a year for two or more years in succession
Эмфизематозный Emphysematous	Наличие эмфиземы подтверждено при визуализации The presence of emphysema confirmed during imaging
Астма-ХОБЛ перекрест Asthma-COPD	Стойкое ограничение воздушного потока с несколькими признаками, обычно связанными с астмой, и несколькими признаками, обычно связанными с ХОБЛ (обычно это курильщик-астматик) Persistent airflow restriction with several signs usually associated with asthma and several signs usually associated with COPD (usually an asthmatic smoker)
Частые обострения Frequent exacerbations	Наличие частых обострений (два или более в год) The presence of frequent exacerbations (two or more per year)
Редкие обострения Rare exacerbations	Наличие редких обострений (отсутствие или только одно обострение в год) The presence of rare exacerbations (absence or only one exacerbation per year)
Новые фенотипы ХОБЛ New COPD phenotypes	
Фенотип легочной кахексии Phenotype of pulmonary cachexia	Индекс массы тела ниже 21 кг/м <sup>2</sup> Body mass index below 21 kg/m <sup>2</sup>
Сочетание ХОБЛ и бронхоэктазов Combination of COPD and bronchiectasis	КТ-подтверждение бронхоэктазов у пациентов с ХОБЛ CT-confirmation of bronchiectasis in patients with COPD
Фенотип эмфиземы с преобладанием в верхней доле The phenotype of emphysema with a predominance in the upper lobe	Результаты компьютерной томографии свидетельствуют о преобладающей эмфиземе верхних долей The results of computed tomography indicate a predominant emphysema of the upper lobes
Фенотип быстрого прогрессирования The phenotype of rapid progression	Быстрое снижение функции легких Rapid decrease in lung function
ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями, или системный фенотип COPD with concomitant diseases or systemic phenotype	Высокое бремя сопутствующих заболеваний, преимущественно сердечно-сосудистых и метаболических High burden of concomitant diseases, mainly cardiovascular and metabolic
Дефицит α1-антитрипсина α1-antitrypsin deficiency	Генетическое заболевание, обусловленное дефицитом α1-антитрипсина A genetic disease caused by α1-antitrypsin deficiency
ХОБЛ без курения COPD without smoking	Вызвано воздействием биомассы Caused by exposure to biomass

Концепция клинического фенотипа при ХОБЛ учитывает те признаки заболевания (по отдельности или в сочетании), которые описывают различия между индивидуумами с ХОБЛ в отношении параметров, имеющих значение (т.е. симптомов, обострений, ответа на лечение, прогрессирования заболевания или смерти) [22–23]. Эти результаты важны для установления реакции фенотипа на различные фармакологические методы терапии и для обеспечения наиболее подходящего лечения [24–26]. Например, ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт или циломиласт) используются только у пациентов с преобладанием бронхитического фенотипа ХОБЛ, что помогает им снизить вероятность обострений. В то время как пациенты с фенотипом сочетания ХОБЛ и астмы демонстрируют повышенный ответ на ингаляционные кортикостероиды (иГКС) [3, 27]. Назначение муколитиков N-ацетилцистеина 600–1200 мг в сутки, эрдостеина 600 мг в сутки или карбоцистеина 1500 мг в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [3, 28–31]. Назначение азитромицина в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг 3 раза в неделю рекомендовано при фенотипе ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями. По некоторым данным, длительная терапия макролидами приводила к снижению частоты обострений ХОБЛ в среднем на 37% по сравнению с плацебо [3, 32, 33]. Значение  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинированной ингаляционной терапии [34, 35]. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к развитию нежелательных явлений и удорожанием терапии [3, 36].

Стереотипом пациента с ХОБЛ всегда был пожилой мужчина, однако в последнее время отмечен рост числа курящих женщин, и эпидемиологические оценки показывают, что в настоящее время в некоторых регионах ХОБЛ одинаково распространена среди мужчин и женщин. Более высокая распространенность ХОБЛ у женщин, несмотря на то что женщины курят меньше сигарет, чем мужчины, предполагает, что женщины могут быть более восприимчивы к воздействию сигаретного дыма. С точки зрения клинического «фенотипа» женщины сообщают о более тяжелой одышке, кашле и с большей вероятностью страдают от проблем с психическим здоровьем, а также в целом сообщают о более низких показателях качества жизни по сравнению с мужчинами для данного прогнозируемого  $\text{ОФВ}_1$  возраста, количества лет курения и степени эмфиземы. Женщины с ХОБЛ чаще, чем мужчины, испытывают сильную тревогу или депрессию, включая такие тяжелые проявления, как панические атаки. Эти гендерные различия ХОБЛ необходимо учитывать при планировании терапии и программ легочной реабилитации [37].

Использование аналитических подходов, таких как кластерный анализ, продвинуло изучение фенотипов. Они облегчают идентификацию уникальных групп взаимосвязанных переменных в попытке распознать особен-

ности, которые могут относиться как к биологически, так и к клинически значимым исходам основного заболевания [38, 39]. Эти подходы обычно являются результатом использования данных, полученных от больших групп хорошо охарактеризованных пациентов, для выявления взаимосвязи между клиническими переменными и исходами. Одним из таких анализов было исследование ECLIPSE, которое предоставило значительную информацию о предрасположенности определенных пациентов к развитию обострений. Дополнительное исследование по фенотипам и течению ХОБЛ классифицировало группы пациентов с ХОБЛ с обострениями. В этом исследовании 342 пациента с ХОБЛ, которые были госпитализированы с первым обострением, идентифицированы как относящиеся к 3 различным группам ХОБЛ: 1 — «тяжелая респираторная ХОБЛ», характеризующаяся ограничением воздушного потока (среднее  $\text{ОФВ}_1$  — 38% от прогнозируемого значения), 2 — «умеренная респираторная ХОБЛ», характеризующаяся более легкой степенью ограничения воздушного потока (среднее  $\text{ОФВ}_1$  — 58% от прогнозируемого значения), 3 — «системная ХОБЛ» с аналогичным более мягким ограничением воздушного потока, но с большей долей сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [40–42]. Но есть много других способов классификации фенотипов, например, рентгенологические данные, которые могут быть связаны с некоторыми клиническими особенностями фенотипов ХОБЛ.

В многоцентровом обсервационном исследовании COPDGene выявлялись факторы, связанные с ХОБЛ. Субъектам этого исследования была проведена многодетекторная компьютерная томография легких с измерением процента общего количества эмфиземы легких. Используя данные этого исследования, М.К. Нап и соавторы смогли определить, что как толщина бронхиальной стенки, так и процент общей эмфиземы легких были прогностическим фактором частоты обострений ХОБЛ независимо от тяжести ограничения воздушного потока [43].

Фенотипы ХОБЛ имеют и физиологическое объяснение, и классическая кривая Fletcher–Peto, опубликованная в 1976 г., использовалась для определения фенотипов ХОБЛ на основе прогнозирования скорости снижения функции легких, учитывая взаимосвязь между переменными ( $\text{ОФВ}_1$ , возраст, анамнез курения). Некоторые исследователи изучали эти переменные и их взаимосвязь с помощью проспективных исследований. Так, Nishimura и соавт. провели 5-летнее проспективное наблюдательное исследование пациентов с ХОБЛ в Японии с целью выявления переменных, которые могут влиять на скорость прогрессирования ХОБЛ. Они оценивали функцию легких и результаты компьютерной томографии исходно и дважды в год — функцию легких и клинические исходы в течение периода наблюдения. В результате была сформирована когорта с 3 группами: 1) устойчивая функция легких, 2) медленная скорость снижения функции легких (снижение  $\text{ОФВ}_1$  на 30 мл в год, 3) быстрая скорость снижения функции легких (снижение  $\text{ОФВ}_1$

на 60 мл в год). У пациентов с устойчивой функцией легких было меньше признаков эмфиземы и большее количество циркулирующих эозинофилов крови по сравнению с теми, у кого быстро прогрессировала ХОБЛ, и был самый высокий коэффициент эмфиземы, продемонстрированный на компьютерной томографии [44].

Важным при идентификации фенотипов ХОБЛ является определение циркулирующих эозинофилов, чтобы дифференцировать эозинофилию и гиперреактивность дыхательных путей. В проспективном клиническом исследовании, проведенном Kume с соавт., изучалась распространенность эозинофилии дыхательных путей и реактивность дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ без симптомов и анамнеза астмы в прошлом, а также изучалась связь этих патофизиологических особенностей астмы с ведением пациентов с ХОБЛ. Это было сделано с помощью качественного и количественного анализа мокроты у пациентов с ХОБЛ GOLD 1–3-й стадии. С помощью качественного анализа эозинофилы в мокроте были обнаружены у 65 (50,4%) пациентов из 129. Гиперреактивность дыхательных путей развилась у 46,9% из них, обострения чаще наблюдались при эозинофилии дыхательных путей более низкой степени выраженности без циклесонида, чем при эозинофилии дыхательных путей более высокой степени выраженности с циклесонидом. Это характерные признаки астмы, но они могут развиваться у пациентов с ХОБЛ, у которых нет ни симптомов, связанных с астмой, ни предыдущего диагноза астмы [45].

Еще одной важной фенотипической характеристикой является наличие свистящего дыхания. Известно, что не у всех пациентов с ХОБЛ свистящее дыхание выслушивается, и это может быть еще одним клиническим фенотипом. В Тайваньском ретроспективном многоцентровом исследовании из 1096 пациентов с ХОБЛ только у 424 (38,7%) был фенотип хрипов, причем в этой группе было больше обострений ХОБЛ в течение последнего проанализированного года, чем в группе без хрипов. ОФВ<sub>1</sub> после бронходилатации был ниже у пациентов со свистящим дыханием ( $p < 0,001$ ), что ассоциировало этот фенотип с худшим течением ХОБЛ по сравнению с теми, у кого не было этого симптома [46].

Очень важным при попытке классифицировать пациента по фенотипу является учет истории воздействия табачного дыма и употребления сигарет. Несмотря на то, что курение является основным фактором риска развития ХОБЛ, более четверти пациентов с ХОБЛ некурящие [47, 48].

В корейском когортном исследовании, проведенном W. Ji и соавт. вблизи цементного завода, наблюдались курильщики и некурящие с отсечением 5-летнего анамнеза курения. В группе некурящих ( $n = 49$ ) были более молодые пациенты с более высоким ИМТ по сравнению с другими группами. В группе курильщиков эмфизема была чаще, чем у некурящих, но с пограничной статистической значимостью ( $p = 0,051$ ). В этом исследовании воздействие табачного дыма было тесно связано с фенотипом эмфиземы, в то время как воздействие биомассы (например, цемента) показало меньше эмфиземы и много

структурных изменений легких на объемной компьютерной томографии [49, 50].

Известно, что у больных ХОБЛ снижение функции внешнего дыхания связано со снижением уровня физической активности. Кроме того, низкий уровень физической активности связан с увеличением числа обострений и смертности у больных ХОБЛ [51–53]. Поддержание физической активности является важной целью лечения, подобно прекращению курения у пациентов с ХОБЛ. R. Mesquita с соавт. впервые провели исследование на 1001 пациенте ХОБЛ, в котором применялся кластерный анализ с использованием объективной оценки физической активности [54]. Выявлены четыре группы пациентов ХОБЛ в зависимости от уровня физической активности и малоподвижного образа жизни: 1. «Занятые пчелы» (Busy Bees) — поддерживающие высокий уровень физической активности; 2. «Сидячие физические упражнения» (Sedentary Exercisers) — пациенты, уделяющие меньше времени интенсивной и умеренной физической активности (в основном сидячие физические упражнения) и больше времени сидячему образу жизни (более 11 ч в сутки); 3. «Легкие двигатели» (Light Movers) — пациенты, поддерживающие высокий уровень физической активности; 4. «Домоседы» (Couch Potatoes) — пациенты с низким уровнем физической активности.

Характеристики групп, выявленных в данном исследовании, могут дать важную информацию о том, как планировать режимы физической активности/упражнений для пациентов с ХОБЛ. Увеличение низкоинтенсивной физической активности связано со снижением риска госпитализации пациентов ХОБЛ [55–59].

Важным является выделение ХОБЛ с саркопенией в отдельный фенотип, т.к. эти пациенты имеют худшие клинические исходы, например, прогрессирующее ухудшение функции легких и нарушение физической работоспособности. Саркопения характеризуется дисфункцией и потерей массы скелетных мышц [60–63].

Примечательно, что у некоторых пациентов с ХОБЛ наблюдаются и другие аномалии состава тела, включая ожирение. Считается, что пациенты с фенотипом ХОБЛ с ожирением имеют худшее состояние здоровья и демонстрируют увеличение сопутствующих заболеваний и смертности, снижение толерантности к физической нагрузке и снижение качества жизни. Саркопеническое ожирение (СО) означает сосуществование саркопении и ожирения, т.е. характеризуется как низкой массой скелетных мышц, так и избыточным весом. Фенотип пациентов ХОБЛ с СО представляет собой более сложную воспалительную реакцию с включением перекрестных влияний между системным воспалением и липодистрофией, которая способствует возникновению и развитию СО [52, 64, 65]. Аномальная экспрессия адипоцитокинов, таких как резистин, играет значительную роль в липометаболизме, а также в провоспалительных эффектах [60, 65]. Кроме того, повышенные уровни воспалительных факторов являются критическим проявлением системной воспалительной реакции, при которой

повышенный уровень опухолевых клеток в сыворотке крови — фактор некроза (TNF)- $\alpha$  — является фактором риска дисфункции скелетных мышц [66, 67]. В исследовании Z. Wang у 198 пациентов с ХОБЛ частота распространенности саркопении, ожирения и СО у пациентов с ХОБЛ была 27,27%, 29,8% и 9,6% соответственно. Фенотип пациентов ХОБЛ с СО характеризуется более выраженной одышкой и ухудшением качества жизни. Экспрессия резистина увеличилась у больных СО по сравнению с остальными больными [64].

В последние годы возросло внимание к развитию фенотипа сочетание ХОБЛ и астмы, которые в совокупности могут поражать в общей сложности более 60 млн пациентов во всем мире [68–72].

В 2016 г. было начато исследование NOVELTY, представляющее собой глобальное проспективное наблюдательное 3-летнее исследование с участием 12 000 пациентов из первичной и специализированной клинической практики в 19 странах. Основная цель этого исследования — описать характеристики пациентов, схемы лечения и бремя заболевания с течением времени, а также идентифицировать фенотипы и молекулярные эндотипы, которые связаны с различными последствиями на протяжении всего времени, пока у пациентов подозреваются или даже диагностируются астма и ХОБЛ. Подход А включал 3796 человек (средний возраст 59,5 лет; 54% женщин); подход В включал 2934 пациента (средний возраст 60,7 года; 53% женщин). В каждом из них было выявлено по 6 математически устойчивых кластеров, которые имели перекрывающиеся характеристики (рисунок см. на 2-й стр. обложки). В целом, от 67% до 75% пациентов с астмой были в 3 кластерах, и примерно 90% пациентов с ХОБЛ были в 3 кластерах. Наиболее сильными факторами, определяющими принадлежность к кластеру, были возраст, вес, начало заболевания в детском возрасте, предбронходилататорная ОФВ<sub>1</sub>, продолжительность воздействия пыли/курения и количество ежедневных лекарств. Результаты этого исследования позволят точно классифицировать пациентов в соответствии с клиническими исходами и профилями биомаркеров и, следовательно, поддержат разработку передовых персонализированных методов лечения [73–77].

В рекомендациях GOLD 2023 г. ведение стабильной ХОБЛ было пересмотрено: группы А, В, Е теперь используются только для информирования о начальном лечении. Что касается последующего наблюдения, предлагается ориентироваться на 2 фактора: одышку и обострения с различными индивидуальными алгоритмами лечения. Количество эозинофилов в крови вводится в качестве биомаркера вероятности лечения ингаляционными кортикостероидами [22, 78–81].

Фенотипический подход к лечению ХОБЛ оказывает существенное влияние на повседневную практику и изменил нефармакологическое и фармакологическое лечение ХОБЛ за последнее десятилетие [82–83].

Фенотипический подход — это шаг к точной медицине в лечении ХОБЛ с точной идентификацией фенотипов для большей персонализации в терапии. Воз-

можно, через несколько лет некоторые из фенотипов исчезнут из повседневной практики и появятся новые варианты.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. [Electronic resource]. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. [Ministry of Health of the Russian Federation [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: [https://spulmo.ru/upload/kf/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kf/HOBL_2023_draft.pdf)
3. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(5):587–594. DOI: [Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023;33(5):587–594. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594]
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447]
5. Weatherall M., Travers J., Shirlcliffe P.M., Marsh S.E., Williams M.V., Nowitz M.R., Aldington S., Beasley R. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Respir. J.* 2009;34(4):812–8. DOI: 10.1183/09031936.00174408
6. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., Celli B.R., Criner G., Curtis J.L., Fabbri L.M., Goldin J.G., Jones P.W., Macnee W., Make B.J., Rabe K.F., Rennard S.I., Sciurba F.C., Silverman E.K., Vestbo J., Washko G.R., Wouters E. F.M., Martinez F.J. 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
7. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin. Chest. Med.* 2014;35(1):1–6. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.010
8. Murakami Y., Minakata Y., Kato M., Sasaki S., Azuma Y., Kawabe K., Ono H. Determinants of Activity Phenotype in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023;18:1919–1929. DOI: 10.2147/COPD.S421755
9. Guerreiro I., Soccia P.M. Les phénotypes de la BPCO [COPD and phenotypes]. *Rev. Med. Suisse*. 2019;15(671):2082–2086. PMID: 31742938.
10. Speizer F.E., Ware J.H. Exploring different phenotypes of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(2):185–6. DOI: 10.1056/NEJMe1503888
11. Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X., Li Y.X., Yu H.Y., Jiang L.D., Wang C.X., Han M. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020;20(1):103. DOI: 10.1186/s12890-020-1126-x
12. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., de Llano L. A.P. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:1433–1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834
13. Трушенко Н.В., Сопова М.И., Сопова В.И. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких — путь к персонализированной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):32–39. [Trushenko N.V., Sopova M.I., Sopova V.I. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes — the Way to Personalized Therapy. *Practical pulmonology*. 2019;(3):32–39. (In Russian)].

14. Alabi F.O., Alkhateeb H.A., DeBarros K.M., Benel B.P.S., Sanchez-Martinez R.L., Zeper M.L., Ismail R.A., Umeh F., Medina-Villanueva N. The heterogeneity of COPD patients in a community-based practice and the inadequacy of the global initiative for chronic obstructive lung disease criteria: a real-world experience. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2021;8(3):396–407. DOI: 10.15326/jcopdf.2021.0229
15. Guerreiro I., Soccia P.M. COPD and phenotypes. *Rev. Med. Suisse.* 2019;15(671):2082–2086.
16. Barnes P.J. Endo-phenotyping of COPD patients. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021;15(1):27–37. DOI: 10.1080/17476348.2020.1804364
17. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy.* 2019;74(7):1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760
18. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J.A., Riesco J.A., Trigueros J.A., Piñera P., Simón A., López-Campos J.L., Soriano J.B., Ancochea J. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología*, 2012;48(7),247–257. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.04.001
19. Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N., Halpin D., Cardoso J., Chuchalin A.G., Kankaanranta H., Sandström T., Śliwiński P., Zatloukal J., Blasi F. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016;47(2):625–37. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015
20. Lazic Z., Stankovic I., Milenkovic B., Zvezdin B., Zvezdin B., Hromis S., Jankovic S., Cupurdija V. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:643–654. DOI: 10.2147/COPD.S300693
21. Snider G.L. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140(3Pt2):S3–8. DOI: 10.1164/ajrccm/140.3\_Pt\_2.S3
22. Yousuf A., McAuley H., Elneima O., Brightling C.E. The different phenotypes of COPD. *Br. Med. Bull.* 2021;137(1):82–97. DOI: 10.1093/bmb/ldaa043
23. Leung J.M., Obeidat M., Sadatsafavi M., Sin D.D. Introduction to precision medicine in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019;53(4):1802460. DOI: 10.1183/13993003.02460-2018
24. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013;41(6):1252–6. DOI: 10.1183/09031936.00118912
25. Siafakas N., Corlateanu A., Fouka E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? *COPD*. 2017;14(3):367–374. DOI: 10.1080/15412555.2017.1303041
26. Garcia-Aymerich J., Gómez F.P., Benet M., Farrero E., Basagaña X., Gayete A., Paré C., Freixa X., Ferrer J., Ferrer A., Roca J., Gáldiz J.B., Sauleda J., Monsó E., Gea J., Barberà J.A., Agustí À., Antó J.M. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66(5):430–7. DOI: 10.1136/thx.2010.154484
27. Rizzi A., Amari G., Pivetti F., Delcanale M., Amadei F., Pappani A., Fornasari L., Villetti G., Marchini G., Pisano A.R., Pitozzi V., Pittelli M.G., Trevisani M., Salvadori M., Cenacchi V., Fioni A., Puccini P., Civelli M., Patacchini R., Baker-Glenn C., Van de Poël H., Blackaby W., Nash K., Armani E. Optimization of M<sub>3</sub> Antagonist-PDE4 Inhibitor (MAPI) Dual Pharmacology Molecules for the Treatment of COPD. *J. Med. Chem.* 2023;66(16):11476–11497. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01012
28. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A.G., Rogliani P., Matera M.G. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015;24(137):451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215
29. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;(8):CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.pub4
30. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017;12:2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603
31. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M., Fontana G., Page C., Cicerio A.F., Pozzi E., Calverley P. M.A. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017;50(4):1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017
32. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Med.* 2013;107(9):1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004
33. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Richard Casaburi, Cooper J.A.D., Criner G.J., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Lazarus S.C., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Madinger N.E., McEvoy C., Niewoehner D.E., Porsasz J., Price C.S., Reilly J., Scanlon P.D., Sciurba F.C., Scharf S.M., Washko G.R., Woodruff P.G., Anthonisen N. R. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(8):689–698. DOI: 10.1056/nejmoa1104623
34. Suissa S., Ernst P. Observational studies of inhaled corticosteroid effectiveness in COPD: lessons learned. *Chest*. 2018;154(2):257–265. DOI: 10.1016/j.chest.2018.04.006
35. Kendzerska T., Aaron S.D., To T., Licskai C., Stanbrook M., Vozoris N.T., Hogan M.E., Tan W.C., Bourbeau J., Gershon A.S. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in older individuals with chronic obstructive pulmonary disease and/or asthma. A population study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019;16(10):1252–1262. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201902-126OC
36. White P., Thorntoh H., Pinnock H., Georgopoulou S., Booth H.P. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One*. 2013;8(10):e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221
37. Somayaji R., Chalmers J.D. Just breathe: a review of sex and gender in chronic lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2022;31(163):210111. DOI: 10.1183/16000617.0111-2021
38. Nikolaou V., Massaro S., Fakhimi M., Stergioulas L., Price D. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: a systematic review and future research agenda. *Respir. Med.* 2020;171:106093. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106093
39. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S., Desai D., Bafadhel M., Halder K., Keadze T., Cohen S., Newbold P., Rapley L., Woods J., Rugman P., Pavord I.D., Johnston S.L., Barer M., May R.D., Brightling C.E. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(6):2027–2036.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013
40. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты. *Пульмонология*. 2011;3:113–117. Ovcharenko S.I. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPSE study: preliminary results. *Pul'monologiya*. 2011;3:113–117. [In Russian].
41. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O., Crim C., Dawber F., Edwards L., Hagan G., Knobil K., Lomas D.A., MacNee W., Silverman E.K., Tal-Singer R. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint (ECLIPSE). *Eur. Respir. J.* 2008;31:869–873. DOI: 10.1183/09031936.00111707
42. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agustí A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F.M., Wedzicha J.A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883
43. Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A., Liu L.X., Murray S., Curtis J.L., Criner G.J., Kim V., Bowler R.P., Hanania N.A., Anzueto A.R., Make B. J., Hokanson J.E., Crapo J.D., Silverman E.K., Martinez F.J., Washko G.R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274–82. DOI: 10.1148/radiol.11110173
44. Nishimura M., Makita H., Nagai K., Konno S., Nasuhara Y., Hasegawa M., Shimizu K., Betsuyaku T., Ito Y.M., Fuke S., Igarashi T., Akiyama Y., Ogura S. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(1):44–52. DOI: 10.1164/rccm.201106-0992OC
45. Kume H., Hojo M., Hashimoto N. Eosinophil Inflammation and Hyperresponsiveness in the Airways as Phenotypes of COPD, and Usefulness of Inhaled Glucocorticosteroids. *Front Pharmacol.* 2019;25:10:765. DOI: 10.3389/fphar.2019.00765
46. Huang W.C., Tsai Y.H., Wei Y.F., Kuo P.H., Tao C.W., Cheng S.L., Lee C.H., Wu Y.K., Chen N.H., Hsu W.H., Hsu J.Y., Wang C.C., Lin M.S. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:2121–2126. [Electronic resource]. URL: <https://www.semanticscholar.org/reader/4a7bf49b-0caeb6195bd3566568f60157cd030a>
47. González-García M., Torres-Duque C. Wood smoke COPD: a new description of a COPD phenotype? *Eur. Respir. J.* 2014;44(1):261–2. DOI: 10.1183/09031936.00222913

48. Torres-Duque C.A., García-Rodríguez M.C., González-García M. Is chronic obstructive pulmonary disease caused by wood smoke a different phenotype or a different entity? *Arch. Bronconeumol.* 2016;52(8):425–31. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.04.004
49. Ji W., Lim M.N., Bak S.H., Hong S.H., Han S.S., Lee S.J., Kim W.J., Hong Y. Differences in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes between non-smokers and smokers. *Clin. Respir. J.* 2018;12(2):66–67. DOI: 10.1111/crj.12577
50. Perret J.L., Abramson M.J. Biomass smoke COPD: A phenotype or a different disease? *Respirology.* 2018;23(2):124–125. DOI: 10.1111/resp.13227
51. Овсянников Е.С., Будневский А.В., Шкатова Я.С. Оценка эффективности тренировки дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2019;27(3):367–374. [Ovsyannikov E.S., Budnevsky A.V., Shkatova Ya.S. Evaluation of respiratory muscle training effectiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2019;27(3):367–74. (In Russian)]. DOI: 10.23888/PAV-LOVJ2019273367-374.
52. Котляров С.Н., Мотынка К.А. Физическая слабость как фенотип ХОБЛ. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2020;8(4):599–608. [Kotlyarov S.N., Motynga K.A. Physical weakness as COPD phenotype. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2020;8(4):599–608. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ202084599-608
53. Абросимов В.Н., Перегудова Н.Н., Косяков А.В. Оценка функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при проведении 6-минутного шагового теста. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):323–331. [Abrosimov V.N., Peregudova N.N., Kosyakov A.V. Evaluation of functional parameters of respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in 6-minute walking test. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):323–31. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ201973323-331
54. Mesquita R., Spina G., Pitta F., Donaire-Gonzalez D., Deering B.M., Patel M.S., Mitchell K.E., Alison J., van Gestel A.J., Zogg S., Gagnon Ph., Abascal-Bolado B., Vagaggini B., Garcia-Aymerich J., Jenkins S.C., Romme E.A., Kon S. S., Albert P.S., Waschki B., Shrikishna D., Singh S.J., Hopkinson N.S., Miedinger D., Benzo R.P., Maltais F., Paggiaro P., McKeough Z.J., Polkey M.I., Hill K., Man W.D.-C., Clarenbach C. F., Hernandez N.A., Savi D., Wootton S., Furlanetto K.C., Cindy Ng L.W., Vaes A.W., Jenkins C., Eastwood P.R., Jarreta D., Kirsten A., Brooks D., Hillman D.R., Sant' Anna T., Meijer K., Dürr S., Rutten E.P., Kohler M., Probst V.S., Tal-Singer R., Gil E.G., den Brinker A.C., Leuppi J.D., Calverley P.M., Smeenk F.W., Costello R.W., Gramm M., Goldstein R., Groenen M.T., Magnussen H., Wouters, E.F., ZuWallack R.L., Amft O., Watz H., Spruit M. A. Physical activity patterns and clusters in 1001 patients with COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2017;14(3):256–269. DOI: 10.1177/1479972316687207
55. Vogiatzis I., Nanas S., Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2002;20:12–19. DOI: 10.1183/09031936.02.01152001
56. Sillen M.J., Franssen F.M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Wouters E.F.M., Spruit M.A. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and Mesquita et al. 13 quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. *Thorax.* 2014;69:525–531. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204388
57. Camillo C.A., Burtin C., Hornikx M., Demeyer H., De Bent K., van Remoortel H., Osadnik C.R., Janssens W., Troosters T. Physiological responses during downhill walking: A new exercise modality for subjects with chronic obstructive pulmonary disease? *Chron. Respir. Dis.* 2015;12:155–164. DOI: 10.1177/147997231557571
58. Spruit M.A., Augustin I.M.L., Vanfleteren L.E., Janssen D.J.A., Gaffron S., Pennings H.-J., Smeenk F., Pieters W., van den Bergh J.J.A.M., Michels A.-J., Groenen M.T.J., Rutten E.P.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur. Respir. J.* 2015;46:1625–1635. DOI: 10.1183/13993003.00350-2015
59. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-antos E., Balcells E., de Batlle J., Ramon M.A., Rodriguez E., Farrero E., Benet M., Guerra S., Sauleda J., Ferrer A., Ferrer J., Barberà J.A., Rodriguez-Roisin R., Gea J., Agustí A., Antó J.M., García-Aymerich J. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur. Respir. J.* 2015;46:1281–1289. DOI: 10.1183/13993003.01699-2014
60. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol. Ther.* 2019;198:160–88. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
61. Sepúlveda-Loyola W., Osadnik C., Phu S., Morita A.A., Duque G., Probst V.S. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(5):1164–76. DOI: 10.1002/jcsm.12600
62. Sayer A.A., Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age Ageing.* 2022;51(10):afac220. DOI: 10.1093/ageing/afac220
63. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
64. Wang Z., Zhou X., Deng M., Yin Y., Li Y., Zhang Q., Bian Y., Miao J., Li J., Hou G. Clinical Impacts of Sarcopenic Obesity On Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Cross-sectional Study. *BMC Pulm. Med.* 2023;23(1):394. DOI: 10.1186/s12890-023-02702-2
65. Sanchez-Rodriguez D., Marco E., Cruz-Jentoft A.J. Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2020;23:127–32. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000621
66. Wu Z., Yang D., Ge Z., Yan M., Wu N., Liu Y. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(8):5086–5099. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.67
67. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol. Ther.* 2019;198:160–188. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
68. Uchida A., Sakaue K., Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol. Int.* 2018;67(2):165–171. DOI: 10.1016/j.alit.2018.02.002
69. Milne S., Mannino D., Sin D.D. Asthma-COPD overlap and chronic airflow obstruction: definitions, management, and unanswered questions. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(2):483–495. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.10.044
70. Pahu L., Burgel P.R., Roche N., Paillasser J.L., Chanez P. Randomized controlled trials of pharmacological treatments to prevent COPD exacerbations: applicability to real-life patients. *BMC Pulm. Med.* 2019;19(1):127. DOI: 10.1186/s12890-019-0882-y
71. Carolan B.J., Sutherland E.R. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Recent advances. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(3):627–34; quiz 635. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.010
72. Fingleton J., Huang K., Weatherall M., Guo Y., Ivanov S., Buijn-zeel P., Zhang H., Wang W., Beasley R., Wang C. Phenotypes of symptomatic airways disease in China and New Zealand. *Eur. Respir. J.* 2017;50(6):1700957. DOI: 10.1183/13993003.00957-2017.S
73. Reddel H.K., de Verdier M.G., Agustí A., Anderson G., Beasley R., Bel E.H., Janson C., Make B., Martin R.J., Pavord I., Price D., Keen C., Gardev A., Rennard S., Sverreus A., Bansal A.T., Branman L., Karlsson N., Nuevo J., Nyberg F., Young S.S., Vestbo J. Prospective observational study in patients with obstructive lung disease: NOVELTY design. *ERJ Open Res.* 2019;5(1):00036–2018. DOI: 10.1183/23120541.00036-2018
74. Reddel H.K., Vestbo J., Agustí A., Anderson G.P., Bansal A.T., Beasley R., Bel E.H., Janson C., Make B., Pavord I.D., Price D., Rapsomaniki E., Karlsson N., Finch D.K., Nuevo J., de Giorgio-Miller A., Alacqua M., Hughes R., Müllerová H., de Verdier M.G. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur. Respir. J.* 2021;58(3):2003927. DOI: 10.1183/13993003.03927-2020
75. Hughes R., Rapsomaniki E., Janson C., Keen C., Make B.J., Burgel P.R., Tomaszewski E.L., Müllerová H., Reddel H.K. Frequent productive cough: symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir. Med.* 2022;200:106921. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106921
76. Agustí A., Rapsomaniki E., Beasley R., Hughes R., Müllerová H., Papi A., Pavord I.D., van den Berge M., Faner R. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology.* 2022;27(11):929–940. DOI: 10.1111/resp.14325

77. Hughes R., Rapsomaniki E., Bansal A.T., Vestbo J., Price D., Agustí A., Beasley R., Fageras M., Alacqua M., Papi A., Müllerová H., Reddel H.K. Cluster Analyses From the Real-World NOVELTY Study: Six Clusters Across the Asthma-COPD Spectrum. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023;11(9):2803–2811. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.013
78. David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021;76(2):188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167
79. Papaportfyriou A., Bakakos P., Hillas G., Papaioannou A.I., Loukides S. Blood eosinophils in COPD: friend or foe? *Expert Rev. Respir. Med.* 2022;16(1):35–41. DOI: 10.1080/17476348.2021.2011219
80. Kang H.S., Kim S.K., Kim Y.H., Kim J.W., Lee S.H., Yoon H.K., Rhee C.K. The association between eosinophilic exacerbation and eosinophilic levels in stable COPD. *BMC Pulm. Med.* 2021;21(1):74. DOI: 10.1186/s12890-021-01443-4
81. Segal L.N., Martinez F.J. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(6):1961–1971. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.035
82. Uwagboe I., Adcock I.M., Bello F.L., Caramori G., Mumby S. New drugs under development for COPD. *Minerva Med.* 2022;113(3):471–496. DOI: 10.23736/S0026-4806.22.08024-7
83. Trinkmann F., Schaefer J., Gawlitza J., Drayss J., Schroeter M., Michels J.D., Akin I., Borggreffe M., Saur J. COPD phenotyping and differential therapy can be improved using impulse oscillometry and multiple breath washout testing. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2019;199(9). DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A2409

Поступила 11.12.2023

Принята в печать 23.12.2023

#### Информация об авторах

Пономарева Ирина Борисовна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>

Глотов Сергей Иванович — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>

Урясьев Олег Михайлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>

Коршунова Людмила Владимировна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>

Ермачкова Анна Николаевна — врач терапевт ГБУЗ Рязанской области «Поликлиника №12», <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>

#### Information about the authors

Irina B. Ponomareva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>

Sergey I. Glotov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>

Oleg M. Uryasyev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>

Lyudmila V. Korshunova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>

Anna N. Ermachkova — general practitioner of the State Medical Institution of the Ryazan region Polyclinic No. 12, <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>