

Значение обострений для пациентов с ХОБЛ

С.Н. Авдеев

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Авдеев, serg_avdeev@list.ru

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – одна из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Тяжелое обострение ХОБЛ является основной причиной смерти больных ХОБЛ. Пациенты с более частыми обострениями ХОБЛ представляют особый фенотип повышенной восприимчивости (предрасположенности) к развитию обострений, который остается относительно стабильным в течение длительного периода. Лучшим предиктором развития обострений ХОБЛ независимо от стадии ХОБЛ считается их наличие в анамнезе. Обострения ХОБЛ ассоциированы с достоверно более высоким риском развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Они могут отличаться друг от друга этиологией, выраженностью воспаления в нижних дыхательных путях и скоростью развития, что позволяет различать биологические и клинические фенотипы обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, фенотипы

Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [2].

Обострение ХОБЛ – одна из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [3]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена [4], более быстрому прогрессированию заболевания [5], существенному снижению качест-

ва жизни [6] и сопряжено со значительными экономическими расходами на лечение [7]. Более того, респираторные инфекции у больных ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [8].

Тяжелое обострение заболевания – основная причина смерти больных ХОБЛ [9]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией и ацидозом, составляет приблизительно 10% [10]. Через год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40%, а смертность от всех причин через три года после госпитализации составляет около 50% [9–13].

Фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями»

ХОБЛ подразделяется на отдельные подтипы или фенотипы, в основе которых лежат характеристики или их комбинации, описывающие различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами [14]. То есть знание потенциальных фенотипов ХОБЛ позволяет использовать более подходящие методы лечения больных. В ходе трехлетнего наблюдательного ис-

следования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) с участием 2138 пациентов с ХОБЛ была не только подтверждена прямая корреляция между частотой обострений и тяжестью бронхообструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа «ХОБЛ с частыми обострениями» [1].

В ходе исследования обострения ХОБЛ определялись как клинически значимые события, потребовавшие назначения пациентам либо терапии антибиотиками, либо системными глюкокортикоидными (ГКС), либо их комбинации. Согласно результатам исследования тяжесть и частота обострений ХОБЛ были прямо пропорциональны тяжести ХОБЛ. Частота обострений в течение первого года возрастала от 0,85 на одного пациента в год при стадии II ХОБЛ до 1,34 при стадии III ХОБЛ и до 2,0 при стадии IV ХОБЛ. Оказалось, что даже при умеренно выраженном нарушении функции легких – II стадия ХОБЛ по классификации GOLD у значительной части больных (22%) уже имели место частые обострения (≥ 2 обострений в год). Частые обострения были отмечены у 33% пациентов со стадией III ХОБЛ и у 47% со стадией IV ХОБЛ (рис. 1). Предрасположенность к развитию обострений в период наблюдения была довольно стабильной характеристикой пациентов. Так, среди больных, перенесших ≥ 2 обострений в первый год, около 60% во второй год наблюдения также имели частые обострения. Из этих пациентов около 70% имели частые обострения в течение третьего года наблюдения.

Лучшим предиктором развития обострений ХОБЛ независимо от стадии ХОБЛ оказалось их наличие в анамнезе. Таким образом, фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями» был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, наличием в анамнезе предшествовавших обострений ХОБЛ, а также наличием

в анамнезе гастроэзофагеального рефлюкса, сниженным качеством жизни пациентов и повышенным содержанием лейкоцитов периферической крови. Результаты исследования подтвердили предыдущие работы о влиянии тяжести ХОБЛ на частоту и тяжесть обострений. Пациенты с более частыми обострениями ХОБЛ, часть из которых относится к более ранним стадиям ХОБЛ, представляют особый фенотип повышенной восприимчивости (предрасположенности) к развитию обострений, который остается относительно стабильным в течение длительного периода. Такую характеристику пациентов необходимо учитывать при разработке стратегии профилактики обострений ХОБЛ.

Влияние обострений на течение ХОБЛ

Влиянию частоты обострений на течение ХОБЛ было посвящено недавно опубликованное крупное популяционное исследование S. Suissa и соавт., проведенное в канадской провинции Квебек (Quebec) [15]. Целью исследования стало изучение долгосрочного профиля изменения тяжелых обострений ХОБЛ с течением времени, а также их ассоциации с летальностью больных. В исследовании участвовали пациенты с ХОБЛ, принимавшие какие-либо респираторные препараты в момент первого тяжелого обострения ХОБЛ, которое определяли как обострение, потребовавшее госпитализации. В конечном итоге из базы пациентов, принимавших респираторные препараты в период с 1990 по 2005 г. ($n = 1\,410\,211$), была сформирована исследуемая когорта больных ($n = 73\,106$). Общая длительность наблюдения составила 17 лет.

В течение периода наблюдения 33 166 пациентов перенесли как минимум одно тяжелое обострение ХОБЛ, умерло около 50 580 пациентов. Средняя частота тяжелых обострений ХОБЛ составила 37,8 на 100 пациентов в течение первого года, а леталь-

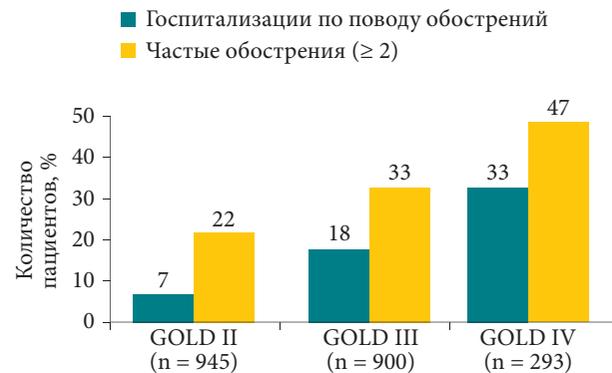


Рис. 1. Зависимость доли пациентов с частыми обострениями и госпитализациями от стадии ХОБЛ (GOLD) [1]

ность – 19,2 на 100 пациентов. После первого тяжелого обострения медиана времени до следующего эпизода обострения составляла в среднем 5,4 года, а после девятого обострения этот период сокращался до 0,2 месяца, то есть время между следующими друг за другом тяжелыми обострениями стремительно сокращалось с каждым новым эпизодом обострений. В то же время риск развития последующего обострения значительно возрастал с каждым новым обострением – от трехкратного после второго перенесенного обострения до 24-кратного после десятого обострения по сравнению с риском после первого обострения. Риск летального исхода возрастал по мере увеличения числа перенесенных обострений: после второго тяжелого обострения ХОБЛ летальность была в 1,9 раза выше, чем после первого обострения, а после десятого обострения – в 4,5 раза выше. Летальность после тяжелого обострения ХОБЛ была максимальной (40 случаев на 10 000 пациентов в день) в течение первой недели после поступления больных в стационар и постепенно снижалась в течение последующих трех месяцев (до пяти случаев на 10 000 пациентов в день).

Данное исследование расширяет традиционные знания о последствиях обострений ХОБЛ, поскольку позволяет проследить

эволюцию тяжелых обострений с течением длительного периода наблюдения. В целом данный анализ указывает, что течение ХОБЛ можно разделить на две фазы: начальный период – около пяти лет, во время которого риск последующего обострения относительно стабилен, и второй период, во время которого обострения ХОБЛ становятся все более частыми и значительно возрастает риск летального исхода. Таким образом, авторы данного исследования указывают, что после первой госпитализации больного ХОБЛ по поводу обострения существует так называемое окно возможностей, в котором мероприятия по профилактике последующих обострений могут быть особенно эффективны.

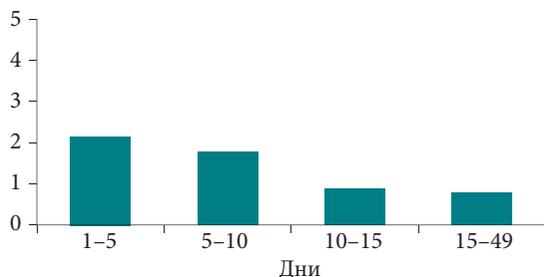


Рис. 2. Риск развития инфаркта миокарда во время обострения ХОБЛ [18]

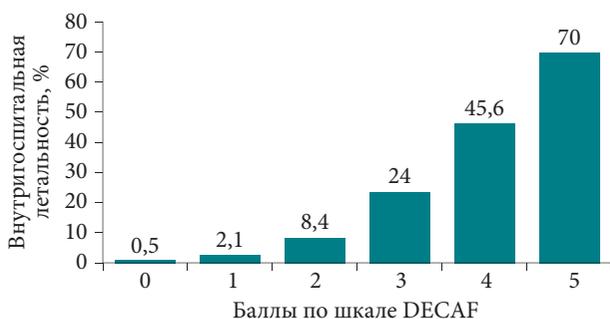


Рис. 3. Взаимосвязь между числом баллов по шкале DECAF и летальностью больных с обострением ХОБЛ в стационаре [22]

Обострение ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания

Большинство обострений ХОБЛ сопровождается усилением системного воспаления, повышением уровней фибриногена и интерлейкина (ИЛ) 6 в крови, что прямо или косвенно способно приводить к усилению тромбообразования и возрастанию риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [16, 17].

В исследовании G.C. Donaldson и соавт. в крупной когорте больных с обострением ХОБЛ (n = 25 857) на протяжении двух лет отслеживались такие сердечно-сосудистые события, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульты (инфаркты головного мозга, тромбозы церебральных сосудов, транзиторные ишемические атаки) [18]. Под обострением ХОБЛ подразумевалось любое событие, повлекшее пероральное назначение системных ГКС или антибиотиков. Уровень заболеваемости ИМ и инсультом у больных с обострением ХОБЛ составил 1,1 и 1,4 соответственно на 100 пациентов в год. У 426 больных ХОБЛ выявлено 524 случая ИМ и у 482 пациентов с ХОБЛ 633 случая ишемического инсульта. Оказалось, что частота всех обострений была достоверно выше у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с больными без ИМ. У пациентов, перенесших инсульт, частота обострений ХОБЛ, определенных по назначению системных ГКС, была достоверно выше, чем у тех, у кого не было инсульта. Отношение риска (ОР) ИМ было значимо выше в 1–5-й дни обострений (ОР 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–4,7; p = 0,03), а каждые последующие пять дней это отношение ступенчато снижалось на всем протяжении времени, хотя различия и не

достигали достоверных значений по сравнению с исходными рисками развития ИМ (рис. 2).

Таким образом, в данном исследовании впервые продемонстрировано, что обострение ХОБЛ ассоциировано с достоверным более чем двукратным увеличением ОР развития ИМ в первые пять дней после обострения и 1,26-кратным увеличением ОР развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки в первые 49 дней после обострения. Это можно объяснить не только общими факторами риска развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, но и усилением системного воспаления вслед за обострением ХОБЛ, а также каскадом патофизиологических реакций. Так, обострение влечет за собой гиперпродукцию секрета в бронхиальном дереве и усиление бронхоконстрикции, что приводит к развитию альвеолярной гипоксии, повышению давления в легочной артерии и нагрузки на правые отделы сердца [19]. Дополнительный вклад вносит повышение постнагрузки на сердце вследствие динамической гиперинфляции и усиление стимуляции бета-2-рецепторов из-за роста потребности в бета-2-агонистах на фоне обострения ХОБЛ [19]. Полученные данные подчеркивают необходимость рациональной терапии ХОБЛ как в стабильной фазе, так и в фазе обострения для снижения риска сердечно-сосудистых событий.

S.L. Chang и соавт. в проспективном исследовании изучали прогностическую роль «кардиальных биомаркеров» (NT-proBNP, тропонин T) при обострении ХОБЛ [20]. В исследовании участвовали 250 пациентов с обострением ХОБЛ. Уровень NT-proBNP был повышен (> 220 пмоль/л) у 26%

Таблица 1. Классификация тяжести обострения ХОБЛ [21]

Тяжесть	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличить объем проводимой терапии, что может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличить объем проводимой терапии, что требует консультации с врачом
Тяжелая	Пациент/врач отмечает явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

больных, уровень тропонина Т (> 0,03 мкг/л) у 16,6%. У пациентов с ХОБЛ с повышенными уровнями NT-proBNP и тропонина Т 30-дневная летальность была в 15 раз выше, чем у пациентов с нормальными значениями обоих маркеров. Уровни NT-proBNP и тропонина Т прогнозировали 30-дневную летальность независимо от маркеров тяжести хронического заболевания и снижения физиологических резервов пациентов (параметров функции легких, индекса массы тела и возраста), а также клинических и лабораторных показателей тяжести обострения (PaCO₂ и баллы шкалы CURB-65). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что плохой прогноз при обострении ХОБЛ может быть обусловлен кардиальными причинами и, возможно, активное лечение сердечных заболеваний позволит улучшить прогноз таких пациентов.

Стратификация тяжести обострений ХОБЛ

Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ представлена в табл. 1 [21]. Относительно недавно J. Steer и соавт. разработали новую шкалу для оценки прогноза пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар [22]. На основе анализа данных 920 больных было выделено пять наиболее сильных предикторов летального исхода: выраженность одышки по шкале MRCD, эозинопения периферической крови (< 0,05 клеток × 10⁹/л), признаки консолидации паренхимы легких по данным рентгенографии грудной клетки, ацидоз крови (pH < 7,3) и мерцательная аритмия. Перечисленные признаки были объединены в шкалу DECAF (по аббревиатуре первых букв в английской транскрипции) (табл. 2). Данная шкала была валидирована в проспективном исследовании и продемонстрировала отличную дискриминационную способность для предсказания летального исхода во время

обострения ХОБЛ (рис. 3) (площадь под характеристической кривой 0,86; 95% ДИ 0,82–0,89). В подгруппе пациентов с обострением ХОБЛ и пневмонией (n = 299) шкала DECAF оказалась более сильным предиктором летальности по сравнению со шкалой CURB-65. Таким образом, новая шкала DECAF признана простым и эффективным инструментом для предсказания неблагоприятного прогноза у больных с тяжелым обострением ХОБЛ, что позволяет улучшить организацию помощи больным и, вероятно, исходы терапии.

Фенотипы обострений ХОБЛ

Недавно появились работы, посвященные не только выделению фенотипов стабильного течения ХОБЛ, но описанию фенотипов обострений ХОБЛ [23, 24]. M. Bafadhel и соавт. провели исследование, целью которого стало изучение биологических фенотипов обострений и выявление биомаркеров, ассоциированных с клиническими фенотипами обострений [23]. В данное проспективное наблюдательное исследование было включено 145 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 69 лет, стаж курения 49 пачко/лет). За 12 месяцев наблюдения у 86 пациентов зафиксировано 182 обострения ХОБЛ. В ходе анализа определены четыре биологических кластера обострений ХОБЛ: обострения, ассоциированные с бактериями

(35%), обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты (24%), обострения, ассоциированные с вирусами (34%) и маловоспалительные обострения (11%). Данные фенотипы обострений не различались по клинической картине, но отличались этиологией и выраженностью воспаления в нижних дыхательных путях (рис. 4). Обострения, ассоциированные с бактериями, характеризовались увеличением числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, повышением уровня микробной нагрузки. Наиболее значимым биомаркером бактериальных обострений был ИЛ-1-бета мокроты (площадь под ROC-кривой 0,89), пороговое значение 125 пг/мл (чувствительность 90%, специфичность 80%). Лучшим сывороточным биомаркером оказался С-реактивный белок (СРБ) (площадь под

Таблица 2. Шкала DECAF для оценки прогноза пациентов с обострением ХОБЛ [22]

Одышка	Баллы
eMRCD 5a*	1
eMRCD 5b**	2
Эозинопения (< 0,05 × 10 ⁹ /л)	1
Консолидация	1
Ацидоз (pH < 7,3)	1
Мерцательная аритмия	1
Общий балл DECAF	6

* Одышка при минимальной физической нагрузке, но пациенты способны самостоятельно умываться и переодеваться.

** Одышка при минимальной физической нагрузке, пациенты не могут себя обслуживать.

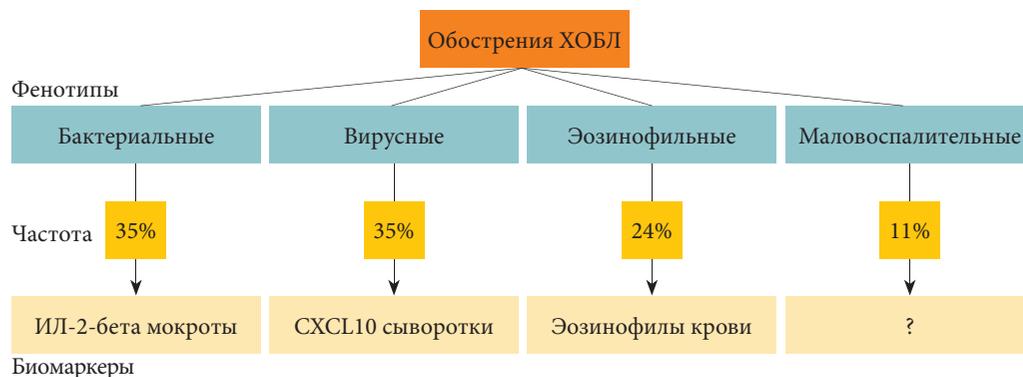


Рис. 4. Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений [23]

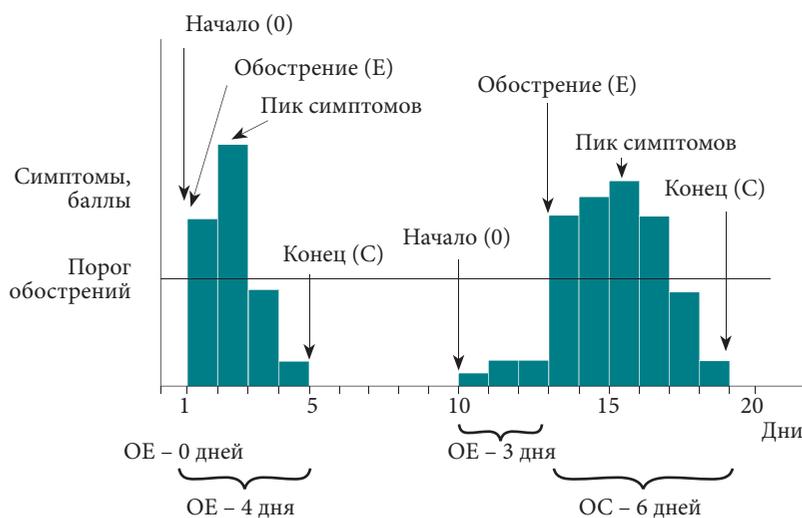


Рис. 5. Фенотипы обострений ХОБЛ с внезапным и постепенным началом [24]

ROC-кривой 0,65), пороговое значение 10 мг/л (чувствительность 60%, специфичность 70%). Наиболее значимым биомаркером при обострениях, ассоциированных с вирусами, оказался хемокин CXCL10 сыворотки крови (площадь под ROC-кривой 0,76), пороговое значение 56 пг/мл (чувствительность 75%, специфичность 65%). Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови (площадь под ROC-кривой 0,85) с пороговым значением 2% (чувствительность 90%, специфичность 60%).

Таким образом, в исследовании были определены четыре «биологических» фенотипа обострений ХОБЛ, неразличимых клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных и специфичных биомаркеров с целью выделения наиболее зна-

чимых фенотипов обострений. Назначение антибактериальных препаратов показано пациентам с обострениями, ассоциированными с бактериями, с более высокими уровнями ИЛ-1-бета в мокроте и СРБ в сыворотке крови. Безусловно, пока рано говорить о широком применении в повседневной клинической практике биомаркеров CXCL10 и ИЛ-1-бета, но уже сегодня возможно рутинное определение эозинофилии крови и СРБ сыворотки.

Целью исследования S.D. Aaron и соавт. стало изучение особенностей начала и течения обострений ХОБЛ, основанное на оценке продолжительности симптомов [24]. Были проанализированы данные дневников 212 пациентов с ХОБЛ с ежедневным описанием симптомов в течение двух лет, наблюдавшихся в поликлиниках Лондона. За период наблюдения зафиксировано 4439 эпизодов ухудшения респираторных симп-

томов по сравнению с исходным уровнем. 55% эпизодов разрешились спонтанно, 45% событий привели к обострению ХОБЛ.

Авторы выделили два фенотипа обострения ХОБЛ – с внезапным и постепенным началом. Из 1995 эпизодов обострений ХОБЛ 56% случаев были внезапными и пик симптомов был зафиксирован в тот же день (рис. 5). Постепенным началом характеризовались 44% обострений, средняя продолжительность интервала от начала до пика обострения составила четыре дня. У пациентов с внезапным началом обострения отмечался больший среднесуточный балл симптомов (7,86 по сравнению с 6,55 балла, $p < 0,001$), балл пика симптомов (10,7 по сравнению с 10,2 пункта, $p = 0,003$), ранний пик симптомов (4,5 по сравнению с 8 днями, $p < 0,001$) и короткая длительность обострения (11 по сравнению с 13 днями, $p < 0,001$).

Вирусные или бактериальные симптомы ассоциировались с внезапными обострениями. Курильщики, как правило, были более подвержены риску внезапного обострения, но без достоверной разницы. Многофакторный анализ показал, что постепенное начало обострения было достоверно связано с большей длительностью обострения (ОР 1,28; 95% ДИ 1,06–1,54; $p = 0,010$). Выводы, сделанные авторами, очень важны для клинической практики обострений ХОБЛ. У пациентов с внезапным началом мало времени для обращения за медицинской помощью, что требует оперативного принятия решений по ведению таких пациентов. ☺

Литература

- Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 12. P. 1128–1138.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2014. www.goldcopd.org.
- Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US Hospitals // Treat. Respir. Med. 2006. Vol. 5. № 5. P. 343–349.
- O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology // Thorax. 2006. Vol. 61. № 4. P. 354–361.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2002. Vol. 57. № 11. P. 1113–1119.



- tive pulmonary disease // *Thorax*. 2002. Vol. 57. № 10. P. 847–852.
6. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 5. Pt. 1. P. 1418–1422.
 7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD // *Chest*. 2002. Vol. 121. № 5. P. 1449–1455.
 8. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 6. P. 1224–1238.
 9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 23. P. 1852–1857.
 10. Connors A.F.Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. № 4. Pt. 1. P. 959–967.
 11. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97. Suppl C. P. S51–59.
 12. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. № 2. P. 234–241.
 13. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline // *Chest*. 1997. Vol. 111. № 1. P. 89–94.
 14. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182. № 5. P. 598–604.
 15. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 957–963.
 16. Van Eeden S.F., Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease // *Respiration*. 2008. Vol. 75. № 2. P. 224–238.
 17. Harvey M.G., Hancox R.J. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Emerg. Med. Australas.* 2004. Vol. 16. № 3. P. 212–215.
 18. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest*. 2010. Vol. 137. № 5. P. 1091–1097.
 19. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. № 5. P. 1097–1103.
 20. Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D. et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD // *Thorax*. 2011. Vol. 66. № 9. P. 764–768.
 21. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 5. Suppl. 2. P. 398S–401S.
 22. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 970–976.
 23. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. № 6. P. 662–671.
 24. Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 3. P. 238–243.

Importance of relapses in COPD patients

S.N. Avdeev

Research institute of pulmonology of the Federal medical-biological agency of Russia

Contact person: Sergey Nikolayevich Avdeev, serg_avdeev@list.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations are considered as one of the most frequent causes calls for emergent medical care. Aggravated COPD exacerbation is the main cause of mortality in patients with COPD. Patients with more frequent exacerbations of COPD are considered as a special phenotype of elevated sensitivity (predisposition) to development of exacerbations which is a relatively stable long-term feature. The best predictor of developing COPD exacerbations irrespective of COPD stage is exacerbations recorded in anamnesis. COPD exacerbations are associated with a high risk of acute myocardial infarct and ischemic stroke or transitory ischemic attack. COPD exacerbations may differ from each other by etiology, intensity of the lower airway inflammation and rate of their development, thus allowing to distinguish between biological and clinical phenotypes of exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD exacerbation, phenotypes