Респираторная медицина
2026, Т.2, №3, с. 55–67
https://doi.org/10.17116/respmed2026203155

Journal of Respiratory Medicine
2026, Vol.2, No.3, pp. 55–67
https://doi.org/10.17116/respmed2026203155

Новые перспективы в фенотипировании и эндотипировании хронической обструктивной болезни легких

© Андрей Валериевич Будневский[1], Сергей Николаевич Авдеев[2], Алексей Юрьевич Симион[1]

[1]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное заболевание, являющееся ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире. ХОБЛ представляет собой совокупность различных этиотипов, клинических фенотипов и патогенетических эндотипов, что обусловливает необходимость перехода к персонализированным подходам в диагностике и лечении.

Цель исследования. Обобщить последние достижения в области фенотипирования и эндотипирования ХОБЛ.

Материал и методы. Поиск научных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, eLibrary.ru и КиберЛенинка за период 2001—2026 гг. Для анализа отбирали оригинальные исследования разных авторских коллективов.

Результаты. ХОБЛ является гетерогенным заболеванием и имеет различные этиотипы (связанный с загрязнением воздуха, генетический и др.), патофизиологические эндотипы (нейтрофильный, эозинофильный, аутоиммунный, сосудистый) и клинические фенотипы (PRISm, пре-ХОБЛ, сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы). Выделение эозинофильного эндотипа позволило обосновать применение терапии анти-IgE и анти-IL-5/IL-4Rα у соответствующей подгруппы пациентов. Концепции пре-ХОБЛ и PRISm определяют группы высокого риска для ранней диагностики и предупреждения прогрессирования заболевания. С учетом изучения новых этиотипов, эндотипов и фенотипов ХОБЛ необходимо переходить к реализации принципов персонифицированной медицины, воздействуя на ключевые звенья патогенеза у определенного пациента.

Выводы. Современное понимание ХОБЛ как совокупности сочетающихся этиотипов, эндотипов и фенотипов формирует основу для проведения персонифицированной терапии. Внедрение в клиническую практику алгоритмов фенотипической стратификации пациентов является необходимым условием для оптимизации терапии и улучшения прогноза заболевания. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию диагностических критериев, углубление знаний о патофизиологии и разработку новых таргетных методов терапии для разных подтипов ХОБЛ.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, этиотип, эндотип, персонализированная терапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Будневский А.В. — https://orcid.org/0000-0002-1171-2746; eLibrary SPIN: 7381-0612
Авдеев С.Н. — https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; eLibrary SPIN: 1645-5524
Симион А.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-8545-6255; eLibrary SPIN: 1377-7205
Автор, ответственный за переписку: Симион А.Ю. — e-mail: al-simion@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Симион А.Ю. Новые перспективы в фенотипировании и эндотипировании хронической обструктивной болезни легких. *Респираторная медицина*. 2026;2(3):55–67. https://doi.org/10.17116/respmed2026203155

New perspectives in phenotyping and endotyping of chronic obstructive pulmonary disease

© A.V. Budnevsky[1], S.N. Avdeev[2], A.Yu. Simion[1]

[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous condition and a leading cause of morbidity and mortality worldwide. COPD represents a constellation of distinct etiotypes, clinical phenotypes, and pathogenetic endotypes, which necessitates a shift toward personalized approaches in diagnosis and treatment.

Objective. To summarize recent advances in the phenotyping and endotyping of COPD.

Material and methods. A literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, and CyberLeninka for the period 2001—2026. Original studies by various research groups were selected for analysis.

Results. COPD is a heterogeneous disease encompassing diverse etiotypes (e.g., air pollution—related, genetic, etc.), pathophysiological endotypes (neutrophilic, eosinophilic, autoimmune, vascular), and clinical phenotypes (PRISm, pre-COPD, COPD—asthma overlap). Identification of the eosinophilic endotype has provided a rationale for the use of anti-IgE and anti-IL-5/IL-4Rα ther-

apies in appropriate patient subgroups. The concepts of pre-COPD and PRISm define high-risk groups, enabling early diagnosis and prevention of disease progression. In light of newly identified etiotypes, endotypes, and phenotypes of COPD, it is essential to implement the principles of personalized medicine by targeting key pathogenic mechanisms in individual patients.
Conclusions. The current understanding of COPD as a composite of overlapping etiotypes, endotypes, and phenotypes provides a foundation for personalized therapy. The introduction of phenotypic stratification algorithms into clinical practice is a prerequisite for optimizing therapy and improving disease prognosis. Further research should focus on validating diagnostic criteria, deepening insights into pathophysiology, and developing novel targeted therapies for distinct COPD subtypes.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, etiotype, endotype, personalized therapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Budnevsky A.V. — https://orcid.org/0000-0002-1171-2746; eLibrary SPIN: 7381-0612
Avdeev S.N. — https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; eLibrary SPIN: 1645-5524
Simion A.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-8545-6255; eLibrary SPIN: 1377-7205
Corresponding author: Simion A.Yu. — e-mail: al-simion@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Budnevsky AV, Avdeev SN, Simion AYu. New perspectives in phenotyping and endotyping of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Respiratory Medicine*. 2026;2(3):55–67. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/respmed2026203155

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1, 2].

ХОБЛ является основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в мире [1, 2]. В основе патогенеза заболевания лежит персистирующее воспаление дыхательных путей и паренхимы легких, наиболее часто индуцированное длительной ингаляцией табачного дыма или других патогенных газов и частиц [3]. Современные научные представления эволюционируют в сторону концепции ХОБЛ как сложного гетерогенного заболевания. Этот подход отражает выраженную индивидуальную вариабельность в клинической картине, функциональных параметрах и патофизиологических механизмах, что обосновывает рассмотрение ХОБЛ в качестве собирательного термина для множества клинически и биологически различающихся подтипов [4]. Патогенез ХОБЛ рассматривается в рамках интегрированной модели, учитывающей как генетическую восприимчивость, так и многокомпонентное воздействие факторов окружающей среды. Вклад вносят факторы раннего возраста (нарушения развития легких, инфекции), хроническое воздействие различных ингаляционных токсинов (табачный дым, загрязнители воздуха, профессиональные агенты) и социально-экономические аспекты. Их совокупное действие определяет индивидуальные особенности снижения функции легких и гетерогенность патоморфологических изменений [5]. Вышеуказанный спектр патогенетических механизмов обусловливает формирование клинически гетерогенных фенотипов ХОБЛ. Иллюстрацией этого служат эпидемиологические данные, описывающие, например, повышенный риск развития заболевания среди некурящих женщин, длительно подвергавшихся воздействию дыма от биомассового топлива в помещениях [6]. Подобная сложность патогенеза и клинической картины делает универсальные терапевтические стратегии субоптимальными.

Цель работы — обобщение последних достижений в области фенотипирования и эндотипирования ХОБЛ.

Материал и методы

Поиск научных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, eLibrary.ru и КиберЛенинка за период 2001—2026 гг. Для анализа отбирали оригинальные исследования, посвященные ХОБЛ, разных авторских коллективов.

Результаты

Гетерогенность хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ характеризуется выраженной гетерогенностью патофизиологических механизмов, включая вариабельную интенсивность структурного ремоделирования бронхиальной стенки, фенотипические особенности системного и локального воспалительного ответа, паттерны нарушения бронхиальной проходимости, а также неравномерную выраженность деструкции альвеол с формированием эмфизематозных изменений [4]. Указанные нарушения лежат в основе прогрессирования фиксированной обструкции дыхательных путей, что клинически выражается в усилении одышки и прогрессирующем снижении толерантности к физическим нагрузкам. Подобная динамика определяет неблагоприятный прогноз заболевания, включая высокий риск инвалидизации вследствие тяжелой дыхательной недостаточности и увеличение показателей летальности [7]. Гетерогенность ХОБЛ влияет и на функциональный статус. Ключевым прогностическим фактором скорости прогрессирования дыхательной недостаточности является степень исходной бронхиальной обструкции (значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в процентах от должного), что лежит в основе стратификации по стадиям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) в клинических рекомендациях и определяет дальнейшую динамику заболевания [8].

Также гетерогенность обусловливает полиморфизм клинических проявлений ХОБЛ, при котором пациенты

формируют разные группы со специфическими комбинациями симптомов и признаков [9]. Данный факт подтверждает концепцию, согласно которой ХОБЛ является не единой нозологической формой, а понятием, которое объединяет несколько патогенетически разных фенотипов. В связи с этим современная терапия заболевания должна иметь персонализированный подход, основанный на стратификации риска и выборе лечения в соответствии с доминирующим клиническим фенотипом. Эволюция взглядов на ХОБЛ, а также накопление данных доказательной медицины последовательно ведут к уточнению дефиниции и диагностических критериев заболевания [10].

Определение ХОБЛ в руководствах GOLD претерпело существенную эволюцию, отражающую углубление понимания патогенеза. Если в редакции 2001 г. акцент делался на необратимости бронхиальной обструкции, то к 2006 г. определение было расширено: ХОБЛ стала характеризоваться как «хроническое ограничение воздушного потока», ассоциированное с комплексом патологических изменений в легочной ткани, значимыми системными эффектами и коморбидностью, при этом подчеркивалась принципиальная возможность профилактики и лечения заболевания [1]. В 2011 г. концепция сместилась в сторону прогрессирующего характера обструкции, обусловленной хроническим воспалительным ответом дыхательных путей на ингаляционные патогены [11].

Знаковым изменением в версии GOLD 2017 г. стало включение в определение стойких респираторных симптомов наравне с обструкцией. Формулировка этиологии была изменена с «хронического воспаления» на «аномалии дыхательных путей и/или альвеол, вызванные...», что сместило фокус на структурные изменения. Одновременно в патогенезе были отмечены динамичность развития заболевания и центральная роль факторов риска [12]. Наконец, документ GOLD 2026 г. впервые на концептуальном уровне закрепил гетерогенность ХОБЛ как ключевую характеристику, проявляющуюся в вариабельности симптоматики, патологических изменений и функциональных параметров [10].

В настоящее время существует концепция, рассматривающая ХОБЛ как гетерогенное заболевание, имеющее определенные этиотипы (вследствие воздействия этиологических факторов), эндотипы (вследствие разных биологических механизмов) и фенотипы (клинические варианты). Выделяют следующие этиотипы ХОБЛ: вследствие воздействия табачного дыма, загрязнения воздуха (твердые частицы, диоксид азота, озон), профессиональных факторов (воздействие угольной пыли, кадмия, кремния), генетических факторов (дефицит α1-антитрипсина (ААТ), полиморфизмы генов *SERPINA1*, *FAM13A*, *HHIP*), перенесенных инфекций (перенесенные в детстве тяжелые респираторные инфекции, например бронхиолит), особенностей микробиома (дисбиоз легочного микробиома, преобладание *Proteobacteria*), сопутствующих заболеваний (например, ХОБЛ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией). Эндотипы ХОБЛ — это подтипы, в патогенезе которых преобладают определенные молекулярные и клеточные механизмы. Выделяют следующие эндотипы ХОБЛ: нейтрофильный (T1 и T17 inflammation), эозинофильный (T2 inflammation), с минимальным воспалением (Pauci-inflammation). Фенотипы ХОБЛ — это клинически различимые подтипы с определенным прогнозом и ответом на терапию. Выделяют следующие фенотипы ХОБЛ: традиционные фенотипы (эмфизематозный (Pink Puffers, «розовый пыхтельщик») и бронхитический (Blue Bloaters, «синий отечник»)) и современные фенотипы (сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы, фенотип с частыми обострениями, фенотип с преобладанием поражения мелких дыхательных путей, фенотип с системными проявлениями) [1, 13].

Гетерогенность ХОБЛ также проявляется на уровне патофизиологии и клинического течения. Наблюдается значительная вариабельность в частоте обострений, скорости прогрессирующего снижения функции легких и спектре коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, рак легкого, депрессия и др.), которые существенно модифицируют симптоматику и прогноз [14—17]. Описанная вариабельность детерминирует эффективность терапии: подходы, успешные в одной подгруппе пациентов, могут быть малорезультативны в другой. Следовательно, ключевой задачей современной пульмонологии является идентификация клинически значимых фенотипов, этиотипов и эндотипов, что позволит преодолеть ограничения универсальных терапевтических алгоритмов. Таким образом, системное понимание гетерогенности ХОБЛ в контексте популяционных, этиологических и биологических различий представляет собой шаг к реализации принципов прецизионной медицины, направленной на подбор оптимального лечения для конкретного пациента.

Клинические фенотипы хронической обструктивной болезни легких

Переходя от причин к следствиям, гетерогенность ХОБЛ клинически манифестирует в виде разнообразных фенотипов, которые могут быть стратифицированы на основе наблюдаемых признаков и прогностических различий. Под клиническими фенотипами ХОБЛ понимают устойчивые совокупности одной или нескольких характеристик заболевания, которые отражают межиндивидуальные различия и имеют прогностическую значимость в отношении ключевых исходов, таких как выраженность симптомов, частота и тяжесть обострений, ответ на терапию, скорость прогрессирования и общая смертность [18—20].

Эволюция взглядов на этиологию ХОБЛ — от первоначальной модели «воздействия вредных газов и частиц» к современной концепции «множества различных этиотипов» — нашла свое отражение в актуальных зарубежных клинических рекомендациях [21]. В частности, в документе GOLD 2025 г. представлена новая этиологическая классификация, которая расширяет спектр признаваемых этиологических факторов, включая типы, не связанные с курением (например, обусловленные воздействием продуктов сгорания топлива, нарушением развития легких, инфекциями) [22]. Эта классификация создает концептуальную основу для идентификации патогенетически разных подтипов ХОБЛ, что является шагом для разработки целевых профилактических стратегий, создания персонализированных терапевтических подходов и реализации принципов персонифицированной медицины [1].

Фенотипы и эндотипы ХОБЛ имеют принципиальные различия. Фенотип определяется как совокупность наблюдаемых клинических и параклинических признаков (симптомы, частота обострений, функциональные и рентгенологические паттерны), доступных для оценки в рамках рутинной клинической практики. Эндотип, в свою очередь, описывает специфические биологические или мо-

лекулярные механизмы, лежащие в основе формирования тех или иных клинических проявлений [9].

Важно отметить, что один клинический фенотип может быть детерминирован несколькими различными эндотипами. Например, фенотип частых обострений может быть следствием как эозинофил-опосредованного воспаления, так и персистирующей бактериальной колонизации дыхательных путей, что предполагает принципиально разные терапевтические стратегии. Таким образом, хотя фенотипическая классификация обладает непосредственной клинической применимостью, для достижения персонифицирования в лечении пациента требуются данные о лежащих в основе заболевания эндотипах [23].

Бронхитический и эмфизематозный фенотипы хронической обструктивной болезни легких

Эволюция взглядов GOLD на классические патоморфологические варианты ХОБЛ отражает модернизацию понимания ее гетерогенности. В то время как в первом издании GOLD (2001 г.) не было дифференциации эмфиземы и хронического бронхита, в обновлениях с 2023 по 2026 г. авторы вернулись к этим фундаментальным концепциям, признав их клинически значимыми фенотипами [1, 24].

Эмфизематозный фенотип («розовый пыхтельщик», тип А) чаще встречается у пожилых пациентов с низким индексом массы тела (ИМТ). Он характеризуется преобладанием деструкции альвеол над воспалением бронхов, что клинически проявляется выраженной одышкой при минимальном кашле и отделении мокроты, отсутствием цианоза. Газовый состав артериальной крови демонстрирует умеренную гипоксемию (снижение PaO_2) при нормальном или сниженном $PaCO_2$. Ключевым диагностическим признаком является выявление при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки эмфиземы, приводящей к гипервоздушности легочной ткани и снижению диффузионной способности легких (DLCO). Пациенты часто отмечают прогрессирующее снижение массы тела. Тяжесть эмфиземы коррелирует со степенью ограничения физической активности и может служить предиктором потенциальной эффективности хирургических вмешательств, таких как операция по уменьшению объема легких при преимущественном поражении верхних долей легких [1, 25, 26].

Бронхитический фенотип («синий отечник», тип В) распространен среди лиц молодого и среднего возраста с ожирением [27, 28]. В его основе лежат выраженное нейтрофильное воспаление и гиперсекреция слизи в дыхательных путях при относительно менее значимой эмфиземе. Клиническая картина включает постоянный продуктивный кашель, цианоз, более выраженную гипоксемию и гиперкапнию (снижение PaO_2 и повышение $PaCO_2$), часто приводящие к хронической дыхательной недостаточности. Исследования показывают, что пациенты с этим фенотипом имеют более тяжелую клиническую картину, низкие функциональные показатели легких и качество жизни, а также высокий риск общей смертности по сравнению с другими фенотипами (выше на 30%) [1, 25, 29].

Высокий риск частых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим фенотипом определяет необходимость длительной поддерживающей комбинированной терапии. Рекомендуемыми терапевтическими стратегиями являются:

— двойная терапия: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и длительно действующие β2-агонисты (ДДБА). Исследование SUMMIT продемонстрировало, что фиксированная комбинация флутиказона фуроата и вилантерола статистически достоверно снижала частоту обострений средней и тяжелой степени у пациентов с ХОБЛ и сопутствующим высоким сердечно-сосудистым риском (p<0,025) [30];
— тройная терапия: ИГКС, ДДБА и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ). Согласно данным исследования TRIBUTE, тройная терапия (беклометазон, формотерол и гликопирроний) превосходила двойную терапию ДДБА и ДДАХ, снижая частоту обострений приблизительно на 15% [31];
— терапия, направленная на патогенетические механизмы возникновения бронхитического фенотипа, включающая муколитики и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) [29].

Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с легочным фиброзом

Интерстициальные аномалии легких представляют собой интерстициальные изменения, выявляемые случайно при проведении рентгенологических исследований, при отсутствии у пациента ранее диагностированного интерстициального заболевания легких [32—34].

Распространенность интерстициальных аномалий легких в популяции лиц старше 60 лет составляет 4—9% [32, 35, 36]. Среди пациентов с ХОБЛ, согласно данным исследования COPDGene, интерстициальные аномалии легких выявляются примерно в 10% случаев [37]. При этом у 54% пациентов данной группы обнаружены признаки, соответствующие критериям подозрения на интерстициальное заболевание легких: наличие фиброзных изменений по данным КТ органов грудной клетки, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЭЛ) <80% от должного или диффузионной способности легких (DL_{CO}) <70% от должного. Также пациенты данной группы имеют более тяжелое клиническое течение и повышенную летальность [37]. Особое клиническое значение имеет фибротический фенотип интерстициальных аномалий легких, для которого характерны высокая вероятность прогрессирования и неблагоприятный прогноз. Данный фенотип имеет следующие КТ-признаки: тракционные бронхоэктазы, деформация архитектоники легочной ткани и признаки «сотового легкого» [32, 38]. Таким образом, обнаружение признаков фиброза легких у пациентов с ХОБЛ делает необходимым комплексное клинико-функциональное обследование, стратификацию риска прогрессирования заболевания и установление динамического наблюдения за данными пациентами для разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Хроническая обструктивная болезнь легких у некурящих

На долю ХОБЛ, не ассоциированной с табакокурением, приходится от 25 до 45% случаев заболевания, причем в странах с низким уровнем дохода распространенность выше [39]. Помимо воздействия продуктов сгорания топлива, в качестве факторов риска в разных популяциях называют низкий уровень образования, профессиональные вредности, дефицит массы тела и перенесенный туберкулез [40, 41].

Особого внимания заслуживают профессиональные факторы риска, являющиеся модифицируемой причиной ХОБЛ. Согласно ATS/ERS, доля профессиональных факторов в развитии ХОБЛ оценивается в 14% [42]. Эпидемиологические данные подтверждают эту связь: анализ UK Biobank выявил 6 профессий с повышенным риском развития ХОБЛ, причем ассоциация носила дозозависимый характер и сохранялась среди лиц, никогда не куривших, без ранее диагностированной бронхиальной астмы [43].

Эпидемиологические паттерны ХОБЛ демонстрируют гендерные различия, особенно выраженные, например, в Китае, где ведущим фактором риска среди мужчин остается активное курение, в то время как у женщин ключевую роль играют пассивное курение, загрязнение воздуха (бытовое и атмосферное) и профессиональные ингаляционные нагрузки [44].

В настоящее время выделяют несколько клинически релевантных подтипов ХОБЛ у некурящих, включая: ХОБЛ, ассоциированную с воздействием продуктов сгорания топлива; ХОБЛ как исход туберкулеза; ХОБЛ вследствие нарушения развития легких; профессиональную ХОБЛ (пылевую, химическую) и генетические формы ХОБЛ, такие как дефицит ААТ [45]. Признание данных подтипов имеет принципиальное значение, поскольку их этиология, клинические проявления и подходы к терапии могут существенно отличаться от классической табако-индуцированной ХОБЛ, что делает необходимой разработку персонализированных стратегий профилактики и лечения.

Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

Сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы представляет собой клинически значимый фенотип, характеризующийся сочетанием признаков ХОБЛ с данными анамнеза бронхиальной астмы или аллергической сенсибилизации, наличием положительного ответа на бронходилататоры, а также эозинофильного типа воспаления [46]. Данная группа пациентов имеет симптомокомплекс, характерный как для бронхиальной астмы, так и для ХОБЛ, включая относительно сохранную диффузионную способность легких наряду с повышением уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) или эозинофилов крови. Для сочетания ХОБЛ и бронхиальной астмы характерна персистирующая бронхиальная обструкция, включающая как необратимый (характерный для ХОБЛ), так и обратимый (свойственный бронхиальной астме) компоненты, что усложняет диагностику и определение тактики ведения пациентов. У этой группы пациентов отмечается повышенная частота обострений, а ответ на терапию, применяемую исключительно при бронхиальной астме или ХОБЛ, часто оказывается недостаточным. Кроме того, может наблюдаться повышенная чувствительность дыхательных путей к экзогенным триггерам (табачный дым, холодный воздух, физическая нагрузка), что приводит к усугублению клинической симптоматики. В связи с недостаточной изученностью патофизиологических механизмов, лежащих в основе данного состояния, вопросы оптимизации ведения пациентов продолжают разрабатывать [47]. Согласно современным клиническим рекомендациям, в данной популяции предпочтительно назначение тройной терапии (ИГКС, ДДБА и ДДАХ), а не монотерапии ИГКС, двойной терапии ДДБА и ДДАХ или ИГКС и ДДБА [48]. Этот клинический фенотип иллюстрирует диагностические и нозологические сложности, обусловленные сочетанием признаков бронхиальной астмы и ХОБЛ у отдельных пациентов, и подчеркивает важность разработки персонализированных, фенотип-ориентированных стратегий лечения.

Понятие о PRISm и Pre-COPD

Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ характеризуется выраженной гетерогенностью [1]. Поскольку существующие терапевтические стратегии не позволяют обратить структурное повреждение легких, диагностика заболевания на ранних стадиях приобретает ключевое значение для модификации его естественного течения и замедления прогрессирования [49]. Несмотря на наличие утвержденных критериев оценки степени тяжести ХОБЛ, консенсусное определение «ранней» ХОБЛ до сих пор не разработано [49]. В идеале понятие «ранней» ХОБЛ должно базироваться на выявлении начальных патофизиологических изменений, предшествующих манифестации клинически выраженного заболевания, однако в настоящее время критерии диагностики данных состояний до сих пор не разработаны [1]. Начиная с 2022 г., руководство GOLD предложило ввести новые категории состояний для обозначения ранних стадий ХОБЛ, включая пре-ХОБЛ (Pre-COPD) и Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) [1]. Выделение когорт пациентов, соответствующих данным критериям, с последующим анализом их клинико-функциональных и лабораторных характеристик способно расширить понимание патогенеза ХОБЛ и послужить основой для разработки более эффективных стратегий диагностики и терапии пациентов.

Термин Pre-COPD (пре-ХОБЛ) впервые был официально представлен в 2020 г. GOLD. Согласно определению, Pre-COPD — это состояние, при котором у пациента имеются клинические (одышка, кашель и выделение мокроты), визуализационные признаки (в том числе рентгенологические), факторы риска ХОБЛ, но при этом все спирометрические показатели находятся в пределах референсных интервалов [1, 50]. Популяционные исследования с применением методов количественной КТ выявили, что у лиц с Pre-COPD и пациентов с разными стадиями ХОБЛ по классификации GOLD, по сравнению с контрольной группой, достоверно снижена плотность переходных (TrB/мл) и терминальных (TB/мл) бронхиол. Кроме того, у пациентов данных групп наблюдалось уменьшение количества точек прикрепления альвеол к стенкам бронхиол, причем статистически значимых различий между группой Pre-COPD и группами с установленным диагнозом ХОБЛ зафиксировано не было [51]. Гистопатологический анализ подтвердил, что как при Pre-COPD, так и на всех стадиях ХОБЛ по GOLD, по сравнению с группой здоровых лиц, отмечаются увеличение среднего альвеолярного расстояния и снижение плотности альвеолярной поверхности [52]. Полученные данные позволяют сделать вывод, что у пациентов с Pre-COPD, имеющих признаки эмфизематозных изменений, уже присутствуют патологические изменения, аналогичные наблюдаемым при манифестной ХОБЛ, включая уменьшение количества мелких дыхательных путей и структурное ремоделирование бронхиального дерева, несмотря на сохраненные показатели проходимости дыхательных путей по данным спирометрии [52].

С целью выявления клинически значимых биомаркеров Pre-COPD в исследовании D. Tan и соавт. на протяжении 8 лет проводили динамическое наблюдение за функцией внешнего дыхания в когорте лиц в возрасте 45 лет. В результате была идентифицирована субоптимальная легочная функция при отсутствии явных признаков бронхиальной обструкции как потенциальный маркер Pre-COPD [53]. Использование в качестве диагностического порога значения отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора, соответствующего 10-му процентилю (z-критерий <−1,264), позволило прогнозировать риск развития ХОБЛ с высокими чувствительностью (88%) и специфичностью (87%). Участники, чьи показатели находились ниже данного порога, имели в 36 раз более высокий риск манифестации ХОБЛ в течение 8-летнего периода наблюдения, особенно это касалось мужчин — активных курильщиков с сопутствующей бронхиальной астмой [53]. Таким образом, применение рутинных спирометрических измерений позволяет выделить в общей популяции и в первичном звене здравоохранения лиц с высоким риском развития ХОБЛ, что дает возможность для проведения своевременных профилактических мероприятий, направленных на замедление или предотвращение прогрессирования заболевания.

PRISm представляет собой категорию лиц, у которых наблюдается снижение $ОФВ_1$ ниже нормы (<80%) (в том числе после проведения пробы с бронхолитиком), но соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ остается в пределах нормальных значений (>70%) [1]. Концепция PRISm с момента ее представления в рекомендациях GOLD привлекает значительное внимание, будучи признанной в качестве подтипа высокого риска, предрасполагающего к развитию клинически выраженной ХОБЛ [54]. С патофизиологической точки зрения формирование PRISm может происходить по нескольким независимым механизмам: у части пациентов наблюдается дисфункция мелких дыхательных путей с феноменом «воздушной ловушки», что указывает на раннее обструктивное заболевание; у других выявляются рестриктивные изменения; у третьих встречаются признаки нарушения развития легких или дизанапсиса — несоответствия между размерами дыхательных путей и объемом альвеолярной паренхимы, что снижает дыхательный резерв, несмотря на сохраненное соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ [54].

В ретроспективном исследовании на основе данных исследования Корейского национального обследования здоровья и питания (2007—2012 гг.) были проанализированы клинические характеристики обращавшихся за медицинской помощью пациентов среди курильщиков с PRISm. Установлено, что уровень использования медицинских услуг в этой группе сопоставим с таковым у пациентов с установленной ХОБЛ. Факторами, ассоциированными с повышенной обращаемостью за медицинской помощью при PRISm, оказались пожилой возраст, женский пол, стаж курения, низкий ИМТ, низкий социально-экономический статус, наличие свистящих хрипов, а также снижение значений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ [55]. Кроме того, анализ данных Канадской когорты по изучению ХОБЛ (CanCOLD) показал, что пациенты как с PRISm, так и с ХОБЛ, по сравнению с лицами с нормальными спирометрическими показателями, имеют статистически достоверно более высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, особенно часто встречаются ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность [56].

PRISm имеет важное клинико-прогностическое значение. Примерно у $^1/_3$ пациентов в дальнейшем развивается ХОБЛ. Помимо нарушения спирометрических показателей, PRISm ассоциирован с повышенной частотой кардиометаболических коморбидных состояний и повышенной общей смертностью. Методы лучевой диагностики позволяют уточнить прогноз: в частности, параметрическое картирование (Parametric Response Mapping, PRM) дает возможность дифференцировать варианты прогрессирования PRISm в манифестную ХОБЛ, обеспечивая раннюю стратификацию риска. Следует отметить, что PRISm чаще встречается среди мужчин и активных курильщиков, которые уже отнесены к группе высокого риска развития ХОБЛ [54]. Табакокурение не только ускоряет снижение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, но и повышает вероятность трансформации PRISm в манифестную ХОБЛ [54]. Данные длительного наблюдения подтверждают, что примерно в 30% случаев PRISm прогрессирует в манифестную ХОБЛ [57].

Эндотипы хронической обструктивной болезни легких

Эндотип представляет собой подтип заболевания, определяемый специфическим патобиологическим механизмом или молекулярным профилем, который может как соответствовать, так и не соответствовать непосредственно наблюдаемому клиническому фенотипу [58]. Идентификация эндотипов при ХОБЛ направлена на выяснение причин конкретных клинических проявлений у пациента. Так, ограничение воздушного потока может быть обусловлено различными механизмами: преобладанием эозинофильного или нейтрофильного воспаления, аутоиммунными процессами, протеаз-опосредованной деструкцией легочной ткани. Определение эндотипа позволяет целенаправленно воздействовать на ключевые биологические процессы у конкретного пациента, что соответствует принципам персонифицированной медицины.

Изучение эндотипов ХОБЛ является быстро развивающейся областью исследований, в рамках которой уже предложено и описано несколько конкретных вариантов. Если фенотипы отражают совокупность внешних клинических проявлений заболевания, то эндотипы раскрывают лежащие в их основе патогенетические механизмы, тем самым устанавливая связь между клиническими данными и молекулярными основами патогенеза.

Нейтрофил-преобладающий эндотип хронической обструктивной болезни легких

Данный эндотип характеризуется доминирующим нейтрофильным воспалением дыхательных путей, патогенез которого опосредован через интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-8 и активацию Т-хелперов 17-го типа (Th17), что принципиально отличает его от цитокинового механизма воспаления. Нейтрофил-преобладающий эндотип ХОБЛ соответствует классическому типу, ассоциированному с курением, бронхитическому фенотипу, клинически проявляющемуся хроническим кашлем, гиперсекрецией мокроты, бактериальной колонизацией дыхательных путей и воспалением, резистентным к терапии ИГКС. С биологической точки зрения у пациентов с данным эндотипом регистрируются повышенные уровни ИЛ-17 и нейтрофилспецифических хемоаттрактантов, что обусловлено четко определенным молекулярным каскадом. Вредные факторы окружающей среды, такие как сигаретный дым,

воздействие продуктов сгорания топлива, окислительный стресс и микробные патогены, инициируют нейтрофильное воспаление через активацию ядерного фактора каппа-B (NF-ϰB) и p-38 MAPK-сигнального пути в клетках эпителия дыхательных путей [59]. Это приводит к высвобождению молекул, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs; например, ИЛ-33, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)), а также хемоаттрактантов для нейтрофилов, таких как CXCL1 и CXCL8 (сигнализирующих через рецепторы CXCR2) и лейкотриена B4 (LTB4; действующего через рецепторы BLT1) [59]. Под действием хемокина CCL2 происходит миграция моноцитов к месту воспаления с их последующей дифференцировкой в макрофаги, способные продуцировать ИЛ-23. Это, в свою очередь, способствует привлечению Th17-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток группы 3 (ILC3), что дополнительно усиливает продукцию ИЛ-17. ИЛ-17 стимулирует эпителиальные клетки к секреции ИЛ-6 и CXCL8 [53, 54]. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) поддерживают персистенцию нейтрофилов в дыхательных путях, что способствует высвобождению нейтрофильной эластазы (мощного индуктора секреции муцина) и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) [59]. Окислительный стресс, индуцируемый нейтрофилами, усугубляет воспалительный процесс и способствует развитию резистентности к глюкокортикостероидам [59]. Параллельно трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и фактор роста соединительной ткани (CTGF), высвобождаемые эпителиальными и иммунными клетками, стимулируют пролиферацию фибробластов и развитие перибронхиального фиброза [59, 60].

Клинические проявления данного эндотипа ассоциированы с ускоренным снижением функциональных показателей легких и частыми инфекционно-обусловленными обострениями. В связи с ограниченной эффективностью ИГКС и потенциально повышенным риском развития пневмонии в настоящее время активно исследуются альтернативные терапевтические стратегии, нацеленные на нейтрофильные пути воспаления. Моноклональные антитела к ИЛ-17 (например, секукинумаб) демонстрируют потенциал в отношении замедления бронхиального ремоделирования у пациентов с нейтрофильным профилем воспаления, однако их клиническая эффективность требует дальнейшего подтверждения в контролируемых исследованиях [59]. Благодаря иммуномодулирующим и антимикробным свойствам длительная терапия макролидами может быть полезна пациентам с хронической инфекцией дыхательных путей, тогда как ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4), такие как рофлумиласт, целенаправленно подавляют нейтрофильное воспаление, характерное для хронического бронхита [61, 62].

Также может быть выделен инфекционный субэндотип, определяемый острыми или хроническими инфекциями дыхательных путей. Повреждение барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей предрасполагает к развитию микробного дисбиоза и бактериальной колонизации, при этом воздействие поллютантов способствует увеличению лимфоидных клеток 1-го типа (ILC1), что усиливает воспалительные каскады 1-го типа. У пациентов с ХОБЛ доминирование протеобактерий (например, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* spp.) коррелирует с повышенным соотношением γ-протеобактерий [63, 64]. Данные патогены поддерживают хроническое воспаление через активацию рецепторов, распознающих патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), причем концентрация *H. influenzae* напрямую зависит от тяжести заболевания [65, 66]. Терапевтические подходы к данному субэндотипу сфокусированы на контроле инфекционного процесса с применением длительной профилактической антибиотикотерапии (например, макролидами), методов улучшения мукоцилиарного клиренса, ингаляционных антибактериальных препаратов, а также новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию микробиома дыхательных путей [67].

Эозинофил-преобладающий эндотип хронической обструктивной болезни легких

Первоначально патогенез воспаления при ХОБЛ рассматривался исключительно в рамках иммунного ответа 1-го типа с участием $CD4^+$-Th1-лимфоцитов, $CD8^+$-цитотоксических Т-клеток (Tc1), макрофагов и нейтрофилов [68]. Однако данные современных исследований позволили выделить отдельную подгруппу, характеризующуюся воспалительным ответом 2-го типа, которую обозначают как эозинофил-преобладающий, или «Т2-высокий», эндотип ХОБЛ [69]. На эту подгруппу приходятся 20—40% пациентов с ХОБЛ, и она определяется повышенным уровнем эозинофилов в мокроте и/или в крови на фоне активации иммунных путей 2-го типа, что сближает ее с патогенетическими механизмами бронхиальной астмы [69, 70]. Для пациентов с данным эндотипом характерен повышенный риск умеренных и тяжелых обострений (отношение шансов 1,34; 95% доверительный интервал 1,10—1,63) [71] и повторных госпитализаций [63]. Клинически этот эндотип часто схож с фенотипом сочетания ХОБЛ и бронхиальной астмы и проявляется обратимой бронхиальной обструкцией в ответ на бронходилататоры, хорошим ответом на терапию ИГКС, повышением фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO) и эозинофилией мокроты [71]. В настоящее время уровень эозинофилов крови применяется в качестве биомаркера для прогнозирования эффективности терапии ИГКС [71].

Воспалительный ответ 2-го типа при ХОБЛ включает широкий спектр клеточных элементов: Th2-лимфоциты, лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), B-лимфоциты, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, дендритные клетки и M2-поляризованные макрофаги [72—74]. Ключевыми медиаторами являются цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, TSLP, а также хемокины и IgE [75]. Центральную роль в регуляции иммунного ответа играют Th2-клетки и ILC2: Th2-клетки контролируют гуморальный иммунитет, усиливают адаптивные реакции и активируют клетки врожденного иммунитета, в то время как ILC2 участвует в противоинфекционной защите и поддержании воспалительного гомеостаза. Среди цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 обладают как уникальными, так и частично повторяющимися функциями. ИЛ-4 стимулирует дифференцировку Th0-клеток в Th2-клетки, тогда как ИЛ-13 опосредует гиперплазию бокаловидных клеток, дисфункцию мукоцилиарного клиренса, гиперсекрецию слизи, гипертрофию гладкой мускулатуры дыхательных путей, пролиферацию фибробластов и отложение коллагена [74, 75]. Действие ИЛ-5 специфично для дифференцировки и активации эозинофилов. Синергично ИЛ-4 и ИЛ-13 индуцируют поляризацию макрофагов в M2-клетки, переключение изотипов иммуно-

глобулинов в В-клетках с продукцией IgE, дегрануляцию тучных клеток, нарушение эпителиального барьера, гиперреактивность дыхательных путей, фибротическое ремоделирование и развитие эмфиземы. Все три цитокина способствуют миграции эозинофилов в легочную ткань. При этом ИЛ-4 и ИЛ-13 оказывают системное влияние на патологические каскады, что определяет их роль как ключевых регуляторов воспаления 2-го типа, в то время как эффекты ИЛ-5 в большей степени ограничены эозинофил-опосредованными механизмами [68].

С патофизиологической точки зрения процессы, опосредованные ИЛ-4 и ИЛ-13, лежат в основе характерных для ХОБЛ изменений: нарушения барьерной функции дыхательных путей, формирования слизистых пробок, эмфиземы, фибротического ремоделирования. Эти изменения клинически проявляются стойкой бронхиальной обструкцией, одышкой, кашлем, прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями заболевания. С терапевтической точки зрения стратегии, нацеленные на воспаление 2-го типа (эозинофильное воспаление), достигли значительного прогресса. Так, добавление к основной базисной терапии ХОБЛ препарата меполизумаб (антитела к ИЛ-5) приводило к снижению частоты умеренных и тяжелых обострений у пациентов [76]. В то же время терапия бенрализумабом (антитело к рецептору ИЛ-5) в исследованиях GALATHEA/TERRANOVA в целом не достигла первичных конечных точек, хотя положительные результаты применения препарата в подгруппах с более высоким уровнем эозинофилов подтверждают важность разделения пациентов по уровню биомаркеров [77]. Помимо ингибирования ИЛ-5, применение дупилумаба — моноклонального антитела к рецептору ИЛ-4α — в двух независимых исследованиях BOREAS и NOTUS продемонстрировало снижение частоты обострений, улучшение функции легких и клинической картины у пациентов с признаками воспаления 2-го типа [69, 76, 77]. Совокупность этих данных обосновывает применение ИГКС и биологической терапии под контролем биомаркеров при эозинофил-преобладающем эндотипе ХОБЛ, причем польза от ИГКС имеет зависимость от уровня эозинофилов крови (минимальная — при <100 клеток/мкл и максимальная — при 300 клеток/мкл и более).

Редкие генетические эндотипы хронической обструктивной болезни легких

Некоторые редкие генетические варианты инициируют развитие ХОБЛ посредством специфических молекулярных механизмов. Классическим примером является дефицит ААТ, обусловленный изменениями в гене *SERPINA1* [78]. Данный эндотип характеризуется неконтролируемой протеолитической активностью нейтрофильной эластазы, что приводит к формированию панлобулярной эмфиземы в молодом возрасте [79]. Он служит подтверждением концепции эндотип-ориентированной терапии, поскольку заместительная терапия очищенным белком ААТ оказывает значительное влияние на прогрессирование заболевания у данной группы пациентов [80].

Другой генетически детерминированный эндотип связан с мутациями в гене теломеразы (*TERT*) или другими нарушениями теломер, что способствует преждевременному клеточному старению в легочной ткани и развитию эмфиземы у лиц молодого возраста. Хотя специфической терапии для ХОБЛ, ассоциированной с мутациями теломеразы, в настоящее время не существует (за исключением трансплантации легких на поздних стадиях), идентификация данного эндотипа имеет важное значение [81, 82].

Эндотип стойкого воспаления хронической обструктивной болезни легких

У некоторых пациентов с ХОБЛ наблюдаются признаки, характерные для системных аутоиммунных процессов или персистирующего воспаления, патогенез которого не может быть объяснен исключительно воздействием табачного дыма [83]. Так, у части больных выявляются высокие титры аутоантител (например, к антигенам эпителия или компонентам внеклеточного матрикса), а при гистологическом исследовании легочной ткани обнаруживаются лимфоидные фолликулы, что морфологически сходно с картиной аутоиммунного поражения [84]. Данный эндотип остается предметом активного изучения, однако его выделение может объяснять агрессивное течение заболевания у некоторых бывших курильщиков или у лиц, никогда не куривших [83]. Стратегии терапии, целенаправленно воздействующие на аутоиммунные механизмы (например, истощение В-клеточного пула или ингибирование специфических провоспалительных цитокинов), в настоящее время не имеют доказанной эффективности при ХОБЛ. Тем не менее в рамках клинических исследований рассматриваются противовоспалительные подходы, выходящие за рамки применения глюкокортикостероидов, для потенциального использования в данной группе пациентов [85].

Легочный сосудистый эндотип хронической обструктивной болезни легких

У некоторой части пациентов с ХОБЛ развивается легочная гипертензия (ЛГ), которая не коррелирует со степенью бронхиальной обструкции. Данный вариант характерен для легочного сосудистого фенотипа, клинически проявляющегося выраженной одышкой и значительным снижением диффузионной способности легких, которое не соответствует умеренным нарушениям спирометрических показателей. Эти изменения обусловлены ремоделированием легочных сосудов [86]. Согласно современным представлениям, ключевую роль в формировании этого эндотипа играет сигнальный путь, опосредованный эндотелиальным индуцируемым гипоксией фактором-2α (HIF-2α, кодируемым геном *EPAS1*). В норме базальная активность HIF-2α поддерживается на низком уровне, достаточном для обеспечения выживания эндотелия посредством сигналинга фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и поддержания целостности альвеол и капилляров, без запуска патологического ремоделирования. Нарушение данного гомеостатического баланса приводит к различным патологическим изменениям. Персистирующая активация HIF-2α (например, вследствие хронической гипоксии или дефицита белка PHD2) стабилизирует эндотелиальные клетки. Это, в свою очередь, индуцирует эндотелиально-мезенхимальный переход (EndoMT) через активацию транскрипционных факторов SNAI1/2, усиливает экспрессию медиаторов вазоконстрикции и ремоделирования (таких как эндотелин-1), а также активирует путь «HIF-2α—аргиназа», снижающий биодоступность оксида азота (NO). Кроме того, высвобождаются паракринные сигналы, запускающие дистальную артериальную мускуляризацию и облитерирующее ремоделирование сосудов. Совокупность этих процессов ведет к развитию ЛГ и определяет сосудисто-опосредованный эндотип ХОБЛ [87].

И наоборот, дефицит эндотелиального HIF-2α нарушает альвеолярно-капиллярное соотношение и способствует развитию эмфиземы. Экспериментальная делеция эндотелиального HIF-2α или блокада пути VEGF у мышей приводят к увеличению воздушных пространств, тогда как восстановление VEGF сохраняет структуру альвеол. Таким образом, HIF-2α выступает в роли молекулярного «переключения» между двумя траекториями заболевания: гиперактивация ведет к сосудистому ремоделированию и ЛГ, а дефицит — к эмфизематозным изменениям [86].

Хотя терапия вазодилататорами в настоящее время не является стандартом лечения ЛГ при ХОБЛ, доклинические данные указывают на потенциальную эффективность ингибирования HIF-2α (например, с помощью соединений PT2385, PT2567 или генетического воздействия). Такие подходы могут способствовать снижению ЛГ и обратному развитию сосудистых изменений, определяя HIF-2α как перспективную терапевтическую мишень для пациентов с сосудистым эндотипом после соответствующей стратификации пациентов [88].

Современные многомерные омиксные технологии (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) позволяют выявлять эндотипы ХОБЛ, неразличимые при стандартном клиническом наблюдении. Например, интегрированный сетевой анализ легочной ткани, включающий данные об экспрессии матричной РНК, микроРНК и метилировании ДНК, позволил выделить 5 молекулярных кластеров пациентов с разными биологическими характеристиками. Примечательно, что некоторые из этих кластеров имели схожие клинические проявления (например, тяжелое ограничение воздушного потока по данным спирометрии и эмфизему), но кардинально различались по лежащим в основе молекулярным механизмам. В одном кластере наблюдались чрезмерная активация Т- и В-клеточного иммунитета с потерей бронхиолярных экзокринных клеток (клубковых клеток), а в другом — нет [89]. Это указывает на то, что сходные клинические фенотипы могут быть обусловлены различными эндотипами, что объясняет вариабельность ответа на терапию у клинически схожих пациентов.

Эндотипы ХОБЛ часто сочетаются у одного пациента. Например, хроническая бактериальная колонизация («инфекционный эндотип») может стимулировать нейтрофильное воспаление; в то же время длительная терапия ИГКС при эозинофильном эндотипе способна повышать риск пневмонии и изменять баланс микробиома дыхательных путей [90]. Аналогично у пациента могут одновременно присутствовать признаки эозинофильного воспаления и гиперпродукции слизи. Сочетание разных патогенетических механизмов развития ХОБЛ у одного пациента приводит к тому, что воздействие на один патогенетический путь может оказаться недостаточным для контроля заболевания. Вероятно, этим объясняется недостаточная эффективность моноклональных антител к отдельным цитокинам (например, при ингибировании ИЛ-5 или ИЛ-17) при ХОБЛ: различные воспалительные пути способны компенсировать или дублировать друг друга [90]. Тем не менее положительные результаты ингибирования ИЛ-5 (меполизумаб) и рецептора ИЛ-4α (дупилумаб) в тщательно отобранных подгруппах пациентов с соответствующими биомаркерами подтверждают, что таргетная терапия может быть эффективной при условии точного соответствия мишени ведущему патогенетическому механизму ХОБЛ у конкретного пациента [76, 77].

Таким образом, в рамках персонифицированной медицины все большее признание получает концепция, согласно которой для существенного влияния на течение ХОБЛ могут потребоваться либо комбинированные таргетные схемы терапии, либо терапия, направленная на разные точки приложения в патогенезе заболевания (например, блокада аларминов или применение неиммунных модуляторов, таких как сенолитики). Текущие исследования направлены на дальнейшее уточнение имеющихся у пациентов эндотипов и выявление доминирующих патогенетических механизмов развития ХОБЛ для определения оптимальных терапевтических мишеней [90].

Заключение

Анализ современных данных литературы подтверждает, что ХОБЛ представляет собой высокогетерогенное заболевание, формирующееся за счет множества этиологических факторов («этиотипов»), патофизиологических механизмов («эндотипов») и полиморфных клинических проявлений («фенотипов»). Выделение клинически значимых фенотипов, таких как сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы, бронхитический и эмфизематозный фенотипы, PRISm и пре-ХОБЛ, имеет прямое практическое значение для прогнозирования течения заболевания и выбора стратегии терапии. В то же время идентификация лежащих в их основе молекулярных эндотипов (нейтрофильного, эозинофильного, аутоиммунного, сосудистого, генетического) открывает путь к реализации принципов прецизионной медицины, позволяя воздействовать на ключевые звенья патогенеза у конкретного пациента.

Перспективы ведения пациентов с ХОБЛ подразумевают интеграцию данных объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментальных методов исследований и связаны с переходом от универсальных терапевтических алгоритмов к персонализированным стратегиям. Широкое внедрение концепций пре-ХОБЛ и PRISm в клиническую практику является необходимым условием для раннего выявления лиц высокого риска, когда превентивные и лечебные стратегии могут иметь максимальную эффективность для замедления прогрессирования заболевания.

Участие авторов:
Концепция статьи — Будневский А.В., Авдеев С.Н.
Обзор литературы — Симион А.Ю.
Анализ материала — Будневский А.В., Авдеев С.Н., Симион А.Ю.
Написание текста — Симион А.Ю.
Редактирование — Будневский А.В., Авдеев С.Н.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
Article concept — Budnevsky A.V., Avdeev S.N.
Literature review — Simion A.Yu.
Material analysis — Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Simion A.Yu.
Text writing — Simion A.Yu.
Editing — Budnevsky A.V., Avdeev S.N.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2026 Report*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2026. Accessed June 22, 2026. https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/
2. 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 AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevsky AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Chronic obstructive pulmonary disease: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonology*. 2022;32(3):356-392. (In Russ.). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
3. Акпарова А.Ю., Абдрахманова Б.М., Иманбай А.К., Кажияхметова Б.Б., Берсимбай Р.И. Особенности патогенеза хронической обструктивной болезни легких и ее коморбидных состояний. *Вестник КазНМУ*. 2019;(1):280-284. Ссылка активна на 14.05.2026. Akparova AYu, Abdrakhmanova BM, Imanbai AQ, Kazhiyakhmetova BB, Bersimbai RI. Features of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbid conditions. *Bulletin of KazNMU*. 2019;(1):280-284. Accessed May 14, 2026. (In Russ.). https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-patogeneza-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-ee-komorbidnyh-sostoyaniy
4. Xie C, Wang K, Yang K, Zhong Y, Gul A, Luo W, Yalikun M, He J, Chen W, Xu W, Dong J. Toward precision medicine in COPD: phenotypes, endotypes, biomarkers, and treatable traits. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2025;26(274):1-20. https://doi.org/10.1186/s12931-025-03356-w
5. Jo YS. Long-Term Outcome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2022;85(4):289-301. https://doi.org/10.4046/trd.2022.0074
6. Корытина Г.Ф., Азнабаева Ю.Г., Темнов М.Ю., Зулькарнеев Ш.Р., Ахмадишина Л.З., Кочетова О.В., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Молекулярные механизмы фенотипической гетерогенности хронической обструктивной болезни легких: роль JAK/STAT-, NFKB1-сигнального пути и молекул иммунного ответа. *Медицинская генетика*. 2020;19(8):100-104. Korytina GF, Aznabaeva YuG, Temnov MYu, Zulkarneev ShR, Akhmadishina LZ, Kochetova OV, Zagidullin ShZ, Viktorova TV. Molecular mechanisms of phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease: the role of JAK/STAT-, NFKB1-signaling pathways and immune response molecules. *Medical Genetics*. 2020;19(8):100-104. (In Russ.). https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.08.100-104
7. Macklem PT. Circulatory effects of expiratory flow-limited exercise, dynamic hyperinflation and expiratory muscle pressure. *European Respiratory Review*. 2007;15(100):80-84. https://doi.org/10.1183/09059180.00010005
8. Backman H, Blomberg A, Lundquist A, Strandkvist V, Sawalha S, Nilsson U, Eriksson-Ström J, Hedman L, Stridsman C, Rönmark E, Lindberg A. Lung Function Trajectories and Associated Mortality among Adults with and without Airway Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;208(10):1063-1074. https://doi.org/10.1164/rccm.202211-2166OC
9. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*. 2010;11(1):122. https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122
10. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, de Oca MM, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, Varela MVL, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *European Respiratory Journal*. 2023;61(4):2300239. https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023
11. Yusen RD. Evolution of the GOLD Documents for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Controversies and Questions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(1):4-5. https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0846ED
12. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez 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, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agusti A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *European Respiratory Journal*. 2017;49(3):1700214. https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017
13. Bhatt SP, Agusti A, Bafadhel M, Christenson SA, Bon J, Donaldson GC, Sin DD, Wedzicha JA, Martinez FJ. Phenotypes, Etiotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;208(10):1026-1041. https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1748SO
14. Day K, Ostridge K, Conway J, Cellura D, Watson A, Spalluto CM, Staples KJ, Thompson B, Wilkinson T. Interrelationships Among Small Airways Dysfunction, Neutrophilic Inflammation, and Exacerbation Frequency in COPD. *Chest*. 2021;159(4):1391-1399. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.018
15. Castaldi PJ, Xu Z, Young KA, Hokanson JE, Lynch DA, Humphries SM, Ross JC, Cho MH, Hersh CP, Crapo JD, Strand M, Silverman EK. Heterogeneity and Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Emphysema-Predominant and Non-Emphysema-Predominant Disease. *American Journal of Epidemiology*. 2023;192(10):1647-1658. https://doi.org/10.1093/aje/kwad114
16. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-1185. https://doi.org/10.1183/09031936.00128008
17. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):69-73. Budnevsky AV, Malysh EYu. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(3):69-73. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73
18. 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 EFM, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):598-604. https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1843CC
19. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких — новый подход к терапии заболевания. *Терапевтический архив*. 2011;83(3):66-74. Avdeev SN. Definition of clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease — a new approach to the treatment of the disease. *Therapeutic Archive*. 2011;83(3):66-74. (In Russ.).
20. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. «Навигатор» по хронической обструктивной болезни легких — инновационный инструмент для врача и пациента. *Пульмонология*. 2025;35(1):86-94. Budnevsky AV, Avdeev SN, Ovsyannikov ES, Feigelman SN. «Navigator» for chronic obstructive pulmonary disease — an innovative tool for physicians and patients. *Pulmonology*. 2025;35(1):86-94. (In Russ.). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-1-86-94
21. Kim SH, Moon JY, Min KH, Lee H. Proposed Etiotypes for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Controversial Issues. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2024;87(3):221-233. https://doi.org/10.4046/trd.2023.0194
22. *Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2023. Accessed June 22, 2026. https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/
23. Hizawa N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2016;46(5):678-687. https://doi.org/10.1111/cea.12731
24. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, Nordestgaard BG. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(10):975-981. https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1299OC
25. Foley RJ, ZuWallack R. The Impact of Nutritional Depletion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2001;21(5):288-295. https://doi.org/10.1097/00008483-200109000-00006

26. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V, Pozzi E. Assessment of Emphysema in COPD: A Functional and Radiologic Study. *Chest.* 2004;125(5):1714-1718. https://doi.org/10.1378/chest.125.5.1714

27. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(1):20-23. Kozhevnikova SA, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Belov VN. Features of the clinical course and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2017;12(1):20-23. (In Russ.). https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12006

28. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Терапевтический архив.* 2020;92(3):13-18. Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Therapeutic Archive.* 2020;92(3):13-18. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000265

29. Zatloukal J, Volakova E, Koblizek V, Svoboda M, Popelkova P, Plutinsky M, Brat K, Novotna B, Safranek P, Dvorak T, Rakita D, Sipkova M, Simek R, Kocova E, Kopecky M, Heribanova L, Musilova P, Snelerova B, Liptakova Z, Neumannova K, Zbozinkova Z. Phenotype-based therapy of COPD: Effect on the rate of COPD exacerbations. *European Respiratory Journal.* 2018;52(62):PA3860. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA3860

30. Stanford RH, Coutinho AD, Eaddy M, Yue B, Bogart M. Cost Analysis of COPD Exacerbations and Cardiovascular Events in SUMMIT. *The American Journal of Managed Care.* 2019;25(11):e320-e325.

31. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-1084. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X

32. Oh JH, Song JW. Current perspectives on interstitial lung abnormalities. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2025;40(2):208-218. https://doi.org/10.3904/kjim.2024.335

33. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, Verschakelen J, Nicholson AG, Beasley MB, Christiani DC, Estépar RSJ, Seo JB, Johkoh T, Sverzellati N, Ryerson CJ, Barr RG, Goo JM, Austin JHM, Powell CA, Lee KS, Lynch DA. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: A position paper from the Fleischner Society. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(7):726-737. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30168-5

34. Podolanczuk AJ, Hunninghake GM, Wilson KC, Khor YH, Kheir F, Pang B, Adegunsoye A, Cararie G, Corte TJ, Flanagan J, Gudmundsson G, Hariri LP, Hatabu H, Humphries SM, Kaul B, Kim JS, Konigshoff M, Kropski JA, Lee JS, Luo F, Lynch DA, Martinez FJ, Montesi SB, Moodley Y, Oldham JM, Piciucchi S, Putman RK, Richeldi L, Rosas IO, Salisbury ML, Salvatore MM, Selman M, Seo JB, Song JW, Thomson CC, Vivero M, Wain LV, Wijsenbeek M, Schwartz DA, Ryerson CJ. Approach to the evaluation and management of interstitial lung abnormalities: An official American Thoracic Society clinical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2025;211(7):1132-1155. https://doi.org/10.1164/rccm.202505-1054ST

35. Weerakkody Y, Knipe H, Glick Y. *Interstitial lung abnormality.* Radiopaedia.org. 2020. https://doi.org/10.53347/rID-68888

36. Kamenski-Rathmanner T, Sterniste G, Lang D, Akbari K, Arminger F, Flick H, Gimpel B, Grabauer M-A, Grasl MT, Hochrainer M, Jaritz T, Shao G, Prosch H, Widmann G, Hackner K. Evaluation and clinical management of interstitial lung abnormalities: Position paper of the Austrian Society of Pneumology (ÖGP) and the Austrian Radiological Society (ÖRG) 2026. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2026;138(Suppl 1):1-10. https://doi.org/10.1007/s00508-025-02687-4

37. Rose JA, Menon AA, Hino T, Hata A, Nishino M, Lynch DA, Rosas IO, El-Chemaly S, Raby BA, Ash SY, Choi B, Washko GR, Silverman EK, Cho MH, Hatabu H, Putman RK, Hunninghake GM. Suspected Interstitial Lung Disease in COPDGene Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2023;207(1):60-68. https://doi.org/10.1164/rccm.202203-0550OC

38. Gredic M, Karnati S, Ruppert C, Guenther A, Avdeev SN, Kosanovic D. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: When Scylla and Charybdis Ally. *Cells.* 2023;12(9):1278. https://doi.org/10.3390/cells12091278

39. Balmes JR. Poor People of Color Breathe Poor Air. *Annals of the American Thoracic Society.* 2025;22(5):667-668. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202503-258ED

40. Hagstad S, Backman H, Bjerg A, Ekerljung L, Ye X, Hedman L, Lindberg A, Torén K, Lötvall J, Rönmark E, Lundbäck B. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden — Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor. *Respiratory Medicine.* 2015;109(11):1439-1445. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.09.012

41. Würtz ET, Schlünssen V, Malling TH, Hansen JG, Omland Ø. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based study. *Occupational and Environmental Medicine.* 2015;72(6):456-459. https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106865

42. Nicholson PJ. The updated ATS/ERS spirometry technical standards. *Occupational Medicine.* 2020;70(3):146-148. https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa030

43. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, Rushton L, Cullinan P. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *European Respiratory Journal.* 2019;54(1):1900186. https://doi.org/10.1183/13993003.00186-2019

44. Lei J, Huang K, Wu S, Xu J, Xu Y, Zhao J, Zhang X, Bai C, Song Y, Kang J, Ran P, Zhou Y, Shen H, Wen F, Huang K, Chen Y, Yao W, Sun T, Lin Y, Zhu J, Wang C. Heterogeneities and impact profiles of early chronic obstructive pulmonary disease status: findings from the China Pulmonary Health Study. *The Lancet Regional Health — Western Pacific.* 2024;45:101021. https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101021

45. Cioboata R, Balteanu MA, Mitroi DM, Vrabie SC, Vlasceanu SG, Andrei GM, Riza AL, Streata I, Zlatian OM, Olteanu M. Beyond Smoking: Emerging Drivers of COPD and Their Clinical Implications in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(13):4633. https://doi.org/10.3390/jcm14134633

46. Урясьев О.М., Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии. *Казанский медицинский журнал.* 2016;97(3):394-400. Uryasev OM, Faletrova SV, Korshunova LV. Combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: features of etiology, pathogenesis, diagnosis, pharmacotherapy. *Kazan Medical Journal.* 2016;97(3):394-400. (In Russ.). https://doi.org/10.17750/KMJ2016-394

47. Шиганов С.В., Емельянов Н.В., Михеев Е.М., Мардиева Г.Ш. Клинико-инструментальная характеристика хронической обструктивной болезни легких в сочетании с бронхиальной астмой. *Респираторная медицина.* 2025;1(4):34-40. Shiganov SV, Emelyanov NV, Mikheev EM, Mardieva GSh. Clinical and instrumental characteristics of chronic obstructive pulmonary disease combined with bronchial asthma. *Respiratory Medicine.* 2025;1(4):34-40. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/respmed2025104134

48. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Riesco JA, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Archivos de Bronconeumología.* 2017;53(6):324-335. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018

49. Doña E, Reinoso-Arija R, Carrasco-Hernandez L, Doménech A, Dorado A, Lopez-Campos JL. Exploring Current Concepts and Challenges in the Identification and Management of Early-Stage COPD. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(16):5293. https://doi.org/10.3390/jcm12165293

50. Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;166(3):329-332. https://doi.org/10.1164/rccm.2112048

51. Tanabe N, Vasilescu DM, Kirby M, Makino H, McDonough JE, Gosselink JV, English JC, Elliott WM, Cooper JD, Hogg JC. Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology. *European Respiratory Journal.* 2018;51(2):1701245. https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2017

52. Tanabe N, Verleden SE. From Web to Collapse: Small Airway Disease Trajectory in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2025;211(12):2231-2233. https://doi.org/10.1164/rccm.202508-1834ED

53. Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, Bui DS, Pham J, Lowe AJ, Bowatte G, Vicendese D, Erbas B, Johns DP, James AL, Frith P, Hamilton GS, Thomas PS, Wood-Baker R, Han MK, Washko GR, Abramson MJ, Perret JL, Dharmage SC. Can We Use Lung Function Thresholds and Respiratory Symptoms to Identify Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease? A Prospective, Population-based Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024;209(12):1431-1440. https://doi.org/10.1164/rccm.202212-2330OC

54. Tong K, Moll M, Wan ES. Abnormal spirometry in individuals with a smoking history and no known obstructive lung disease: current understanding and clinical implications. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2025;31(2):117-125. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001140

55. Shin YY, Park S, Kim KJ, Rhee CK, Yoo KH, Jung KS, Lee JH. Clinical Characteristics and Medical Utilization of Smokers with Preserved Ratio Impaired Spirometry. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2023;18:2187-2194. https://doi.org/10.2147/COPD.S425934

56. Krishnan S, Tan WC, Farias R, Aaron SD, Benedetti A, Chapman KR, Hernandez P, Maltais F, Marciniuk DD, O'Donnell DE, Sin DD, Walker B, Bourbeau J. Impaired Spirometry and COPD Increase the Risk of Cardiovascular Disease: A Canadian Cohort Study. *Chest*. 2023;164(3):637-649. https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.02.045

57. Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, Wehrmeister FC, Lopez MV, Valdivia G, Jardim JR, Muino A, Menezes AMB; On behalf of the PLATINO Group. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISm, in a Population-Based Cohort in Latin America. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2023;18:1277-1285. https://doi.org/10.2147/COPD.S406208

58. Garudadri S, Woodruff PG. Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(4):S234-S238. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-533MG

59. Kaur M, Singh D. Neutrophil Chemotaxis Caused by Chronic Obstructive Pulmonary Disease Alveolar Macrophages: The Role of CXCL8 and the Receptors CXCR1/CXCR2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013;347(1):173-180. https://doi.org/10.1124/jpet.112.201855

60. Fan X, Shu P, Wang Y, Ji N, Zhang D. Interactions between neutrophils and T-helper 17 cells. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1279837. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1279837

61. Yang D, Guo X, Huang T, Liu C. The Role of Group 3 Innate Lymphoid Cells in Lung Infection and Immunity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:586471. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.586471

62. Авдеев С.Н. Применение нового противовоспалительного препарата рофлумиласта у больного хронической обструктивной болезнью легких: описание клинического случая. *Consilium Medicum*. 2013;15(11):5-8.
Avdeev SN. Use of the new anti-inflammatory drug roflumilast in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: a case report. *Consilium Medicum*. 2013;15(11):5-8. (In Russ.).

63. Haldar K, George L, Wang Z, Mistry V, Ramsheh MY, Free RC, John C, Reeve NF, Miller BE, Tal-Singer R, Webb AJ, Brookes AJ, Tobin MD, Singh D, Donaldson GC, Wedzicha JA, Brown JR, Barer MR, Brightling CE. The sputum microbiome is distinct between COPD and health, independent of smoking history. *Respiratory Research*. 2020;21(1):183. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01448-3

64. Su L, Qiao Y, Luo J, Huang R, Li Z, Zhang H, Zhao H, Wang J, Xiao Y. Characteristics of the sputum microbiome in COPD exacerbations and correlations between clinical indices. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):76. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03278-x

65. Thulborn SJ, Ceroni A, Haldar K, Mistry V, Cane JL, Brightling CE, Barer MR, Bafadhel M. Detection of Cell-Dissociated Non-Typeable Haemophilus influenzae in the Airways of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;15:1357-1365. https://doi.org/10.2147/COPD.S247130

66. Ben Saad A, Rouatbi N, Skhiri N, Joobeur S, Mribah H, Cheikh Mhamed S, El Kamel A. Infective exacerbations of COPD. Relation between the bacteriologic etiology and severity of the disease. *European Respiratory Journal*. 2014;44(Suppl 58):P4734. https://doi.org/10.1183/13993003/erj.44.Suppl_58.P4734

67. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Чучалин А.Г. Роль С-реактивного белка для диагностики бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2010;(2):49-55.
Avdeev SN, Baimakanova GE, Zubairova PA, Chuchalin AG. The role of C-reactive protein for the diagnosis of bacterial infection and pneumonia in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2010;(2):49-55. (In Russ.). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-2-49-55

68. Bartziokas K, Papaioannou AI, Rovina N, Papaiakovou G, Loukides S, Steiropoulos P. Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What Do We Know So Far? *Pulmonary Therapy*. 2024;11(1):7-24. https://doi.org/10.1007/s41030-024-00280-0

69. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins. *European Journal of Internal Medicine*. 2024;125:28-31. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.05.011

70. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Мержоева З.М., Иванова М.С., Кусраева Э.В. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):135-143.
Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, Ivanova MS, Kusraeva EV. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):135-143. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426

71. Schedel M, Heimel V, Taube C. Type 2 inflammation, a common denominator in chronic airway disease? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2025;31(3):302-309. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001159

72. Vanfleteren LEGW, Vauterin D, Lahousse L. Real-life impact of anti-IL5 therapy on exacerbation types in patients with obstructive lung disease. *BMJ Open Respiratory Research*. 2025;12(1):e003413. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2025-003413

73. Van Rossem I, Deridder S, Beckwée A, Devroey D, Vansintejan J. Elevated blood eosinophil counts in stable COPD patients in Belgian primary care: prevalence and clinical characteristics. *Acta Clinica Belgica*. 2025;80(3):29-34. https://doi.org/10.1080/17843286.2025.2519712

74. Marashian SM, Mortaz E, Jamaati HR, Alavi-Moghaddam M, Kiani A, Abedini A, Garssen J, Adcock IM, Velayati AA. Role of Innate Lymphoid Cells in Lung Disease. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2015;14(4):346-360.

75. Silver JS, Kearley J, Copenhaver AM, Sanden C, Mori M, Yu L, Pritchard GH, Berlin AA, Hunter CA, Bowler R, Erjefalt JS, Kolbeck R, Humbles AA. Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs. *Nature Immunology*. 2016;17(6):626-635. https://doi.org/10.1038/ni.3443

76. Bhatt SP, Freemantle N, Soliman M, Heble J, Cabon Y, Herrera EM, Yang J, Xu Y. Dupilumab Versus Mepolizumab for COPD: Evaluating Efficacy Outcomes Using Placebo-Adjusted Indirect Treatment Comparison. *Pulmonary Therapy*. 2025;12:201-217. https://doi.org/10.1007/s41030-025-00322-1

77. Suter P, Greig R, Chan R, Lipworth B. Efficacy of dupilumab and mepolizumab in eosinophilic COPD: insights from phase 3 trials. *Respiratory Medicine*. 2025;248:108343. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108343

78. Annunziata A, Fiorentino G, Simioli F, Atripaldi L, Balestrino M, Zuccarini G, Piras B, Libra A, Pino F, Di Micco P, Siniscalchi C, Ferrarotti I, Aronne L, Manzo R, Vancheri C, Calabrese C. Phenotypic Expression of Respiratory Diseases and Tailored Treatment in Patients with Intermediate Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Evidence from a Retrospective Analysis of a Selected Cohort of Patients. *Medicina*. 2025;61(10):1747. https://doi.org/10.3390/medicina61101747

79. Barjaktarevic IZ, Hong AW, Hoover A, Nelson S, Isse S, Yoon S, Brantly M. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in a Young Never Smoker With Novel Pi*Null Homozygous Mutation: a Case Report. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2024;11(6):624-629. https://doi.org/10.15326/jcopdf.2024.0518

80. Esmaili S, Rodríguez Hermosa JL, Vargas Centanaro G, Álvarez-Sala JL, Esmaili I, Calle Rubio M. Progression and Augmentation Therapy in PiSZ and PiZZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Longitudinal Functional and Densitometric Study. *Biomolecules*. 2025;15(4):599. https://doi.org/10.3390/biom15040599

81. Hoffman TW, van Moorsel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2018;24(3):269-280. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000475

82. Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, Maitre B, Chaar V, Validire P, Stern J-B, Noureddine H, Sapin E, Rideau D, Hue S, Le Corvoisier P, Le Gouvello S, Dubois-Randé J-L, Boczkowski J, Adnot S. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmo-

nary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(12):1358-1366. https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0802OC

83. Brandsma CA, Timens W, Geerlings M, Jekel H, Postma DS, Hylkema MN, Kerstjens HAM. Induction of autoantibodies against lung matrix proteins and smoke-induced inflammation in mice. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010;10:64. https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-64
84. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2645-2653. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158
85. Razia DEM, Gao C, Wang C, An Y, Wang F, Liu L, Lin H. Targeting Non-Eosinophilic Immunological Pathways in COPD and AECOPD: Current Insights and Therapeutic Strategies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2025;20:511-532. https://doi.org/10.2147/COPD.S506616
86. Myronenko O, Foris V, Crnkovic S, Olschewski A, Rocha S, Nicolls MR, Olschewski H. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular «switch» between the vascular and airway phenotypes? *European Respiratory Review*. 2023;32(167):220173. https://doi.org/10.1183/16000617.0173-2022
87. Pasupneti S, Tian W, Tu AB, Dahms P, Granucci E, Gandjeva A, Xiang M, Butcher EC, Semenza GL, Tuder RM, Jiang X, Nicolls MR. Endothelial HIF-2α as a Key Endogenous Mediator Preventing Emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(7):983-995. https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0078OC
88. Macias D, Moore S, Crosby A, Southwood M, Du X, Tan H, Xie S, Vassallo A, Wood AJT, Wallace EM, Cowburn AS. Targeting HIF2alpha-ARNT hetero-dimerisation as a novel therapeutic strategy for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2021;57(3):1902061. https://doi.org/10.1183/13993003.02061-2019
89. Olvera N, Sánchez-Valle J, Nuñez-Carpintero I, Rojas Quintero JJ, Noell G, Casas-Recasens S, Faiz A, Hansbro P, Guirao A, Lepore A, Cirillo D, Agusti A, Polverino F, Valencia A, Faner R. Lung tissue multilayer network analysis uncovers the molecular heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024;210(10):1219-1229. https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0500OC
90. Burkes RM, Panos RJ, Borchers MT. How might endotyping guide chronic obstructive pulmonary disease treatment? Current understanding, knowledge gaps and future research needs. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2021;27(2):120-124. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000751

Поступила 24.06.2026
Receiver 24.06.2026
Принята к печати 27.08.2026
Accepted 27.08.2026