

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Данилов Руслан Станиславович

**Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной
болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального
фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Карнаушкина Мария Александровна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Распространённость и социально-экономический ущерб от ХОБЛ.....	12
1.2. Определение и основные этапы патогенеза ХОБЛ.....	13
1.3. Хроническое воспаление – ключевое звено патогенеза ХОБЛ.....	14
1.4. Основные медиаторы, участвующие в развитии воспаления при ХОБЛ.....	16
1.5. Основные клетки, участвующие в развитии воспаления при ХОБЛ.....	19
1.6. Роль эозинофилов в формировании воспалительного ответа при ХОБЛ.....	21
1.7. Клинические особенности эозинофильного типа воспаления при ХОБЛ.....	24
1.8. Методики оценки эозинофильного типа воспаления у пациентов ХОБЛ.....	26
1.9. Особенности эозинофильного типа воспаления при обострении ХОБЛ.....	28
1.10. Роль глюкокортикостероидов в терапии ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления.....	29
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Характеристика клинических групп.....	32
2.2. Клинико-anamnestические методы.....	33
2.3. Функциональные методы.....	34
2.4. Лабораторные методы.....	35
2.5. Рентгенологические методы.....	36
2.6. Дизайн исследования.....	36
2.7. Методы математической обработки полученных результатов.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	44
3.1. Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов.....	44
3.2. Сравнение клинико-функциональных характеристик пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови.....	45
3.3. Сравнение пациентов с различной частотой обострения ХОБЛ, наличием и отсутствием пневмоний.....	50
3.4. Сравнение пациентов с наличием и отсутствием терапии глюкокортикостероидами.....	53
3.5. Сравнение пациентов с наличием и отсутствием тройной терапии.....	60
3.6. Корреляционные отношения между клинико-anamnestическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов.....	63
3.7. Клинико-anamnestические и функциональные характеристики пациентов с различным уровнем эозинофильного катионного белка.....	65

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкалы, опросники, использованные при проведении исследования.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. График процедур исследования.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За прошедшие два десятилетия концепция ведения пациентов хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) претерпела существенные изменения. В первых версиях Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) предлагался ступенчатый подход к терапии пациентов, основанный на оценке степени тяжести ограничения воздушного потока. В версии 2011 года частично произошёл отказ от этого принципа, был предложен более дифференцированный подход, основанный на оценке выраженности симптомов и учёте частоты предыдущих обострений. В последних версиях GOLD при принятии решений в клинической практике, касающихся назначения или неназначения противовоспалительной терапии, рекомендуется ориентироваться на оценку уровня эозинофилов периферической крови и тяжесть течения заболевания [37].

Несмотря на то, что в формировании воспалительного ответа у пациентов ХОБЛ принимают участие различные клетки, причём у большинства преобладает нейтрофильный характер воспалительного ответа, всё же у значительной части пациентов ХОБЛ наблюдается увеличение количества эозинофилов, особенно при обострении [38]. Терапия, направленная на подавление эозинофильного воспаления, реализуемая при помощи глюкокортикостероидов (ГКС), используется в клинической практике с 50-х годов прошлого века. Несмотря на то, что на сегодняшний день накоплено значительное количество данных, подходы к проведению терапии ГКС продолжают непрерывно совершенствоваться.

Назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в составе постоянной терапии ХОБЛ и назначение системных глюкокортикостероидов (СГКС) при обострении имеет как положительные, так и нежелательные эффекты, поэтому необходимо иметь четкие критерии для назначения этой группы лекарственных средств. В настоящее время определены пороговые значения уровня эозинофилов крови, которые следует рассматривать как ориентировочные оценки при принятии решений в клинической практике [37]. На основании этих оценок разработаны подходы к базисной терапии пациентов ХОБЛ, основанные на регулярном пересмотре необходимости постоянной терапии ИГКС, определены подходы к терапии обострений ХОБЛ, основанные на критериях, когда возможно и когда нежелательно назначение СГКС и/или антибиотиков. Назначение или неназначение противовоспалительной терапии при помощи ГКС основывается на трёх основных параметрах – выраженность симптомов ХОБЛ, частота предшествующих обострений и уровень эозинофилов

периферической крови. Такой подход к ведению пациентов ХОБЛ позволяет назначить в каждом конкретном клиническом случае более индивидуализированную терапию.

С другой стороны, указанный подход не во всех клинических ситуациях даёт чёткие ориентиры в отношении необходимости терапии ГКС. Речь идёт о тех ситуациях, когда оценка частоты предшествующих обострений у пациента затруднена, из-за того, что пациенты ХОБЛ не всегда могут правильно оценить наличие и тяжесть обострения заболевания. Также спорные ситуации могут возникать при интерпретации клинических данных, когда количество эозинофилов крови укладывается в промежуточные значения (>100 клеток / мкл, но <300 клеток / мкл), но не находится на повышенном уровне или имеет транзиторный характер.

Возможным решением указанной проблемы может стать оценка предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови, то есть оценка вариабельности уровня эозинофилов крови, проведенная непосредственно перед назначением ГКС. Кроме того, при принятии клинического решения может быть использована оценка не только уровня эозинофилов периферической крови, но и оценка уровня их активности. Наиболее доступным на сегодняшний день методом оценки уровня активности эозинофилов является оценка уровня эозинофильного катионного белка (ЕСР). Характерной биологической способностью эозинофилов является их способность в случае развития эозинофильного воспаления инфильтрировать стенку бронхиального дерева, так, что существует взаимосвязь между количеством эозинофилов в стенке бронха с уровнем эозинофилов периферической крови. Это позволяет использовать как показатель количества эозинофилов крови, так и оценку их функциональной активности в качестве биомаркера эозинофильного воспаления у пациентов ХОБЛ [39, 40].

Таким образом, определение не только уровня эозинофилов крови, но и оценка вариабельности уровня эозинофилов, а также оценка их активности представляет собой возможный подход к ведению пациентов ХОБЛ, который позволит назначать более индивидуализированную терапию в каждом конкретном клиническом случае.

Степень разработанности темы

В настоящее время продемонстрирована стабильность уровня эозинофилов периферической крови у большинства пациентов ХОБЛ в течение года [41]. С другой стороны продемонстрировано, что у значительной части пациентов при наблюдениях более года регистрируется непостоянный уровень эозинофилов, а частота нежелательных явлений, связанных с назначением ИГКС зависит от вариабельности эозинофилов [42]. Пациентам ХОБЛ требуется регулярное наблюдение за уровнем эозинофилами в крови, однако желаемая частота

повторных тестирований в настоящее время не определена. Вероятно, что при назначении терапии ГКС необходимо, чтобы было доступно как минимум два исследования за последний месяц [43]. В настоящее время признаётся необходимость дальнейших исследований variability уровня эозинофилов крови у пациентов ХОБЛ для того, чтобы понять как оценка этого показателя может влиять на принятие решений в клинической практике [44].

На сегодняшний день продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность ESR крови в качестве биомаркера обострения ХОБЛ [45]. Продемонстрирована отрицательная корреляция между уровнем ESR мокроты и степенью ограничения воздушного потока при сочетании бронхиальной астмы и ХОБЛ [46]. Имеется небольшое количество данных о связи между уровнем ESR и особенностями течения ХОБЛ [47]. На сегодняшний день нет четких критериев, позволяющих использовать изменения показателей активности эозинофилов, в том числе основанных на уровне ESR крови, при назначении терапии ГКС у пациентов ХОБЛ [48].

Учитывая высокую социальную значимость ХОБЛ, высокие показатели заболеваемости и смертности от этой патологии, очевидную связь обострений с прогрессированием ХОБЛ и смертностью [37] актуальным является дальнейшее изучение роли повышения уровня и активности эозинофилов крови в характере течения и степени прогрессирования ХОБЛ [49].

Цель исследования

Изучить роль повышения уровня и активности эозинофилов крови в формировании клинико-функциональных особенностей течения ХОБЛ.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности течения ХОБЛ в зависимости от характера изменения уровня эозинофилов крови.
2. Установить возможность использования оценки variability уровня эозинофилов крови у пациентов ХОБЛ в период ремиссии заболевания в качестве предиктора его тяжёлого течения и эффективности терапии глюкокортикостероидами.
3. Выявить характер изменений уровня ESR крови у пациентов ХОБЛ в стабильный период и при обострении заболевания с учетом его тяжести, частоты обострений, наличия противовоспалительной терапии.

4. Охарактеризовать значение уровней эозинофилов и ECR, как предикторов частоты и тяжести обострений, риска развития пневмоний и прогноза течения ХОБЛ, их влияние на формирование клинико-функциональных особенностей течения заболевания.
5. Изучить прогностическое значение уровней эозинофилов и ECR в определении частоты и тяжести обострений, риска развития пневмонии и формировании клинико-функциональных особенностей течения заболевания.

Научная новизна

Впервые в результате научно-исследовательской работы, сочетающей данные клинико-функционального, инструментального и лабораторного обследований, проанализирована возможность оценки риска развития обострений ХОБЛ, а также эффективности терапии ГКС на основании оценки уровня эозинофилов крови в сочетании с оценкой их вариабельности и активности.

Новыми являются данные о том, что оценка предшествующей динамики (вариабельности) уровня эозинофилов крови может быть использована в качестве предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении.

Впервые продемонстрировано, что высокий уровень ECR у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков. Новыми являются данные об наличии обратной связи между уровнем ECR крови и ОФВ1.

Приоритетными являются данные о том, что уровень ECR крови может быть использован в качестве предиктора риска обострений, риска развития пневмоний, а также предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении.

Получены новые данные, демонстрирующие, что наиболее значимыми критериями, способным, предсказывать положительный терапевтический ответ при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении, являются частота предшествующих обострений и наличие транзиторного или постоянного повышения уровня эозинофилов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования и установленные в ходе него научные данные о наличии клинических особенностей у пациентов ХОБЛ с эозинофильным характером воспаления позволяют рассматривать пациентов с повышенным уровнем ЕСР как пациентов с более тяжелым течением заболевания – у них выявлена большая частота обострений, более выраженные симптомы (большее количество баллов по шкале mMRC), более высокий индекс BODE.

Предложенный подход, основанный на оценке предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови (оценке вариабельности уровня эозинофилов), проведенный непосредственно перед назначением ГКС, а также оценке не только уровня эозинофилов периферической крови, но и их функциональной активности с помощью определения уровня ЕСР крови может иметь практическое значение при определении тактики ведения пациентов ХОБЛ и решения вопроса о необходимости назначения ИГКС в составе постоянной терапии, а также СГКС при обострении ХОБЛ.

Указанный подход закладывает фундамент для дальнейшего изучения активности эозинофилов на основании различных биомаркеров, как одного из способов определения прогноза течения ХОБЛ и тактики персонализированной терапии у пациентов с данной бронхолегочной патологией.

Методология и методы исследования

Проспективное неинтервенционное когортное исследование было проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы и Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Лечебно-реабилитационного центра Минэкономразвития России (г. Москва). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Пациенты приглашались в клинику минимум два раза в течение года.

Визит 1 – визит включения. У пациентов страдающих ХОБЛ в период обострения заболевания. Проводилась оценка жалоб, анамнеза, объективного статуса, функциональное обследование, взятие лабораторных анализов, рентгенография грудной клетки, назначение терапии адекватной степени тяжести обострения. Функциональное обследование включало спирометрию и тест 6-минутной ходьбы (6-МШТ). Лабораторное обследование включало

развёрнутый клинический анализ крови, определение уровня ECP и общего IgE крови. Оценка результатов общего анализа крови была дополнена ретроспективной оценкой стабильности повышения уровня эозинофилов крови за предыдущие годы. На основании этой оценки было сформировано три группы пациентов.

1. Пациенты без повышения уровня эозинофилов – если в $\geq 75\%$ случаев уровень эозинофилов крови был ≤ 100 клеток/мл.
2. Пациенты со стабильным повышением уровня эозинофилов – если в $\geq 75\%$ случаев уровень эозинофилов крови был ≥ 300 клеток/мл.
3. Пациенты с транзиторным повышением эозинофилов – если в $\geq 75\%$ анализов крови уровень эозинофилов крови был ≥ 100 , но ≤ 300 клеток/мл.

На основании оценки уровня ECP пациенты были разделены на две группы.

1. Пациенты с повышением ECP – если ECP ≥ 24 нг/мл.
2. Пациенты без повышения ECP – если ECP < 24 нг/мл.

Из числа включённых в исследование пациентов случайным образом было отобрано 64 человека. Пациентам, включённым в эту группу, было проведено дополнительное обследование, включающее МСКТ грудной клетки в режиме высокого разрешения с оценкой степени эмфиземы легких, денситометрией легочной ткани, общая бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL CO).

Визит 2 – телефонный визит. В течение 12 месяцев после визита включения минимум три раза (визиты 2.1, 2.2, 2.3) с интервалами 90 ± 7 дней у пациентов по телефону уточнялось наличие / отсутствие симптомов обострения ХОБЛ в последнее время. Если пациент сообщал о наличии у него симптомов обострения ХОБЛ, то он приглашался в клинику для проведения третьего визита.

Визит 3 – проводился в случае развития обострения ХОБЛ или пневмонии в период между визитом включения и визитом завершения. Во время визита проводилось объективное обследование, оценка развёрнутого клинический анализ крови, назначалась терапия обострения в соответствии существующими рекомендациями.

Визит 4 – визит завершения. Проводился через 12 месяцев после визита включения в стабильный период течения заболевания. Проводилось объективное общеклиническое, лабораторное и функциональное обследование. Функциональное обследование включало спирометрию и тест 6-минутной ходьбы. Лабораторное обследование включало выполнение и оценку развёрнутого клинического анализа крови, исследование уровня ECP крови.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась при помощи пакета программ «STASTICA for Windows 10.0». Для оценки различий средних двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни, трёх и более групп – критерий

Краскела-Уоллиса. При сравнении частот качественных признаков использовалось значение хи квадрат (χ^2). Для анализа зависимостей проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень эозинофилов крови у пациентов ХОБЛ не может быть использован в качестве изолированного маркера риска обострений.
2. Оценка вариабельности уровня эозинофилов крови может быть использована в качестве маркера клиничко-функциональных особенностей течения эозинофильного фенотипа ХОБЛ и предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в составе постоянной терапии и СГКС при обострении.
3. Уровень ЕСР крови может быть использован в качестве предиктора характера течения ХОБЛ, риска обострений, риска развития пневмоний, а также предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в составе постоянной терапии и СГКС при обострении ХОБЛ.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности данных, полученных в ходе проведенного исследования, подтверждается разработанным протоколом клинического исследования, достаточным объемом данных клинического, функционального, лабораторного и рентгенологического обследования пациентов с использованием современной аппаратуры и соблюдением стандартных методик, соответствующим существующим рекомендациям.

Материалы, исследования доложены и обсуждены на XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019 г.), XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2019 г.). Тезисы представлены для публикации на Международном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) 2021 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: из них работ, отражающих основные результаты диссертации в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России - 1, в изданиях международной базы Scopus - 2; а также обзорная статья в издании международной базы Scopus - 1; материалы конференций - 2.

Личное участие автора

Автор принимал активное участие в разработке идеи протокола исследования. Участвовал в обследовании пациентов: проводил спирометрию с бронхолитической пробой, осуществлял расшифровку и интерпретацию данных, полученных при проведении бодиплетизмографии, исследовании диффузионной способности легких, данных, полученных при проведении МСКТ ОГК. Автор принимал участие в сборе и дальнейшей статистической обработке полученных данных. Автор активно принимал участие в обсуждении и публикации результатов проведенного исследования. Таким образом, автор принимал участие на всех этапах научно-исследовательской работы: проектирование работы, проведение исследования, обсуждение и публикация полученных результатов.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты используются в работе ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ФБУЗ «ЦРЦ Минэкономразвития России», Больницы Центросоюза Российской Федерации (г. Москва). Научные данные, полученные при выполнении исследования, используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), клинических групп и методов исследования (вторая глава), результатов клиничко-функциональных и лабораторных исследований (третья глава), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 24 таблицами. Библиографический указатель содержит 271 источников литературы, из которых 36 на русском языке, 235 на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространённость и социально-экономический ущерб от ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), наряду с ишемической болезнью сердца, инсультом и инфекциями нижних дыхательных путей, является одной из ведущих причин летальности в мире [50-52]. Согласно данным, размещённым на веб-сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году от ХОБЛ умерло более 3 миллионов человек, что соответствует 5% всех случаев смерти в мире [53]. ХОБЛ является одной из основных причин нетрудоспособности и причиной значительных экономических затрат [52, 54]. Согласно данным, приведённым в Белой книге Европейского респираторного общества общие расходы (как прямые, так и непрямые), связанные с ХОБЛ, в 2011 году в странах Европейского сообщества были выше по сравнению с расходами, связанными с бронхиальной астмой, пневмонией, раком лёгких, что связано с широкой распространённостью ХОБЛ [55]. Согласно данным ВОЗ не менее 65 миллионов человек в мире страдают ХОБЛ [53]. Отмечается, что большая часть имеющейся информации о распространённости ХОБЛ, заболеваемости и смертности получено в странах с высоким уровнем дохода. Но даже в этих странах точные эпидемиологические данные по ХОБЛ трудно и дорого собирать [56].

На сегодняшний день имеются данные крупного эпидемиологического исследования по изучению распространённости хронических респираторных заболеваний в России, проведенного в 2010–2011 годах, в которое было включено 7 164 человека в двенадцати регионах страны. Экстраполирование полученных данных на общую популяцию позволило утверждать, что 15,3% населения России имеют ХОБЛ [11].

В ближайшее десятилетие ожидается рост летальности от ХОБЛ, что связано со старением населения, распространённостью табакокурения, загрязнением окружающей среды [53]. Очевидно, что усилия здравоохранения должны быть направлены на профилактику и раннее выявление этого заболевания.

1.2. Определение и основные этапы патогенеза ХОБЛ

Согласно определению Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни лёгких (GOLD), ХОБЛ – это распространённое заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, вследствие патологии дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызванное значительным воздействием вредоносных частиц или газов и находящееся под

влиянием внутренних факторов организма, в том числе нарушения развития легких. Значимые сопутствующие заболевания могут оказывать влияние на течение заболевания и смертность от ХОБЛ [37].

Отличительной особенностью ХОБЛ является необратимое ограничение скорости воздушного потока. Объём форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и его отношение к форсированной жизненной ёмкости (ОФВ1/ФЖЕЛ) являются стандартными спирометрическими критериями, которые используются для проверки наличия ограничения воздушного потока и классификации ХОБЛ по степени тяжести. Снижение максимального потока выдоха, может быть, как следствием увеличения сопротивления проводящих дыхательных путей, так и следствием увеличения растяжимости лёгких, что является результатом снижения эластических свойств лёгких в процессе их эмфизематозного разрушения [14].

Хроническое вдыхание токсических частиц и газов является этиологическим фактором, обуславливающим развитие ХОБЛ. В результате хронического воздействия указанных этиологических факторов развивается хроническое воспаление, которое усиливается при обострении и тесно связано с системными проявлениями заболевания [38]. Хроническое воспаление связано с ремоделированием лёгочной ткани, что определяет окончательный фенотип ХОБЛ. Присутствие его в эпителиальном слое крупных бронхов и связанных с ним слизистых желез приводит к структурным и функциональным изменениям ассоциируемых с хроническим бронхитом. При наличии его в мелких бронхах и бронхиолах происходит окклюзия просвета слизистым воспалительным экссудатом, утолщение стенок и сужение просвета этих дыхательных путей. Распространение же воспалительного процесса на дыхательные бронхиолы, альвеолярные протоки и мешочки приводит к эмфизематозной деструкции [1, 2].

Развитие обструктивного бронхолита и эмфиземы лёгких может происходить с различной скоростью, что даёт основание выделять различные клинические фенотипы. Классическим является выделение бронхитического и эмфизематозного фенотипа ХОБЛ [3]. В настоящее время признано существование и других клинических фенотипов – фенотип с частыми обострениями, с быстрым снижением лёгочной функции, с преобладанием верхнедолевой эмфиземы, сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ, фенотип пациентов, имеющих значительный коморбидный фон и др. [59-62].

1.3. Хроническое воспаление – ключевое звено патогенеза ХОБЛ

Хронический воспалительный процесс, развивающийся в лёгочной ткани под воздействием табачного дыма, реализуется через различные популяции макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и других клеток. В настоящее время хорошо описаны основные клетки и медиаторы, принимающие участие в развитии воспалительной реакции. В то же время до сих пор не ясно, как различные особенности воспаления при ХОБЛ, в том числе относящиеся к клеткам и медиаторам, соотносятся с различными клиническими исходами, прогрессированием заболевания, ответом на различную терапию. В одном многолетнем исследовании популяции пациентов с ХОБЛ было показано, что только около 50% пациентов с диагнозом ХОБЛ имеют ускоренное снижение ОФВ₁, в то время как у остальных происходит нормальное возрастное снижение лёгочной функции [63]. По мнению *P.J. Barnes* (2016 г.) [38], возможно, это означает, что только у половины пациентов с ХОБЛ имеет место постоянное хроническое воспаление. Вероятно, необходимы дополнительные исследования для понимания различных моделей воспаления у разных пациентов ХОБЛ и понимания их связи с различными клиническими исходами.

Формирование воспалительного ответа наблюдается как у пациентов ХОБЛ, так и у курильщиков, не имеющих ограничения воздушного потока. У пациентов ХОБЛ это воспаление является усиленным, особенно во время обострения, и сохраняется даже тогда, когда курение прекращается. Существующие молекулярные механизмы сохранения и поддержания усиленной воспалительной реакции могут определять то, какие курильщики подвержены развитию обструкции дыхательных путей, а какие нет. Предполагается, что, по крайней мере, частично молекулярная основа усиленного воспаления определена генетическими. Наиболее изученным генетическим фактором риска ХОБЛ является дефицит альфа-1-антитрипсина, приводящий к избыточной активности сериновых протеаз и в итоге – разрушению лёгочной паренхимы [64]. В других исследованиях показано значение полиморфизма генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [65]. На экспрессию генов могут влиять и эпигенетические механизмы (метилование ДНК, ацетилирование, фосфорилирование гистонов и др.). Ферменты, которые регулируют эти эпигенетические изменения, могут активироваться курением, различными экологическими факторами [66, 67]. Возможно также, что персистирующий характер воспаления при ХОБЛ связан с развитием аутоиммунных реакций [68, 69]. *A. Agusti u соавт.* (2003 г.) была выдвинута гипотеза о том, что ХОБЛ имеет аутоиммунный компонент [70]. *M. Karayama c соавт.* (2010 г.) были описаны антитела к эндотелиальным клеткам у пациентов ХОБЛ [71]. Кроме того, бактериальная колонизация

дыхательных путей у части пациентов может вносить вклад в поддержание хронического воспаления [72, 73]. В случае присоединения вирусной инфекции или изменения бактериального штамма развиваются обострения [74, 75].

Хронический воспалительный процесс у пациентов ХОБЛ включает в себя как реакции врожденного, так и адаптивного иммунитета. Хроническое воздействие сигаретного дыма вызывает активацию врожденного иммунного ответа, характеризующуюся повышенным числом макрофагов и нейтрофилов. В результате первоначального устойчивого врожденного иммунного ответа, последующей миграции дендритных клеток из эпителия в лимфатические узлы, представления дендритными клетками антигенов Т-клеткам в лимфатических узлах происходит активация адаптивного иммунитета с последующей клональной экспансией лимфоцитами лёгочной ткани [56]. При ХОБЛ выявляются скопления парабронхиальной лимфоидной ткани. При тяжёлой и крайне тяжёлой ХОБЛ происходит резкое увеличение этих скоплений, что является гистологическим маркером участия адаптивного иммунного ответа [76].

R. Finkelstein с соавт. (1995 г.) было показано повышение уровня Т-лимфоцитов у пациентов с ХОБЛ и выявлена корреляция между количеством Т-лимфоцитов и выраженностью эмфиземы [77]. Позднее в работах других авторов было показано повышение как CD4⁺ (Т-хелперов), так и CD8⁺ (супрессоров / цитотоксических) Т-клеток при ХОБЛ, с преобладанием клеток CD8⁺ [78, 79]. Было установлено, что CD4⁺ лимфоциты экспрессируют определенные хемокиновые рецепторы (CCR5 и CXCR3) – рецепторы первого типа, маркеры Т-хелперов первого типа (Th1), но не CCR3 или CCR4, которые являются маркерами Т-хелперов второго типа (Th2). Для Th1 лимфоцитов характерна секреция интерферона (INF)- γ и хемокина CXCL10. Воздействие CXCL10 и INF- γ на макрофаги вызывает секрецию металлопротеиназы и развитие эмфиземы [80]. Дальнейший анализ Т-клеток позволил определить ещё один тип Т-хелперов – Th17, продуцирующих интерлейкин (IL)-17A, ответственный за привлечение нейтрофилов. Кроме того, была показана гетерогенность популяции CD8⁺ клеток – выделены эффекторные клетки первого (Tc1) и второго типа (Tc2) [81]. Необходимо отметить, что при бронхиальной астме, в отличие от ХОБЛ, имеет место повышение количества CD4⁺ клеток (а не CD8⁺), причём преимущественно Th2 (а не Th1). Для Th2 характерна продукция IL-4, IL-5 и IL-13 [82].

1.4. Основные медиаторы, участвующие в развитии воспаления при ХОБЛ

Хроническое воздействие сигаретного дыма вызывает повышенное образование активных форм кислорода, превышающее возможности антиоксидантных защитных механизмов –

развитие оксидативного стресса [5, 83-85]. Нарушение окислительно-антиоксидантного баланса сопряжено с дисбалансом активности ферментов в системе протеаз-антипротеаз [6, 7, 86]. Возникающие в результате оксидативного стресса повреждение липидов, протеидов и ДНК вызывает экспрессию различных провоспалительных медиаторов [38]. В настоящее время описано более 50 цитокинов [87], принимающих участие в управлении хроническим воспалительным процессом при ХОБЛ. Для многих цитокинов их сложная роль в патофизиологии ХОБЛ продолжает уточняться. Одни цитокины усиливают или направляют воспалительный процесс, другие оказывают противовоспалительное действие. При ХОБЛ возникает дисбаланс между выработкой провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [8, 88].

Ключевыми провоспалительными цитокинами являются IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF)- α [9, 10, 87]. Они активируют макрофаги, стимулируют повышенную секрецию металлопротеиназ. Показана связь повышения уровней IL-1 β и IL-6 с развитием системных эффектов и обострением сопутствующих заболеваний. IL-6 стимулирует образование С-реактивного белка (СРБ) [89]. Повышение уровня TNF- α связано с развитием эмфиземы [90].

Цитокины, основной функцией которых является привлечение воспалительных клеток, называются хемокинами. В зависимости от особенностей молекулярной структуры выделяют семейства CC и CXC хемокинов. CC хемокины являются лигандами (CCL) для CC хемокиновых рецепторов (CCR), а CXC хемокины являются лигандами (CXCL) для CXC рецепторов (CXCR). Например, CCL2, вырабатываемый альвеолярными макрофагами, является хемоаттрактантом для моноцитов, поскольку активирует CCR2 на мембране моноцитов. Следует учитывать, что один и тот же рецептор может активироваться несколькими лигандами [88, 91]. CCL5 вырабатывается клетками бронхиального эпителия, способствует привлечению Th1 и Tc1. Кроме того, он является хемоаттрактантом, привлекающим эозинофилы в дыхательные пути [38]. Хемокины, которые являются мощными хемоаттрактами для эозинофилов, называются эотаксинами. К эотаксинам относят CCL11 (эотаксин-1), CCL24 (эотаксин-1) и CCL (эотаксин-3) [92].

Цитокины, получившие название факторов роста, способствуют сохранению и дифференцировке воспалительных клеток, либо приводят к пролиферации и/или активации структурных клеток, способствуя ремоделированию дыхательных путей [88]. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) стимулирует рост и дифференцировку нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов [93]. Трансформирующий ростовой фактор (TGF)- β вызывает пролиферацию фибробластов и клеток гладких мышц дыхательных путей, отложение внеклеточного матрикса и восстановление эпителия, подавляет активность клеток Th1, Th2 и Th17 [94].

Разрешение воспаления при ХОБЛ также происходит с участием многих медиаторов. Мощным противовоспалительным цитокином является IL-10, который ингибирует синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, многих хемокинов, металлопротеиназ. Показано снижение концентрации IL-10 при ХОБЛ [95]. Активными участниками разрешения воспаления являются резольвины, синтезируемые из ω -3 полиненасыщенных жирных кислот. Показана способность некоторых резольвинов уменьшать оксидативный стресс, воспаление, гибель клеток и способность уменьшать развитие эмфиземы при ХОБЛ [96].

Различными структурными и иммунными клетками вырабатывается различный набор медиаторов воспаления. Бронхиальный эпителий является главным источником липидных медиаторов – продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, содержащейся в фосфолипидах мембран клеток. К липидным медиаторам относятся простагландины (PG), лейкотриены (LT) и фактор, активирующий тромбоциты (PAF) [87, 97]. Показано, что при ХОБЛ происходит увеличение синтеза PGE₂, способствующего разрушению макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, а также нарушению восстановления легких из-за угнетения функции фибробластов, что способствует развитию эмфиземы. Кроме того, PGE₂ стимулирует выработку дендритными клетками цитокинов, способствующих Th2 направлению дифференцировки неактивных Т-хелперов [98, 99]. Как уже отмечалось, для Th2 характерна продукция IL-4, IL-5 и IL-13, с которыми связано повышение количества эозинофилов в лёгочной ткани [82]. LTB₄ является сильным хемоаттрактантом для нейтрофилов [100-102]. PAF индуцирует секрецию муцина, вызывают сужение бронхов, облегчает адгезию микроорганизмов в малых дыхательных путях и тем самым способствует колонизации дистальных отделов дыхательных путей при ХОБЛ [103-106].

Основными продуцентами протеаз, включая нейтрофильную эластазу, матриксные металлопротеиназы, миелопероксидазу, являются нейтрофилы. В меньшем количестве протеазы вырабатываются макрофагами и клетками бронхиального эпителия [87, 100]. Эозинофилы вырабатывают эозинофильную пероксидазу [107]. В здоровом легком протеазы регулируют процессы регенерации и восстановления. Они обладают способностью с одной стороны инактивировать аллогенные протеины, с другой стороны, активировать ряд эндогенных антимикробных пептидов. Активность протеаз ограничена системой антипротеаз. Некоторые антипротеазы обладают протективной функцией, поскольку инактивируют активность ряда патогенов [107-110]. Как уже отмечалось, нарушение окислительно-антиоксидантного баланса при ХОБЛ сопряжено с дисбалансом активности ферментов в системе протеаз-антипротеаз [86].

Одним из результатов развития оксидативного стресса является образование оксида азота (NO). В настоящее время показано, что уровень NO может быть повышен в лёгких при

ХОБЛ [38, 87]. Повышенная продукция NO в дыхательных путях приводит к увеличению пролиферации Th2 лимфоцитов, что может вносить определённый вклад в привлечение эозинофилов [111].

Клетками бронхиального эпителия также вырабатывается IFN. Принято выделять IFN первого типа и второго типа. IFN первого типа обладает мощным противовирусным действием, поскольку ингибирует репликацию вируса. IFN второго типа играет основную роль в активации макрофагов как при врожденных, так и при адаптивных иммунных реакциях. IFN- α , продуцируемый лейкоцитами, и IFN- β , продуцируемый эпителиальными клетками и фибробластами, относятся к INF первого типа. К IFN второго типа относится IFN- γ , продуцируемый лимфоцитами. Кроме того, Выделен IFN третьего типа (IFN- λ), проявляющий в противовирусной защите биологические эффекты сходные с IFN первого типа [112, 113]. Показано снижение способности фибробластов легких и клеток бронхиального эпителия клеток продуцировать INF первого типа при воздействии сигаретного дыма [114].

Наиболее активными продуцентами цитокинов являются T-лимфоциты, причём наиболее активны в этом отношении T-хелперы. Цитокины, вырабатываемые Th1 клеткам способны вызывать провоспалительные реакции, ответственные за уничтожение внутриклеточных патогенов. Чрезмерные провоспалительные реакции могут привести к неконтролируемому повреждению тканей, но существующий механизм противодействия, опосредованный через Th2 клетки, противодействует избыточному Th1-опосредованному бактерицидному действию. Предполагается, что наиболее эффективным ответом иммунной системы является тот ответ, который оптимально сбалансирован между Th1 и Th2 направлениями [115].

Как уже отмечалось, для Th1 характерна секреция INF- γ и хемокина CXCL10. Воздействие CXCL10 и INF- γ на макрофаги вызывает секрецию металлопротеиназы, способной повышать уровень LTB4. CXCL1, CXCL5 и CXCL8, продуцируемые макрофагами и LTB4, способствуют миграции нейтрофилов в дыхательные пути. Активация Th1 клеток происходит одновременно с Th17 лимфоцитами, продуцирующими IL-17A, который также способствует привлечению нейтрофилов в дыхательные пути [38].

К цитокинам Th2-типа относятся IL-4, 5 и 13. Они способны активировать иммуноглобулин (Ig) E и привлекать эозинофилы при атопии. В то же время, совместно с IL-10 Th2-ответы способны противодействовать избыточному Th1-опосредованному бактерицидному действию [109]. Кроме того, что на сегодняшний день доказана способность ряда хемокинов (CCL5, CCL11, CCL24, CCL26) и метаболитов арахидоновой кислоты (LTB4, LTC4, LTCD4, LTE4, PGD2) способствовать инфильтрации эозинофилами лёгочной ткани без активации IgE [92, 107, 116].

Характерной особенностью ХОБЛ является активация преимущественно Th1 направления дифференцировки лимфоцитов (одновременно с Th17), вызывающая привлечение нейтрофилов в дыхательные пути. Всё же в ряде ситуаций возможна активация Th2 направления дифференцировки, приводящая к инфильтрации эозинофилами лёгочной ткани [32, 76].

1.5. Основные клетки, участвующие в развитии воспаления при ХОБЛ

Различные структурные и иммунные клетки принимают участие в развитии хронического воспаления при ХОБЛ. Клетки эпителия бронхов являются одним из первых мест контакта с микроорганизмами, газами и аллергенами, поступающими из окружающей среды. Принято выделять три типа клеток бронхиального эпителия – базальные, реснитчатые и секреторные клетки [87]. Выполняемая этими клетками барьерная функция складывается из физических и иммунных факторов [117]. *M. Vareille с соавт.* (2011 г.) [118] было выделено три основных компонента из которых формируется эта система. Во-первых, реснитчатые и слизистые клетки обеспечивают образование барьера из слизи, который поглощает большое количество вдыхаемых частиц [119-121]. Во-вторых, клетки бронхиального эпителия способны распознавать комплексы молекул, которые характерны только для бактерий – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), через экспрессию рецепторов распознавания паттерна (PRR), к которым относятся Toll-подобные рецепторы (TLR). В настоящее время описано 13 типов TLR (от TLR1 до TLR13). Они играют важную роль в инициации иммунных реакций в респираторном эпителии, индукции провоспалительных цитокинов. TLR могут быть внутриклеточные и внеклеточные. Внутриклеточные TLR располагаются в цитоплазматических эндосомах бронхиального эпителия – они распознают нуклеиновые кислоты вирусов, что приводит к индукции INF первого типа. Внеклеточные TLR активируются бактериальными продуктами, но могут также участвовать и в распознавании вирусов [122-124]. Кроме того, выделяют секретлируемые PRR к которым относится СРБ [125-127]. В-третьих, клетки бронхиального эпителия вырабатывают различные биологически активные молекулы – медиаторы воспаления, которые принимают участие в формировании иммунного ответа. Вдыхаемые токсические агенты вызывают повреждение клеток бронхиального эпителия, приводящее к высвобождению эндогенных молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMP). Воздействие DAMP на PRR (аналогично воздействию PAMP) вызывает неспецифическую воспалительную реакцию. Выход ранних цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-1, CXCL8 и др.) из клеток бронхиального эпителия вызывает привлечение клеток воспаления. Повышенная активность протеолитических ферментов, вышедших из

повреждённых клеток бронхиального эпителия, вызывает повреждение компонентов внеклеточного матрикса, способствует разрыву альвеолярных стенок, в итоге – развитию эмфиземы [117, 128].

Макрофаги – клетки системы врождённого иммунитета, способные поглощать различные посторонние вещества при помощи фагоцитоза. Им принадлежит ключевая роль в развитии хронического воспаления. Количество макрофагов увеличивается в дыхательных путях, лёгочной паренхиме у пациентов ХОБЛ, особенно при обострении. Существует корреляция между количеством макрофагов в паренхиме лёгкого и тяжестью эмфиземы [11, 38]. Выделяют M1 и M2 фенотипы макрофагов. M1 макрофаги являются провоспалительными, M2 макрофаги являются более противовоспалительными, высвобождают IL-10 [129]. M1 макрофаги, преобладающие у пациентов ХОБЛ, демонстрируют сниженную способность фагоцитарного поглощения бактерий, что может быть фактором, определяющим колонизацию нижних дыхательных путей бактериями, а также сниженную фагоцитарную активность в отношении апоптотических клеток бронхиального эпителия, что может вносить определённый вклад в неспособность разрешения воспаления при ХОБЛ [130-132]. Макрофаги, активированные сигаретным дымом, вырабатывают провоспалительные медиаторы (TNF- α , CXCL1, CCL2, LT B4 и др.), активируют оксидативный стресс, секретируют металлопротеиназы. Кроме того, они выделяют CXCL9, CXCL10 и CXCL11, являющиеся хемотаксическими факторами для CD8⁺ и CD4⁺ Th1 клеток [80, 133, 134].

Дендритные клетки являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками, играющими ключевую роль в инициации и модуляции иммунного ответа на различные внешние воздействия, связывают врожденный и адаптивный иммунитет [135]. Дыхательные пути имеют богатую сеть из этих клеток, локализованных вблизи поверхности, так что они идеально расположены, чтобы сигнализировать о поступлении вдыхаемых инородных веществ [136]. Сигарный дым способствует накоплению дендритных клеток в дыхательных путях и повышению их функциональной активности, что коррелирует с тяжестью заболевания [137]. Существует две субпопуляции – миелоидные и плазмцитойдные дендритных клеток. Миелоидные клетки представлены интерстициальным типом дендритных клеток и дендритными клетками типа клеток Лангерганса. При ХОБЛ происходит накопление дендритных клеток типа клеток Лангерганса [138-140]. Дендритные клетки поглощают и обрабатывают различные антигены, анализируя свою среду обитания в отношении посторонних веществ. Затем они мигрируют в лимфатические узлы, где иницируют адаптивный иммунный ответ, представляя антиген Т-клеткам. Презентация антигена Т-клеткам происходит только в присутствии молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС), который экспрессируется на зрелых дендритных клетках [38, 141, 142]. Дендритные клетки

способны диктовать Т-клеткам необходимый тип ответа на воздействие определенного антигена, в зависимости от среды, в которой они были активированы. Продуцируемые ими цитокины (IL-12, IL-18, IFN- α) смещают дифференцировку CD4+ клеток в Th1 направлении. В то же время, если происходит селективная экспрессия специфических протеинов (Jagged лиганды Notch рецепторов) происходит стимуляция Th2 направления дифференцировки [135, 143].

Нейтрофилы являются клетками первой линией защиты от микробной инвазии, важной составной частью системы врожденного иммунного ответа. Они быстро привлекаются в места заражения и их основная роль состоит в том, чтобы фагоцитировать проникающие из внешней среды микроорганизмы и уничтожать их путем воздействия предварительно сформированных протеаз [144]. Нейтрофильный характер воспаления является характерной чертой ХОБЛ – увеличенное количество активированных нейтрофилов обнаруживается в мокроте при ХОБЛ, что коррелирует с тяжестью заболевания. Увеличение количества нейтрофилов наблюдается при обострении ХОБЛ, что отражается в повышенной “гнойности” мокроты. В стенке дыхательных путей и паренхиме легких наблюдается небольшое количество нейтрофилов, что отражает их быстрый транзит через эти ткани. Привлечённые в дыхательные пути у пациентов с ХОБЛ, они находятся в активированном состоянии, поскольку содержат повышенные концентрации гранулированных белков, секретируют протеазы, которые разрушают альвеолы и способствуют развитию эмфиземы [145]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ нейтрофилы демонстрируют аномалии хемотаксического ответа, что проявляется в повышенной скорости, но сниженной точности миграции, приводящей к задержке бактериального очищения легких, что в итоге способствует бактериальной колонизации дыхательных путей [12, 146].

1.6. Роль эозинофилов в формировании воспалительного ответа при ХОБЛ

Эозинофилы являются плеiotропными многофункциональными лейкоцитами, которые участвуют в инициации и распространении разнообразных воспалительных реакций, а также модуляции врожденного и адаптивного иммунитета [92].

Они продуцируются в костном мозге из мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Основными цитокинами, которые принимают участие в привлечении эозинофилов из костного мозга в периферическую кровь, а затем и в бронхолегочную систему являются IL-4, IL-5 и IL-13, продуцируемые Th2 лимфоцитами, причём IL-5 для эозинофилов является наиболее сильным хемоаттрактом [147, 148]. В то же время привлечение эозинофилов может происходить независимо от IL-5. Характерной особенностью ХОБЛ (в отличие от бронхиальной астмы) является то, что повышение количества эозинофилов в дыхательных

путях не обязательно связано с Th2 типом воспаления и повышенной выработкой IL-5, поскольку эотаксины, GM-CSF, CCL5, метаболиты арахидоновой кислоты тоже принимают участие в развитии инфильтрации эозинофилами лёгочной ткани [118].

Эозинофилы содержат гранулы, содержащие главный основной (щелочной) протеин (МВР), эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильную пероксидазу (ЕРО) и эозинофильный нейротоксин (EDN). Гранулы состоят из кристаллоидного ядра, содержащего МВР, и матрицы из ЕСР, EDN и ЕРО [107, 149]. При обострении ХОБЛ эозинофилы не всегда дегранулированы (в отличие от бронхиальной астмы), но могут выделять субстанции, которые совместно с гистамином, вырабатываемым тучными клетками, способны вызывать бронхоспазм и повреждение тканей [149, 150].

МВР экспрессируется в виде двух разных гомологов МВР-1 и МВР-2. При этом МВР-1 синтезируется во время раннего развития эозинофилов до созревания, а МВР2 экспрессируется только зрелыми эозинофилами и может быть более специфичным маркером повышенной эозинофилии [145, 146]. МВР обладает гельминтотоксической активностью и цитотоксическими свойствами – является основным протеином, с которым связывают повреждение тканей при инфильтрации эозинофилов [153-155].

ЕСР также обладает цитотоксической и гельминтотоксической активностью. Идентифицировано его две изоформы – ЕСР-1 и ЕСР-2 [108]. Было показано, что ЕСР обладает противовирусной активностью, воздействует на ионоселективные поры в мембранах клеток-мишеней, облегчая проникновение других цитотоксических молекул, вызывает подавление пролиферации Т-клеток и синтеза иммуноглобулинов В-клетками, стимулирует дегрануляцию тучных клеток, выработку слизи эпителием бронхов, продукцию гликозаминогликанов фибробластами [156].

ЕРО обладает пероксидазной активностью, катализирует окисление NO (с образованием диоксида азота) и других соединений, вызывая окислительный стресс и последующую гибель клеток в результате апоптоза и некроза [157-159].

EDN обладает противовирусной активностью, индуцирует миграцию и созревание дендритных клеток. Кроме того, EDN являясь эндогенным лигандом TLR2, усиливает иммунные ответы, связанные с Th2 клетками [160].

Эозинофилы способны синтезировать различные цитокины (IL -2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18), хемокины и липидные медиаторы [107]. Прежде всего, они вырабатывают ряд цитокинов способных стимулировать пролиферацию Т-клеток в Th1 или Th2 направлении дифференцировки [161]. Они способны обрабатывать и представлять антигены (микробные, вирусные, грибковые, паразитические) и аллергены CD4⁺ клеткам [162-164], регулировать функции тучных клеток. Между тучными клетками и эозинофилами существует перекрестная

связь, которая характеризуется тем, что тучные клетки тоже способны активировать эозинофилы [107].

Хотя у большинства пациентов ХОБЛ преобладает нейтрофильный характер воспаления, а эозинофилы являются преобладающими лейкоцитами у пациентов с бронхиальной астмой, всё же у некоторой части пациентов ХОБЛ наблюдается увеличение количества эозинофилов в бронхах, особенно во время обострения [38, 165, 166]. Механизмы развития эозинофилии при ХОБЛ изучены недостаточно, но существует несколько гипотез, позволяющих объяснить причины этого феномена.

В исследовании *J. Zhu с соавт.* (2001 г.) [167] было три группы пациентов с хроническим бронхитом, имевших бронхиальную эозинофилию, но без атопии и не имевших в анамнезе указаний на бронхиальную астму: здоровые некурящие; курящие с обострением хронического бронхита; те же курильщики, но без обострения хронического бронхита. Пациентам во всех трёх группах проводилась бронхоскопия с биопсией. Было показано, что во всех трёх группах существует экспрессия генов IL-4 и IL-5, причём количество клеток, экспрессирующих эти гены было сходно, как при стабильном течении, так и при обострении. В то же время у курящих пациентов во время обострений была выявлена продукция хемокина CCL5, с которым тоже связано привлечение эозинофилов в ткани. Возможно, что повышенная экспрессия CCL5 у пациентов с ХОБЛ связана с увеличением количества эозинофилов в бронхах, в том числе при обострениях.

Определённая роль в развитии эозинофилии при ХОБЛ отводится дендритным клеткам. С одной стороны, как уже отмечалось, они способны диктовать Т-клеткам необходимый тип ответа на воздействие определенного антигена, смещая дифференцировку наивных CD4⁺ клеток в Th1 или Th2 направлениях, в зависимости от продуцируемых ими цитокинов. С другой стороны, было показано, что привлечение эозинофилов в лёгочные лимфатические узлы необходимо для накопления там миелоидных дендритных клеток. При этом презентация антигена Т-клеткам не требуют экспрессии МНС на эозинофилах так, что эти эозинофилы играют вспомогательную роль клеток-свидетелей презентации антигена, подавляя Th1 и Th17 направление дифференцировки [137, 168].

В последнее время наблюдается значительный интерес к недавно описанным врожденным лимфоидным клеткам (ILCs) [15]. ILCs и Т-хелперы имеют общего предшественника. Описаны три типа ILCs. Врожденные лимфоидные клетки второго типа (ILC2s) могут быть важны как при бронхиальной астме, так и при ХОБЛ. Существует значительная пластичность ILCs и доказательства того, что ILC2s могут преобразоваться в ILCs 1-го типа, которые высвобождают IFN- γ после вирусной инфекции. ILC2s могут регулироваться эпителиальными медиаторами, такими как IL-33, высвобождаемыми в результате повреждения эпителиальных клеток.

Экспрессия IL-33 повышается в базальных эпителиальных клетках у пациентов ХОБЛ и связана с повышенной экспрессией IL-13, также ответственного за привлечение эозинофилов [169-171].

1.7. Клинические особенности эозинофильного типа воспаления при ХОБЛ

Несмотря на то, что у большинства пациентов ХОБЛ преобладает нейтрофильный характер воспаления, а эозинофильный характер воспаления является более характерным для бронхиальной астмы, всё же у некоторых пациентов ХОБЛ наблюдается увеличение количества эозинофилов, особенно при обострении. Отчасти это может быть связано с тем, что около 15% пациентов ХОБЛ имеют клинические признаки бронхиальной астмы [13, 14, 38].

По мнению *M. Miravittles* (2017 г.) [172], при проведении дифференциального диагноза между бронхиальной астмой, ХОБЛ и сочетанием астмы с ХОБЛ в клинической практике возникает необходимость учитывать пять основных положений. Во-первых, сочетание астмы и ХОБЛ может устанавливаться у некурящих пациентов с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией. В этом случае необходимо рассматривать диагноз бронхиальной астмы с фиксированной бронхообструкцией. Во-вторых, у курящих пациентов с бронхиальной астмой тоже может развиваться не полностью обратимая обструкция воздушного потока. Это самый частый вариант сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ. В-третьих, некоторые курящие пациенты, у которых выставлен диагноз ХОБЛ, имеют генетический Th2 фон, проявляющийся высоким уровнем эозинофилов в периферической крови. Часто эти случаи рассматриваются как сочетание астмы и ХОБЛ. При отсутствии указаний в анамнезе на бронхиальную астму в этих случаях необходимо рассматривать диагноз ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления. В-четвёртых, у пациентов с ХОБЛ и изменением ОФВ₁>200 мл и >12% в пробе с бронходилататором, имеющих частично обратимую обструкцию, но не имеющих указаний в анамнезе на бронхиальную астму, следует исключить сочетание астмы и ХОБЛ. В-пятых, у пациентов с ХОБЛ имеющих изменение ОФВ₁>400 мл в пробе с бронходилататором с большей вероятностью будут признаки астмы. Такие случаи могут рассматриваться как сочетание астмы и ХОБЛ [173]. Однако, даже после исключения пациентов с признаками астмы (бронхиальная гиперреактивность, обратимость в пробе с бета-2-агонистами, атопия, указания в анамнезе на выставленный диагноз бронхиальной астмы в детском возрасте) остаётся группа пациентов ХОБЛ и эозинофильным характером воспаления дыхательных путей [165, 166].

В последние годы предложены различные варианты выделения фенотипов ХОБЛ, например фенотип с частыми обострениями, фенотип сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ и др. [59-62]. Понятие “фенотип” включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Существует и

более узкое определение клинического фенотипа как отдельного признака заболевания (или сочетание нескольких признаков), который описывает различия между пациентами с одним и тем же заболеванием и имеет отношение к клинически значимым исходам [174]. Исходя из этих определений могут быть выделены фенотипы ХОБЛ, различающиеся по характеру воспаления в бронхолегочной системе и преобладанию соответствующих клеточных элементов. В настоящее время выделены нейтрофильный и эозинофильный типы воспалительной реакции и соответствующие клинические фенотипы ХОБЛ. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления является отдельным фенотипом заболевания с характерными клиническими особенностями [15, 16, 175].

Эозинофилы впервые были описаны Паулем Эрлихом в 1879 году [17, 176, 177]. Эозинофильный фенотип воспаления при заболеваниях органов дыхания впервые был описан в 19 веке при изучении цитологии мокроты и описании кристаллов Шарко-Лейдена и спиралей Куршмана [177]. В клинической практике впервые выделенный фенотип был использован в 1950-х годах *H. Morrow-Brown* у пациентов с бронхиальной астмой при назначении преднизолона на основании эозинофилии мокроты [178] и *D. Jack* при ХОБЛ в конце 1960-х при назначении беклометазона [179]. Использование цитологии мокроты было оптимизировано в 1990-х годах, когда для исследования характера воспаления в дыхательных путях стал использоваться метод получения индуцированной мокроты [180]. Впервые в исследовании *M. Saetta et al.* в 1994 г. было выявлено увеличение количества эозинофилов на 30% в мокроте и в слизистой оболочке бронхов, полученных при биопсии у пациентов с обострением ХОБЛ [181].

Несмотря на более чем вековой период после открытия эозинофилов многие их биологические особенности до конца не изучены. В частности, ограничена информация, описывающая врожденную вариабельность показателей эозинофилии периферической крови с течением времени, недостаточно данных о распространённости эозинофильного воспаления среди пациентов с ХОБЛ, данных о том стабилен ли фенотип пациентов с эозинофилией мокроты или крови большую часть времени. Интересны результаты ретроспективного анализа многоцентрового исследования ECLIPSE [182] – у значительной части пациентов ХОБЛ (37,4%) наблюдалось стабильное количество эозинофилов периферической крови $\geq 2\%$ в течение трёх лет. Аналогичные результаты были выявлены и у здоровых контрольной группы. Вероятно, это свидетельствует о том, что активность привлечения эозинофилов в периферическую кровь из костного мозга при ХОБЛ не изменяется [165]. В то же время, было установлено, что при ХОБЛ возрастает привлечение эозинофилов в лёгкие из периферической крови – показано увеличение количества эозинофилов в индуцированной мокроте у пациентов с

ХОБЛ по сравнению со здоровыми из контрольной группы [180]. В исследовании ECLIPSE наблюдалась слабая корреляция между количеством эозинофилов крови и мокроты. В настоящее время считается, что стабильный уровень эозинофилов периферической крови $>2\%$ при ХОБЛ является предиктором большего количества эозинофилов в легких [165].

1.8. Методики оценки эозинофильного типа воспаления у пациентов ХОБЛ

Существует несколько методов, позволяющих оценить выраженность эозинофильного воспаления. Наиболее распространены подходы, основанные на оценке количества эозинофилов в различных образцах биологического материала. Для этих целей возможно исследование биопсийного материала, образцов мокроты, полученной обычным способом или индуцированной мокроты. Наиболее достоверным считается исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Нормальным количеством эозинофилов в промывных водах бронхов $\leq 1\%$. [183, 184]. Нормальным количеством эозинофилов в индуцированной мокроте является уровень $<3\%$ [185, 186].

Получение индуцированной мокроты и методологически правильное проведение БАЛ не всегда доступно в общей клинической практике. Часто даже получение достаточного количества спонтанной мокроты сопряжено с техническими сложностями. Показательными в этом отношении являются результаты исследования ECLIPSE [182]. Оцениваемый образец мокроты был получен как минимум однократно только у 543 из 2180 включённых в исследование пациентов. Только 138 пациентов отделяли достаточное количество мокроты на ≥ 3 визитах. Достаточное для оценки количество индуцированной мокроты удалось получить у 359 пациентов на момент включения в исследование и у 297 пациентов течение года [165].

Поскольку получение достаточного количества образцов мокроты очень часто бывает затруднено, то очевидна необходимость поиска более легко воспроизводимых методов оценки эозинофильного воспаления. В настоящее время показано, что существует взаимосвязь между количеством эозинофилов в стенке бронхиального дерева с количеством эозинофилов периферической крови, что даёт возможность использовать показатель количества эозинофилов периферической крови в качестве биомаркера эозинофильного воспаления при ХОБЛ [39, 40].

В исследовании *O. Eltoboli c соавт.* (2015 г.) была выявлена положительная связь между количеством эозинофилов подслизистого слоя и уровнем эозинофилов крови. В исследование включались пациенты, которым проводилась хирургическая резекция лёгких по поводу рака лёгких или подозрения на рак, часть из них были пациенты с ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ все были активными или бывшими курильщиками со спирометрически доказанной

бронхообструкцией в соответствии с критериями GOLD. Были исключены пациенты с анамнезом бронхиальной астмы [187].

В исследовании *F. Schleich с соавт.* (2016 г.) у пациентов с ХОБЛ проводилось определение уровня эозинофилов крови и индуцированной мокроты. Было выявлено, что уровень эозинофилов крови >162 клеток/мкл или 2,6% соответствует уровню эозинофилов мокроты $\geq 3\%$. Для пациентов, получавших ИГКС уровень эозинофилов крови ≥ 215 клеток/мкл или $\geq 2,3\%$ соответствует уровню эозинофилов мокроты $\geq 3\%$ [40].

Важно отметить, что не существует взаимосвязи между количеством нейтрофилов в стенке бронхиального дерева или мокроте с количеством нейтрофилов периферической крови [188]. Хотя увеличение количества нейтрофилов наблюдается при обострении ХОБЛ, что отражается в повышенной гнойности мокроты, в стенке дыхательных путей и паренхиме легких наблюдается небольшое количество нейтрофилов, что отражает их быстрый транзит через эти ткани [145].

Методы косвенной оценки активности эозинофильного воспаления при ХОБЛ (основанные не на оценке количества эозинофилов в биологическом материале), разработаны недостаточно. Имеются противоречивые данные о возможности оценки уровня эозинофильного воспаления по уровню выдыхаемого NO (FeNO). В некоторых исследованиях была выявлена прямая взаимосвязь между этими показателями [18, 189]. В других исследованиях получен сомнительный результат [190, 191]. Всё же вопрос о роли FeNO в оценке эозинофильного воспаления при ХОБЛ требует дальнейших исследований. По крайней мере, FeNO может быть использован для прогнозирования чувствительности к глюкокортикостероидам ГКС пациентов ХОБЛ, имеющих эозинофилию мокроты [192]. Необходимо учитывать, что на уровень FeNO влияет значительное количество факторов – этот показатель снижается при курении и лёгочной гипертензии, но повышается при обострении ХОБЛ и декомпенсации сердечной недостаточности [19, 20, 190, 191].

Q.F. Yang с соавт. (2017 г.) [45] было показано, что уровни секретируемых эозинофилами протеинов (ЕСР, EDN, ЕРО, МВР) в плазме крови значительно выше при обострении ХОБЛ и это может быть использовано в качестве биомаркера обострения. Установлено, что среди четырех потенциальных маркеров ЕСР является оптимальным для распознавания пациентов с обострением ХОБЛ. В других исследованиях показано увеличение ЕСР при стабильной ХОБЛ в индуцированной мокроте [45, 193-195].

Предпринимались попытки найти связь между повышением количества эозинофилов крови и мокроты и выраженностью эмфиземы. Однако, однозначного ответа на вопрос о наличии такой связи в настоящее время не получено. В одном исследовании у пациентов с ХОБЛ и стабильным уровнем эозинофилов крови $<2\%$ было продемонстрировано большее

прогрессирование эмфиземы [159]. В другом исследовании показано, что эмфизематозный фенотип ($\geq 15\%$ лёгочной паренхимы) характеризуется более низким содержанием эозинофилов периферической крови (< 169 клеток/мкл) [196]. *A.T. Hastie с соавт.* (2017 г.) было показано, что повышение уровня эозинофилов мокроты сопряжено с более тяжёлой обструкцией, более частыми обострениями и большим процентом эмфиземы, в то время как в отношении уровня эозинофилов крови не прослеживалась такая взаимосвязь [197]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что уровень эозинофилов крови < 200 клеток/мкл при обострении ХОБЛ сопряжён с большим риском летального исхода, наряду с другими факторами [198].

1.9. Особенности эозинофильного типа воспаления при обострении ХОБЛ

Обострения ХОБЛ, определяемые как острое нарастание симптомов, требующее лечение антибиотиками и/или СГКС [12], являются ключевым фактором, определяющим смертность от этого заболевания. С ними связана значительная нагрузка на ресурсы здравоохранения [37, 199].

В настоящее время доказана связь между эозинофилией дыхательных путей и обострениями хронического бронхита и ХОБЛ [49, 200]. Кроме того, продемонстрирована гетерогенность обострений ХОБЛ – показано, что они могут быть представлены различными фенотипами.

В исследовании *M. Bafadhel с соавт.* (2011 г.) [200] у пациентов с ХОБЛ в течение года при стабильном течении и обострениях проводилось бактериологическое исследование мокроты стандартными методами, определялись антигены вирусов при помощи полимеразной цепной реакции, исследовалось содержание цитокинов в крови и мокроте с помощью соответствующих тест-систем. С помощью кластерного анализа были выделены биологические фенотипы обострений ХОБЛ: “обострения, ассоциированные с бактериями”, “обострения, ассоциированные с вирусами”, “обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты”, а также четвёртый фенотип обострений, ассоциированный с минимальными воспалительными изменениями, обозначенный как “маловоспалительный”. Авторами было установлено, что для идентификации каждого фенотипа могут быть использованы следующие биомаркеры: для бактериального фенотипа – IL-1 β мокроты, для вирусного фенотипа – уровень CXCL10 крови, в третьем случае – количество эозинофилов крови. Таким образом, в исследовании была продемонстрирована не только гетерогенность воспалительного ответа при обострении ХОБЛ, но и показано, что повышение эозинофилов периферической крови является одним из биомаркером обострений ХОБЛ.

1.10. Роль глюкокортикостероидов в терапии ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления

До исследования *M. Bafadhel* (2011 г.) [200], в работах других авторов было показано, что повышение количества эозинофилов индуцированной мокроты может быть использовано у пациентов ХОБЛ для оценки возможного ответа на терапию ГКС [201-203]. В дальнейшем было показано, что этих же целей также может быть использована оценка количества эозинофилов периферической крови [204-207].

Исследование *E. Pizzichini с соавт.* (1998 г.) имело перекрёстный дизайн. Курильщикам с тяжёлой бронхиальной обструкцией и различным уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте в течение двух недель назначался преднизолон (30 мг/сут) и плацебо. Было показано, что только у пациентов с повышенным содержанием эозинофилов назначение преднизолона, в сравнении с плацебо, приводит к уменьшению одышки и повышению ОФВ1 [201].

В исследовании с перекрестным дизайном *C. Brightling с соавт.* (1998 г.) пациентам ХОБЛ, получавшим исходно лечение только бронходилататорами назначались преднизолон (30 мг/сут) и плацебо на протяжении двух недель. Было показано, что степень увеличения постбронходилатационного ОФВ1 и уменьшение выраженности симптомов после назначения преднизолона зависит от исходного уровня эозинофилов мокроты [202].

Эффективность схемы терапии ХОБЛ, основанной на оценке уровня эозинофилов индуцированной мокроты, сравнивалась в исследовании *R. Siva с соавт.* (2007 г.) с эффективностью традиционных схем терапии ХОБЛ, рекомендованных Британским торакальным обществом. Авторами был предложен терапевтический алгоритм, который предусматривал изменение объёма назначенной терапии ГКС (ИГКС или СГКС) в соответствии с количеством эозинофилов. Было показано, что у пациентов с повышенным количеством эозинофилов мокроты усиление терапии ГКС уменьшает частоту обострений, в сравнении с традиционным подходом [203].

В исследовании *M. Bafadhel с соавт.* (2012 г.) пациентам назначалась АБТ и преднизолон, если уровень эозинофилов крови был $>2\%$, если уровень эозинофилов крови $\leq 2\%$ – АБТ и плацебо. У пациентов с уровнем эозинофилов крови $\leq 2\%$ терапия была неэффективной у 15% получавших преднизолон и у 2% получавших плацебо [204].

В ходе другого исследования было показано, что пациенты с уровнем эозинофилов крови >200 клеток/мкл не получавшие при обострении СГКС (преднизон) имели больший процент неэффективной терапии в сравнении с пациентами, которые во время обострения получали преднизон [205].

M. Vafadhel с соавт. (2014 г.) был проведен метаанализ шести клинических исследований (включено 300 случаев обострения ХОБЛ). У пациентов, не получавших во время обострения преднизолон и имевших уровень эозинофилов крови $<2\%$, терапия была не эффективной в 20% случаев, при уровне эозинофилов крови $\geq 2\%$ – в 66% случаев. Если пациенты получали преднизолон и имели уровень эозинофилов крови $<2\%$ – в 26% случаев, а при уровне $\geq 2\%$ – в 11% случаев [206].

Результаты других исследований свидетельствуют о том, что даже короткие курсы СГКС (3 дня [208], 5 дней [209], 7 дней [210]) могут быть эффективны при обострении ХОБЛ. В настоящее время GOLD во время обострения ХОБЛ рекомендуется назначение 40 мг преднизолона на протяжении 5 дней [37].

В последней версии GOLD рекомендуется рассмотреть назначение ИГКС для терапии стабильной ХОБЛ в случае указаний в анамнезе на бронхиальную астму, тяжёлые обострения ХОБЛ в течение года и при уровне эозинофилов крови >100 клеток/мл. Весомым обоснованием для назначения ИГКС является уровень >300 клеток/мл [37]. Рекомендации основаны на том, что в настоящее время установлена связь выраженности эозинофильного воспаления с частотой обострений ХОБЛ [206], с одной стороны. С другой стороны, имеются данные клинических исследований, показывающие, что назначение ИГКС снижает частоту обострений преимущественно у пациентов ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления [211-218].

Особенный интерес представляют результаты трёхлетнего исследования, проведённого в Дании, в которое были включены как здоровые, так и пациенты с ХОБЛ. Было обследовано 81 668 человек. Из них 7 225 имели только спирометрические изменения характерные для ХОБЛ, а у 203 были выявлены ещё и спирометрические, и клинические проявления заболевания. В группе пациентов, где имелись только спирометрические изменения, риск и тяжёлых, и нетяжёлых обострений был выше при уровне эозинофилов крови >340 клеток/мкл. В группе пациентов имевших и спирометрические, и клинические проявления ХОБЛ риск тяжёлых обострений при уровне эозинофилов крови $>2\%$ [207].

В исследовании FORWARD было показано, что частота обострений ХОБЛ возрастала на 46% у пациентов, получавших только формотерол, в сравнении с пациентами, получавшими беклометазон / формотерол, в группе с уровнем эозинофилов $\geq 279,8$ клеток/мкл [211, 212].

Ретроспективный анализ двух других параллельных клинических исследований показал, что частота обострений у пациентов, получавших вилантерол / флутиказона фууроата была на 29% ниже в сравнении с пациентами, которым назначался только вилантерол в группе с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$. У пациентов с большим высоким уровнем эозинофилов крови получавших вилантерол / флутиказона наблюдалось большее снижение частоты

обострений. В группе получавших только вилантерол, более высокий уровень эозинофилов крови был связан с более частыми обострениями [213, 214].

Метаанализ двух других клинических исследований показал, что в группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ получавших салметерол / флутиказона пропионат происходило снижение частоты обострений в сравнении с получавшими только тиотропий (исследование INSPIRE [213]) или плацебо (исследование TRISTAN [219]).

В исследовании WISDOM [215, 216] у пациентов, получавших тройную терапию (тиотропий и салметерол / флутиказон пропионат) и имевших в анамнезе обострения ХОБЛ, риск развития обострения после отмены ИГКС был сопоставим как в случае отмены ИГКС, так и в случае продолжения тройной терапии. В то же время ретроспективный анализ исследования показал, что после отмены ИГКС частота обострений была выше у пациентов в группе с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ [217].

Таким образом, подход, основанный на выделении фенотипа пациентов с эозинофильным воспалением, даёт возможность проводить более дифференцированную терапию ХОБЛ [21, 22]. Уровень эозинофилов крови может быть использован, как для оценки риска будущих обострений, так и для выделения пациентов, у которых возможен ответ на терапию ГКС [23-25]. С другой стороны, оценка уровня эозинофилов может быть дополнена оценкой их функциональной активности [26, 27]. Однако, на сегодняшний день в доступной литературе представлены данные лишь небольшого количества исследований, результаты которых позволяют сделать вывод о возможности использовать уровень секретируемых эозинофилами протеинов, в частности ЕСР, в клинических оценках у пациентов с ХОБЛ [45, 47, 193-196]. Вероятно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических групп

Исследование было проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы и Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Лечебно-реабилитационного центра Минэкономразвития России (г. Москва). Пациенты включались в исследование в период с 01.05.2020 по 30.04.2021 и находились под проспективным наблюдением в течение 12 месяцев.

Критериями включения в исследование были следующие.

1. Возраст ≥ 40 лет, но < 80 лет.
2. Документально подтверждённый диагноз ХОБЛ, согласно критериям GOLD 2020 [220], Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [221, 222], не менее чем за 12 месяцев до включения в исследование.
3. Курящие или бросившие курить, с анамнезом курения > 10 пачка/лет.
4. Доступность для оценки за предыдущие три года не менее пяти результатов исследования общего анализа крови с подсчётом количества эозинофилов.

Критериями невключения были следующие.

1. Несоответствие выполненной спирометрии критериям ATS/ERS.
2. Установленный ранее диагноз бронхиальной астмы (в том числе установленный диагноз бронхиальной астмы в детском возрасте), наличие бронхиальной астмы у ближайших родственников.
3. Атопия в анамнезе, повышение общего IgE > 100 МЕ/мл.
4. Прирост ОФВ1 > 400 мл в пробе с бронходилататором, в том числе в случае отсутствия в анамнезе установленного ранее диагноза бронхиальной астмы.
5. Доступность для оценки за предыдущие три года менее пяти результатов исследования общего анализа крови с подсчётом количества эозинофилов.

Критериями исключения были следующие.

1. Дыхательная недостаточность со снижением сатурации (насыщение) гемоглобина кислородом артериальной крови (SpO_2) $< 90\%$ в покое.
2. Другие установленные заболевания дыхательных путей и состояния, которые могли бы повлиять на результаты исследования (активная форма туберкулеза, рак легкого, муковисцидоз, значимые бронхоэктазы, идиопатический лёгочный фиброз,

саркоидоз, муковисцидоз, резекция лёгких в анамнезе, апноэ во сне, профессиональные заболевания лёгких).

3. Застойная хроническая сердечная недостаточность, перенесенный острый инфаркт миокарда менее чем за год до включения в исследование, случаи госпитализации по поводу аритмии менее чем за год до включения в исследование, тромбоэмболическая болезнь, первичная лёгочная гипертензия.
4. Наличие в анамнезе указаний на системное заболевание соединительной ткани, а также подозрение на системное заболевание соединительной ткани (артралгии, васкулиты, ускорение СОЭ, другие признаки).
5. Тяжёлая и среднетяжёлая анемия (снижение гемоглобина <90 г/л), почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), тиреотоксикоз, неконтролируемый гипотиреоз, неконтролируемый сахарный диабет.
6. Тяжёлые неврологические или психические заболевания.
7. Неприверженность пациента назначенной терапии, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.2. Клинико-anamнестические методы

У всех пациентов проводился анализ клинико-anamнестических данных. Проводилась оценка тяжести кашля, гнойности мокроты, выраженности одышки. Оценка кашля проводилась при помощи шкалы тяжести кашля (таблица А.1) [28, 29]. Выраженность одышки оценивалась по шкале mMRC (modified Medical Research Council) (таблица А.2) [30, 223]. Для совокупной оценки выраженности симптомов использовался оценочный тест по ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT) (таблица А.3) [30]. Оценка степени гнойности мокроты проводилась по шкале Murray sputum colour chart (таблица А.4) [224].

У каждого пациента проводился сбор анамнеза жизни и заболевания. Особое внимание уделялось стажу курения, вычислялся индекс пачка / лет ((количество выкуриваемых сигарет в день \times количество лет курения) / 20). При сборе анамнеза жизни, в том числе профессионального, уточнялось возможное воздействие профессиональных аэрополлютантов. При опросе пациента и анализе медицинской документации уточнялось количество обострений ХОБЛ за предшествующий год, количество ранее перенесенных пневмоний, подтверждённых документально. Учитывалось наличие сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых. Отдельно уточнялось – не выставлялся ли ранее диагноз бронхиальной астмы. Изучался фармакотерапевтический анамнез – уточнялся объём ранее назначенной

базисной терапии, регулярность её приёма (приверженность), частота использования ингаляторов для купирования симптомов.

При осмотре пациентов обращалось внимание на клинические проявления дыхательной, сердечной недостаточности (одышка при разговоре, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, цианоз, отёки конечностей), а также возможные клинические проявления эмфиземы лёгких, наличие или отсутствие хрипов в лёгких. Обязательно проводилась пульсоксиметрия. Определялись антропометрические показатели (рост, вес), вычислялся индекс массы тела (ИМТ) [225].

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела в килограммах} / (\text{рост в метрах})^2$$

2.3. Функциональные методы

Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания в соответствии с рекомендациями ATS/ERS [220, 221, 226], Российского респираторного общества [31]. Анализировались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ. Исследование проводили на оборудовании MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). Оценка спирометрических показателей проводилась по отношению к должным величинам в зависимости от возраста, пола и роста – полученные данные сопоставляли с должными величинами (рекомендованным ATS/ERS).

Для оценки обратимости бронхиальной обструкции проводилась бронходилатационная проба с ингаляцией β_2 -агониста короткого действия (КДБА) – 400 мкг сальбутамола или фенотерола с измерением бронходилатационного ответа через 15 минут, либо короткодействующего антихолинергика (КДАХ) – 160 мкг ипратропия бромидом с измерением бронходилатационного ответа через 30 минут. Оценивалось изменение величины ОФВ1.

Исследование проводилось в утренние часы. Перед проведением бронходилатационной пробы прекращалось использование бронхорасширяющих препаратов на срок, соответствующий длительности их действия. Курение исключалось как минимум за 1 час, значительные физические нагрузки – за 30 мин до исследования. Рекомендовалось исключение обильного приема пищи в течение 2 часов перед проведением исследования [31].

Из исследования не исключались пациенты с положительным результатом теста с бронходилататором (>200 мл и $>12\%$ изменения ОФВ1), имеющие частично обратимую обструкцию, но не имеющих анамнеза бронхиальной астмы или атопии, при условии, что ОФВ1/ФЖЕЛ после пробы с бронходилататором $<0,7$. В то же время пациенты с изменением

ОФВ1>400 мл в пробе с бронходилататором в исследование не включались, даже в случае отсутствия в анамнезе указаний на бронхиальную астму [172].

Тест 6-минутной ходьбы (six minute walk distance, 6-МШТ) проводился в соответствии со стандартным протоколом [227]. Пациенты инструктировались о целях теста. Им предлагалось ходить по измеренному коридору в собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. При этом пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста, однако они должны возобновить ходьбу, когда сочтут это возможным. Перед началом и в конце теста оценивались сатурация крови кислородом, частота дыхания и пульс. Пациенты могли прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах и при снижении сатурации крови кислородом до 86%. Пройденный за 6 минут путь рассчитывался в метрах. Проводилась оценка должных показателей пройденной дистанции [228].

Для мужчин: 6-МШТ = (7,57 x рост, см) – (5,02 x возраст, лет) – (1,76 x вес, кг) – 309.

Для женщин: 6-МШТ = (2,11 x рост, см) – (2,29 x вес, кг) – (5,78 x возраст, лет) + 667.

Для проведения комплексной оценки тяжести ХОБЛ рассчитывался индекс BODE, являющийся более точным прогностическим маркером, чем степень ограничения воздушного потока (по GOLD) в отношении оценки риска обострений, госпитализаций, риска летальности [229]. Индекс включает оценку ИМТ (Body Mass Index - B), ОФВ1 (obstruction - O), тяжести одышки по шкале mMRC (dyspnea - D), результат 6-МШТ (exercise capacity index - E), является суммой баллов из четырёх слагаемых (таблица А.5).

Исследование функции внешнего дыхания, тест 6-минутной ходьбы, расчёт индекса BODE проводились у всех пациентов на визите включения и визите завершения. У пациентов, включённых в группу дополнительного обследования, на визите включения проводилось углубленное функциональное обследование – общая бодиплетизмография (измерение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), общей ёмкости лёгких (ОЕЛ), остаточного объёма лёгких (ООЛ), ООЛ/ОЕЛ) с исследованием диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL CO) [230-232].

2.4. Лабораторные методы

Лабораторные методы исследования включали в себя развернутый клинический анализ крови, исследование уровня ЕСР и общего IgE крови. Исследование развернутого клинического анализа крови проводилось всем пациентам на момент включения в исследование, в случае развития обострения или пневмонии, а также на визите завершения. Обязательно выполнялась

оценка как количества, так и процентного содержания эозинофилов. При включении в исследование и на визите завершения всем пациентам проводилось исследование уровня ЕСР крови. При включении в исследование всем пациентам проводилось исследование уровня общего IgE крови для исключения пациентов с атопией.

Забор анализов крови проводился только в утренние часы, строго натощак, допускался приём небольшого количества воды накануне исследования. Пациенты инструктировались о необходимости исключения алкоголя в день накануне исследования, физических перегрузок накануне забора крови, курения как минимум за час до исследования. Забор проб и исследования крови осуществлялись по общепринятой методике – кровь собиралась путем пункции локтевой вены, в герметичных образцах биоматериал доставлялся в лабораторию. Исследование уровня ЕСР проводилось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа ("сэндвич"-метод). Соблюдению правил забора проб крови уделялось особое внимание, поскольку известно влияние преаналитических факторов на результаты лабораторных исследований, особенно при исследовании уровня ЕСР [233, 234].

2.5. Рентгенологические методы

Всем пациентам проводилась оценка рентгенограммы грудной клетки в двух проекциях, выполненной по общепринятой методике. Принимались во внимание исследования, выполненные не более чем за год до момента в исследования либо выполненные в момент включения в исследование. Рентгенография грудной клетки проводилась прежде всего для исключения пневмонии, а также заболеваний, относящимся к критериям исключения (туберкулез, рак легких и т.п.). В случае подозрения на рентгенонегативную пневмонию пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки.

Пациентам, включённым в группу дополнительного обследования, проводилась МСКТ грудной клетки на компьютерном томографе Somatom Sensation 40 (Siemens, Германия). Исследование проводилось в режиме высокого разрешения с задержкой дыхания на неглубоком вдохе и максимальном выдохе. Кроме того, проводилась денситометрия лёгочной ткани.

2.6. Дизайн исследования

В рамках проспективного неинтервенционного когортного исследования, одобренного Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 34–20 от 09.12.2020) было предусмотрено 4 визита в течение 12 месяцев.

Визит 1 – визит включения. У пациентов страдающих ХОБЛ в период обострения заболевания проводилась оценка соответствия критериям включения, отсутствие критериев невключения / исключения (в том числе оценка правильности поставленного ранее диагноза ХОБЛ в соответствии с критериями ATS/ERS [221, 222]), оценка соответствия критериям обострения ХОБЛ, согласно GOLD. Тяжесть обострений оценивалась по классификации GOLD: лёгкие – требующие только назначения бронходилататоров короткого действия; средней тяжести – требующие назначения антибиотиков и/или СГКС; тяжёлые – требующие госпитализации [220]. В случае соответствия критериям включения и отсутствия критериев невключения / исключения пациентам предлагалось подписать информированное согласие.

Проводилась оценка жалоб, анамнеза, объективного статуса, оценка получаемой ранее фармакотерапии, приверженности пациента, получаемой фармакотерапии, функциональное и лабораторное обследование, рентгенография грудной клетки (для исключения пневмонии).

Лабораторное обследование включало развёрнутый клинический анализ крови, определение уровня ECP и общего IgE крови. Оценка результатов общего анализа крови была дополнена ретроспективной оценкой стабильности повышения уровня эозинофилов крови, для этих целей анализировались данные амбулаторных карт (электронная история болезни). На основании оценки предшествующей динамики уровня эозинофилов крови в периоды без обострений было сформировано три группы пациентов.

1. Пациенты без повышения уровня эозинофилов – если в $\geq 75\%$ случаев уровень эозинофилов крови был ≤ 100 клеток/мл.
2. Пациенты со стабильным повышением уровня эозинофилов – если в $\geq 75\%$ случаев уровень эозинофилов крови был ≥ 300 клеток/мл.
3. Пациенты с транзиторным повышением эозинофилов – если в $\geq 75\%$ случаев уровень эозинофилов крови был ≥ 100 , но ≤ 300 клеток/мл.

Варианты различной динамики уровня эозинофилов крови, полученные на основании анализа архивных данных, продемонстрированы на рисунке 1.

На основании оценки уровня ECP пациенты были разделены на две группы.

1. Пациенты с повышением ECP – если ECP ≥ 24 нг/мл.
2. Пациенты без повышения ECP – если ECP < 24 нг/мл.

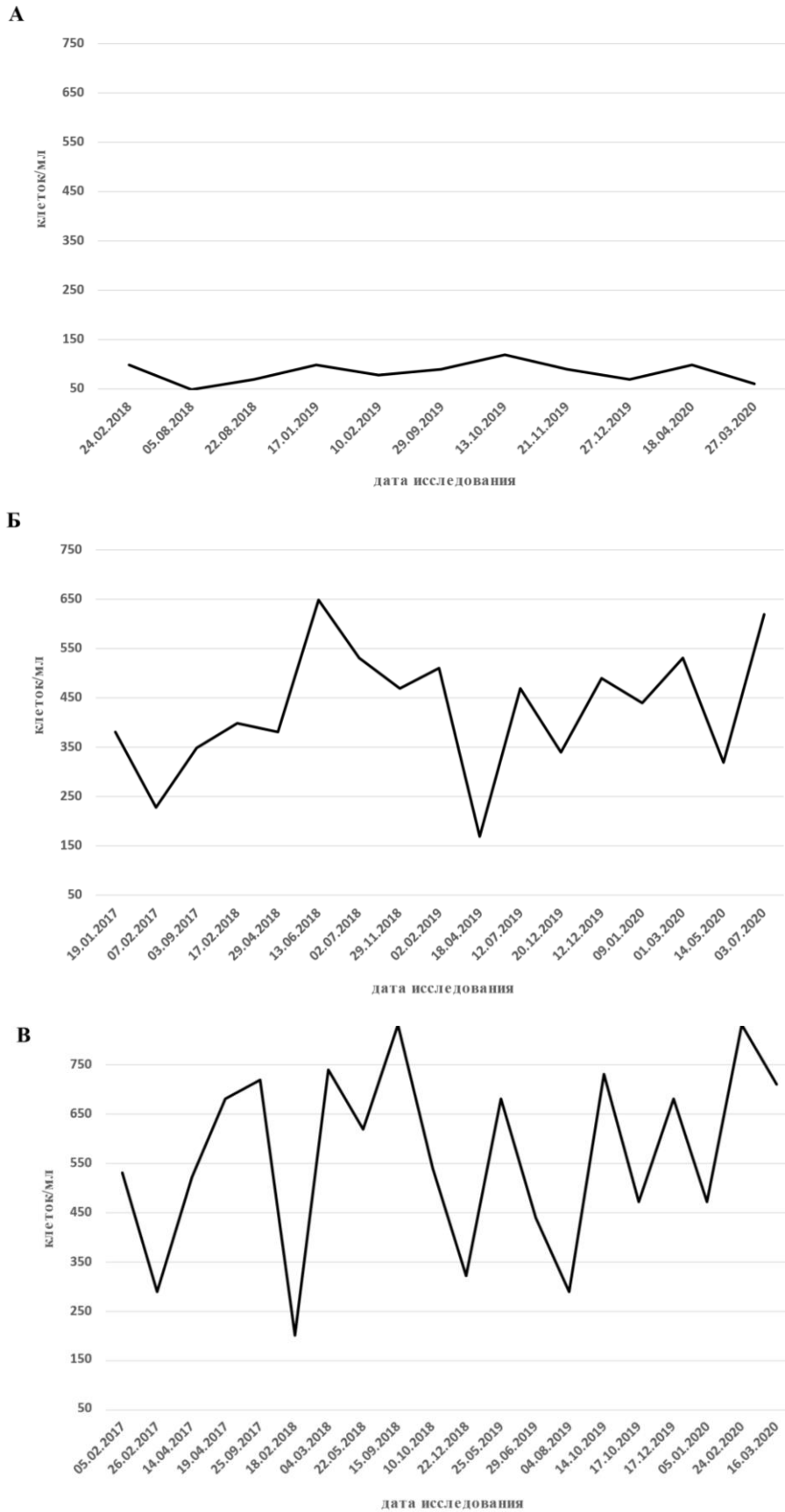


Рисунок 1 – Примеры различной динамики уровня эозинофилов крови
 А. Пациент без повышения уровня эозинофилов. Б. Пациент с транзитным повышением уровня эозинофилов. В. Пациент с постоянным повышением уровня эозинофилов

Функциональное обследование включало спирометрию и тест 6-минутной ходьбы. Перед проведением спирометрии пациентам записывалась электрокардиограмма для исключения аритмий.

Лабораторное и функциональное обследования проводились в утренние часы.

Проводилось назначение терапии адекватной степени тяжести обострения, в соответствии с существующими рекомендациями [30, 220].

Основанием для назначения СГКС являлось значительное увеличение интенсивности и/или появление новых клинических симптомов (одышка в покое, признаки утомления дыхательных мышц, снижение SpO_2 невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии короткодействующими β_2 -агонистами. Преднизолон назначался в дозе 40 мг *per os* утром (один раз в день) в течение 5 дней. В остальных случаях назначались по потребности КДБА (сальбутамол, фенотерол), КДАХ (ипратропия бромид), КДАХ/КДБА (ипратропия бромид/фенотерол), ИГКС (будесонид через небулайзер). При наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты или при наличии двух из трех перечисленных признаков назначалась антибактериальная терапия (АБТ) в соответствии с существующими рекомендациями.

В течение 2–5 дней пациенты приглашались для повторного визита – проводилась оценка состояния пациента, эффективности назначенной терапии, оценка её переносимости, уточнялось наличие / отсутствие нежелательных явлений в результате назначенной терапии, назначалась базисная терапия в соответствии с существующими рекомендациями [30, 220].

Всем пациентам назначался длительнодействующий антихолинергик (ДДАХ) или длительнодействующий β_2 -агонист (ДДБА), если отсутствовали выраженные симптомы заболевания ($mMRC < 2$, $SAT < 10$). У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями предпочтение отдавалось ДДАХ. Если у пациента были выраженные симптомы заболевания ($mMRC \geq 2$, $SAT \geq 10$), то назначалась фиксированная комбинация ДДАХ/ДДБА. Выбор конкретного ДДАХ (аклидиния бромид, тиотропия бромид, гликопиррония бромид), ДДБА (формотерол, индакатерол), комбинации ДДАХ/ДДБА (формотерол/аклидиния бромид, индакатерол/гликопиррония бромид, олодатерол/тиотропия бромид, вилантерол/умеклидиния бромид) диктовался анамнезом предшествующей фармакотерапии и /или доступностью препаратов. Пациентам с уровнем эозинофилов крови > 300 клеток/мкл, либо с уровнем эозинофилов крови > 100 клеток/мкл и частыми обострениями (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение) назначались ИГКС в дополнение к ДДАХ и /или ДДБА. Предпочтение отдавалось фиксированным комбинациям (формотерол/беклометазон, формотерол/будесонид, салметерол/флутиказона пропионат, вилантерол/флутиказона фуоат). В случае сохранения выраженных симптомов, либо развития

повторных обострений, назначалась тройная терапия, соответственно – при недостаточной эффективности ДДАХ/ДДБА, к лечению добавлялся ИГКС, при недостаточной эффективности ИГКС/ДДБА, к лечению добавлялся ДДАХ.

Таким образом первый визит состоял из следующих частей. Визит 1.1 включал клиническое обследование. Визит 1.2 включал лабораторное обследование и функциональное обследование. Визит 1.2 выполнялся в утренние часы. Если первичное обращение пациента (визит 1.1) происходило в утренние часы, то визит 1.1 и визит 1.2 выполнялись в один и тот же день. Если визит 1.1 происходил в вечернее время, то визит 1.2 выполнялся на следующее утро. Визит 1.3 выполнялся в течение 2–5 дней после визита 1.1.

Из числа включённых в исследование пациентов случайным образом (использовался генератор случайных чисел – <http://случайночисло.рф>) было отобрано 64 человека. Пациентам, включённым в эту группу, было проведено дополнительное обследование, включающее МСКТ грудной клетки в режиме высокого разрешения с оценкой степени эмфиземы легких, денситометрией легочной ткани, общая бодиплетизмография (измерение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), общей ёмкости лёгких (ОЕЛ), остаточного объёма лёгких (ООЛ), ООЛ/ОЕЛ), исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL CO).

Визит 2 – телефонный визит. В течение 12 месяцев после визита включения минимум три раза (визиты 2.1, 2.2, 2.3) с интервалами 90 ± 7 дней у пациентов по телефону уточнялось наличие / отсутствие симптомов обострения ХОБЛ в последнее время. Если пациент сообщал о наличии у него симптомов обострения ХОБЛ, то он приглашался в клинику для проведения третьего визита. Телефонный контакт мог быть проведен по инициативе пациента. Соответственно телефонных контактов могло быть более трёх. Необходимость телефонного визита продиктована тем, что о многих обострениях пациенты ХОБЛ не сообщают. Тем не менее, эти события оказывают значительное влияние на состояние здоровья пациентов [12].

Визит 3 – проводился в случае развития обострения ХОБЛ или пневмонии в период между визитом включения и визитом завершения. Учитывались только обострения средней степени тяжести и тяжёлые. В случае отсутствия повторного обострения ХОБЛ или пневмонии в течение года третий визит не проводился. В случае нескольких повторных обострений визит проводился несколько раз (соответственно визиты 3.1, 3.2, ..., 3.n, где n – количество обострений в течение года). Во время визита проводилась оценка соответствия критериям обострения ХОБЛ, объективное обследование, взятие лабораторных анализов (как минимум – развёрнутый клинический анализ крови), назначалась терапия обострения, при необходимости – коррекция ранее назначенной терапии (в соответствии существующими рекомендациями [30, 37, 220]).

Визит 4 – визит завершения. Проводился через 12 месяцев после визита включения в стабильный период течения заболевания. Стабильным периодом заболевания считался период 4-х и более недель, в течение которого у пациента не появлялось новых жалоб со стороны респираторной системы (не отмечалось усиления кашля, одышки, изменения характера мокроты) и ему не требовалась коррекция проводимой терапии. Если обострение ХОБЛ или пневмония регистрировались менее чем за 4 недели до запланированного срока визита завершения, то третий визит переносится – проводился через 4 недели после стабилизации состояния пациента. Во время визита уточнялось отсутствие у пациента критериев исключения (прежде всего – уточнялась приверженность пациента назначенной терапии в течение года, не было ли выявлено в течение года заболеваний, относящихся к критериям исключения). Проводилось объективное общеклиническое, лабораторное и функциональное обследование. Функциональное обследование включало спирометрию и тест 6-минутной ходьбы. Лабораторное обследование включало выполнение и оценку развернутого клинического анализа крови, определение уровня ECP крови.

Для регистрации получаемых данных и удобства их дальнейшего статистического анализа была разработана электронная версия базы данных в программе Excel (Microsoft Office), куда вносили характеристики пациентов, разбитые по блокам: паспортные и клиничко-анамнестические данные (пол, возраст, рост, масса тела, ВМІ, балльная оценка выраженности кашля, степень гнойности мокроты, выраженность одышки по шкале mMRC, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, количество за предыдущие 12 месяцев обострений, госпитализаций, пневмоний), функциональные данные (ЖЕЛ, бронходилатационные ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, DL CO, 6-МШТ, индекс BODE), рентгенологические данные (выявленные при МСКТ признаки эмфиземы, бронхоэктазов, “воздушные ловушки”), лабораторные данные (абсолютное количество и процентное содержания эозинофилов, а также уровень ECP, абсолютное количество и процентное содержания эозинофилов поле последнего обострения), получаемая фармакотерапия (ИГКС, “тройная терапия”, количество курсов СГКС за предыдущие 12 месяцев).

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2. График процедур исследования представлен в приложении Б (таблица Б.1).

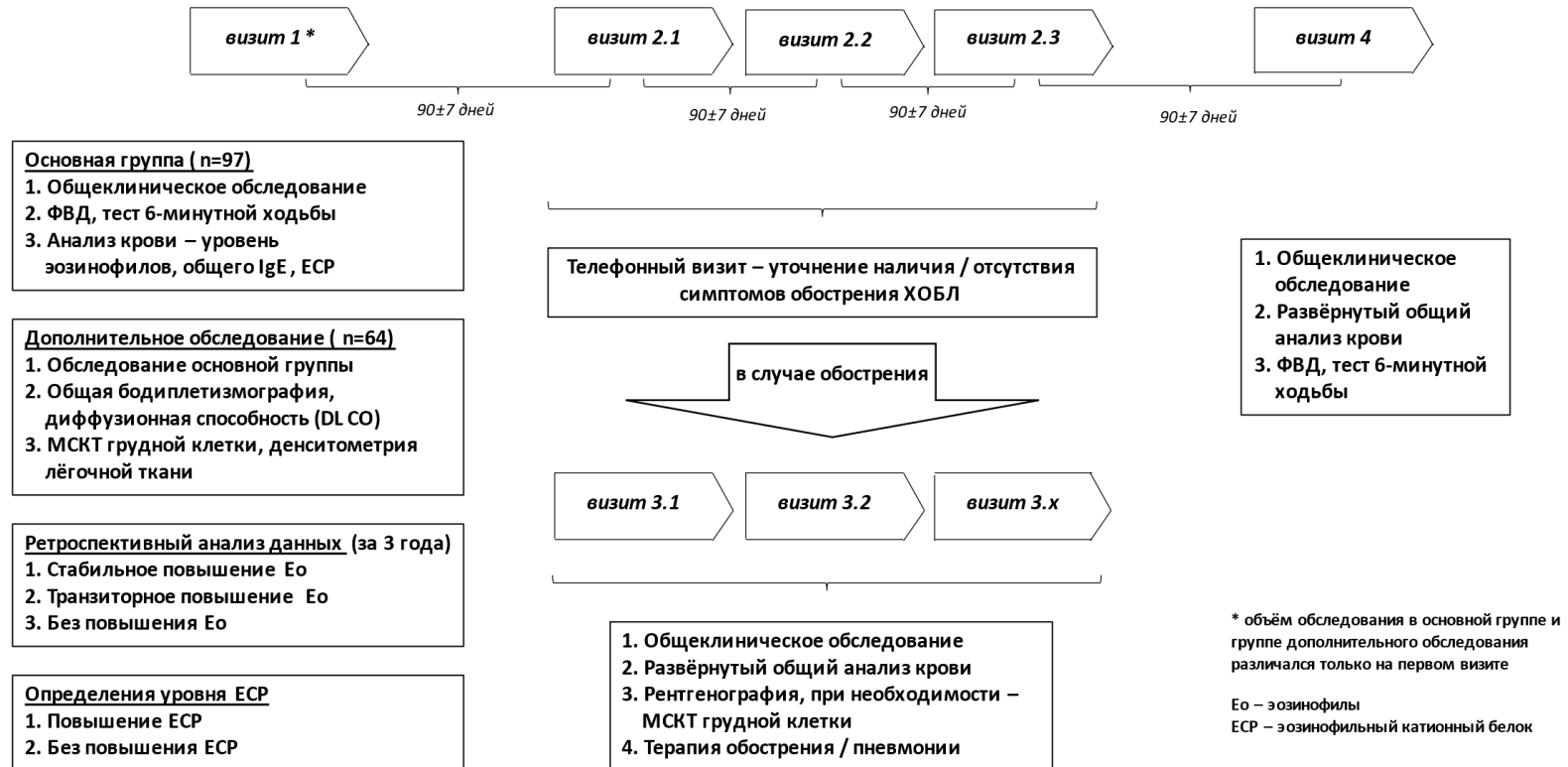


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования

2.7. Методы математической обработки полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась при помощи пакета программ «STASTICA for Windows 10.0». Для определения характера распределения данных был использован W-тест Шапиро-Уилка. Тестирование данных выявило их несоответствие нормальному распределению, поэтому использовались непараметрические методы. Качественные признаки представлены в виде относительных (%) частот, количественные – в виде Mediana [Q25; Q75]. Для оценки различий средних двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различий средних трёх и более групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении частот качественных признаков использовалось значение хи-квадрат (χ^2). Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$. Для анализа зависимостей проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи оценивалась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: от 0 до $\pm 0,299$ [32]. Для количественного определения степени влияния исследуемых факторов было рассчитано отношение шансов с использованием функции `oddsratio` пакета `fmsb` языка программирования R, отношение шансов приведено в виде ОШ [95%-ий ДИ] с использованием программы Statistica for Windows.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов

В рамках исследования был обследован 161 пациент (133 мужчины и 28 женщин) с установленным диагнозом ХОБЛ с I по III степень ограничения скорости воздушного потока, согласно критериям GOLD 2020 [220]. Средний возраст пациентов составил 63 [55; 70] года. Пациентов с первой степенью ограничения воздушного потока было 28 человек, второй – 109, третьей – 22, четвертой – 2. Средний индекс курения составил 40 [25; 60] пачка/лет. Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Все пациенты
Возраст, лет	62 [54; 68]
Индекс курения, пачка/лет	40 [25; 60]
Кашель, баллы	2 [1; 3]
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]
mMRC, баллы	1 [1; 2]
САТ, баллы	11 [9; 16]
ФЖЕЛ, % от должного	82 [72; 94]
ОФВ1, % от должного	65 [49; 75]
6-МШТ, метры	520 [390; 680]
Индекс BODE, баллы	1 [1; 3]
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]
Курсы АБТ (12 мес.), n	1 [0; 1]
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний, n (%) пациентов	114 (70,8)
Госпитализация (12 мес.), n (%) пациентов	26 (16,1)
Пневмония (12 мес.), n (%) пациентов	47 (29,2)
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), n (%) пациентов	44 (27,3)
СГКС (12 мес.), n (%) пациентов при обострении	16 (9,9)
Тройная терапия (12 мес.), n (%) пациентов	28 (17,4)
Уровень эозинофилов при обострении, %	3 [1,6; 4,4]
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	213 [133; 340]
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	200 [120; 330]

3.2. Сравнение клинико-функциональных характеристик пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови

Стратификация пациентов по динамике изменения уровня эозинофилов крови позволила проанализировать связь динамики изменения уровня эозинофилов с различными клинико-anamнестическими и функциональными характеристиками пациентов. Из всех 161 пациентов, включённых в исследование (основанная группа плюс группа дополнительного обследования), 28 пациентов (17,4%) имели стабильное повышение уровня эозинофилов периферической крови. У 98 пациентов (60,9%) было выявлено транзитное повышение уровня эозинофилов крови. 35 пациентов (21,7%) были включены в группу без повышения уровня эозинофилов.

В представленных группах был проведен сравнительный анализ пациентов по клинико-anamнестическим (интенсивность кашля, характер продуцируемой мокроты, выраженность одышки по шкале mMRC, индекс пачка / лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, частота обострений, госпитализаций, развития пневмоний, количество курсов АБТ в течение года, постоянный приём ИГКС, “тройной терапии”, назначение СГКС при обострении) и функциональным (ФЖЕЛ, ОФВ1, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, индекс BODE) характеристикам. Сравнение выделенных групп пациентов (без постоянного повышения, с транзитным повышением, с постоянным повышением уровня эозинофилов крови) по указанным клинико-anamнестическим и функциональным показателям не выявило статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных группы характеризовались сходными клинико-anamнестическими и функциональными показателями. В то же время группы достоверно различались только по уровню эозинофилов крови ($p < 0,05$). Сравнение по уровню эозинофилов крови при обострении групп пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови продемонстрировано на рисунке 3. Кроме того, обращает на себя внимание то, что у большинства пациентов, включённых в исследование, во всех трёх группах, имела место нетяжёлая степень ограничения воздушного потока ($ОФВ1 > 50\%$). По шкале САТ у большинства пациентов были выраженные симптомы, хотя по шкале mMRC такая закономерность не отмечалась.

Таблица 2 – Сравнение групп пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Без повышения эозинофилов (n=35)	Транзиторное повышение эозинофилов (n=98)	Постоянное повышение эозинофилов (n=28)	p_{a-b}^1	p_{a-c}^1	p_{b-c}^1	p^2
	a	b	c				
Возраст, лет	62 [54; 68]	64 [56; 72]	62 [54; 70]	0,688	0,890	0,520	0,515
Индекс курения, пачка/лет	40 [25; 60]	45 [40; 53]	40 [25; 67]	0,263	0,263	0,726	0,623
Кашель, баллы	2 [1; 3]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,660	0,839	0,663	0,725
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,946	0,946	0,946	0,985
mMRC, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,813	0,823	0,821	0,771
САТ, баллы	14 [10; 16]	11 [9; 16]	10 [6; 10]	0,807	0,869	0,811	0,827
ФЖЕЛ, % от должного	82 [72; 94]	90 [75; 103]	83 [70; 96]	0,087	0,740	0,340	0,277
ОФВ1, % от должного	65 [49; 75]	68 [58; 76]	65 [55; 79]	0,515	0,520	0,890	0,688
6-МШТ, метры	520 [390; 680]	560 [356; 670]	410 [300; 564]	0,996	0,074	0,074	0,277
Индекс BODE, баллы	1 [1; 3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,850	0,943	0,850	0,771
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]	2 [1; 3]	1 [1; 3]	0,422	0,721	0,661	0,623
Курсы АБТ (12 мес.), n	1 [0; 1]	1 [1; 2]	1 [1; 1]	0,304	0,438	0,665	0,623
Госпитализация (12 мес.), n пациентов	2	18	6	0,342	0,372	0,835	0,623

Признак	Без повышения эозинофилов (n=35)	Транзиторное повышение эозинофилов (n=98)	Постоянное повышение эозинофилов (n=28)	p_{a-b}^1	p_{a-c}^1	p_{b-c}^1	p^2
	a	b	c				
Пневмония (12 мес.), n пациентов	8	29	10	0,262	0,445	0,537	0,532
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), n пациентов	8	23	13	0,121	0,133	0,107	0,266
СГКС (12 мес.) при обострении, n пациентов	3	10	3	0,537	0,242	0,722	0,725
Тройная терапия (12 мес.), n пациентов	4	18	6	0,847	0,847	0,847	0,725
Уровень эозинофилов при обострении, %	1,5 [1,2; 2,1]	3,3 [2; 4,2]	4,8 [3,5; 5,8]	0,012*	0,031*	0,011*	0,002*
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	130 [110; 185]	228 [144; 335]	460 [383; 570]	0,021*	0,013*	0,019*	0,018*
Уровень эозинофилов вне обострения, клеток/мл	113 [90; 150]	190 [123; 300]	370 [330; 421]	0,017*	0,022*	0,015*	0,009*
<p>Примечания: ¹ сравнение показателей в группах: p_{a-b} – между пациентами без повышения эозинофилов и пациентами с транзиторным повышением уровня эозинофилов; p_{a-c} – между пациентами без повышения эозинофилов и пациентами с постоянным повышением уровня эозинофилов; p_{b-c} – между пациентами с транзиторным и пациентами с постоянным повышением уровня эозинофилов крови; U-критерий Манна-Уитни при сравнении количественных, хи-квадрат при сравнении качественных показателей</p> <p>² сравнение показателей в группах – критерий Краскела-Уоллиса</p> <p>* $p < 0,05$</p>							

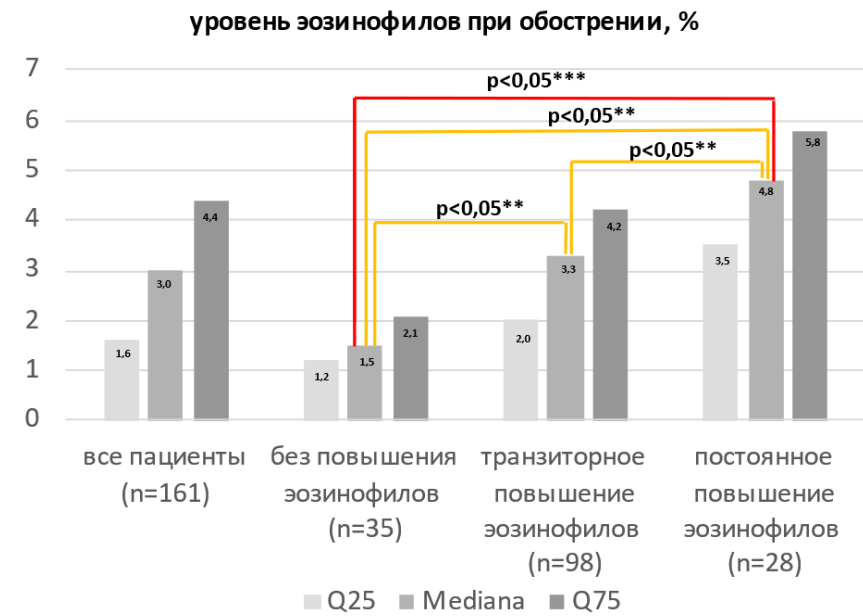
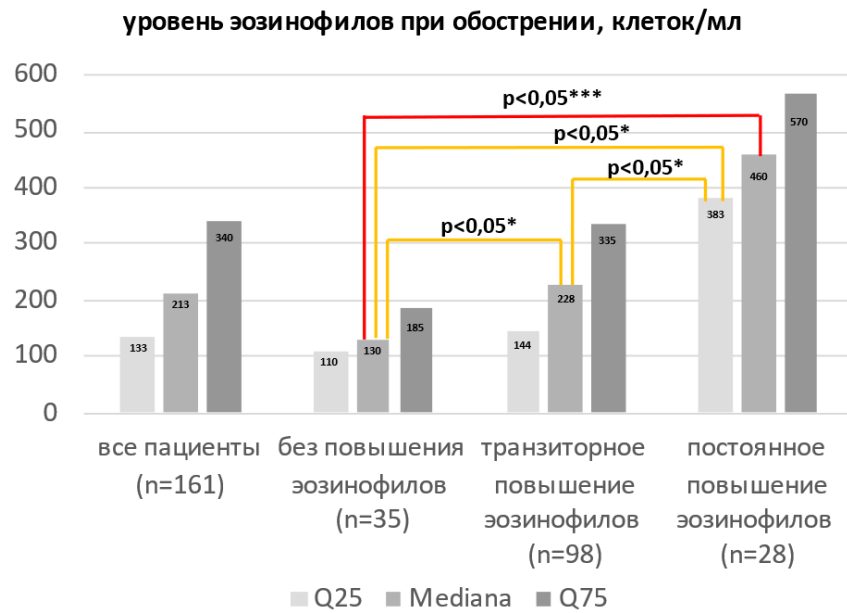


Рисунок 3 – Сравнение групп пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови по уровню эозинофилов крови при обострении

* U-критерий Манна-Уитни, ** хи-квадрат при сравнении качественных показателей, *** критерий Краскела-Уоллиса

Дополнительно был проведен сравнительный анализ клинико-anamнестических и функциональных характеристик в группах пациентов без повышения уровня эозинофилов крови и с повышением уровня эозинофилов (как транзиторным, так и постоянным) (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение пациентов с повышенным и без повышения уровня эозинофилов крови (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Без повышения уровня эозинофилов (n=35)	Повышенный уровень эозинофилов (n=126)	p
Индекс курения, пачка/лет	45 [40; 53]	40 [25; 64]	0,415
Кашель, баллы	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,710
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,998
mMRC, баллы	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,710
САТ, баллы	14 [10; 16]	10 [9; 16]	0,806
ФЖЕЛ, % от должного	82 [72; 94]	87 [74; 103]	0,415
ОФВ1, % от должного	65 [49; 75]	68 [57; 77]	0,449
6-МШТ, метры	520 [390; 680]	543 [310; 650]	0,710
Индекс BODE, баллы	1 [1; 3]	1 [1; 2]	0,710
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0,451
Курсы АБТ (12 мес.), n	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,415
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), n пациентов	8	36	0,740
Тройная терапия (12 мес.), n пациентов	4	24	0,710
СГКС (12 мес.) при обострении, n пациентов	1	10	0,710
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	130 [110; 185]	225 [160; 360]	0,004*
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни для количественных данных, хи-квадрат при сравнении качественных показателей) * p < 0,05			

Между указанными группами также не было выявлено статистически значимых различий (p > 0,05) по клинико-anamнестическим и функциональным признакам. Группы достоверно различались (p < 0,05) только по уровню эозинофилов крови.

3.3. Сравнение пациентов с различной частотой обострения ХОБЛ, наличием и отсутствием пневмоний

С целью дальнейшего установления связей между клинико-функциональными характеристиками пациентов и уровнем эозинофилов крови пациенты были стратифицированы по частоте обострений в течение года, наличию или отсутствию пневмоний в течение года, в зависимости от режима использования ИГКС в составе постоянной терапии, использования или неиспользования СГКС в период обострения заболевания, в зависимости от использования или неиспользования тройной терапии.

Для того чтобы выявить различия клинико-анамнестических и функциональных показателей между группами пациентов, стратифицированных по частоте обострений, было выделено две группы пациентов. В первую группу вошли пациенты с одним обострением или без обострений в течение года, во вторую – с двумя и более обострениями в течение года. Сравнение групп пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови по частоте обострений в течение года представлено в таблице 4, продемонстрировано на рисунке 4.

Таблица 4 – Сравнение пациентов с различной частотой обострения ХОБЛ в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	<2 обострений / год (n=71)	≥2 обострений / год (n=90)	Р
Кашель, баллы	2 [2; 3]	2 [1; 3]	0,994
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,064
mMRC, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,605
САТ, баллы	11 [9; 16]	12 [9; 15]	0,544
ФЖЕЛ, % от должного	86 [74,8; 101,5]	84 [74; 99]	0,692
ОФВ1, % от должного	68 [59,5; 78,25]	67 [53; 75]	0,605
6-МШТ, метры	560 [373; 680]	470 [350; 650]	0,344
Индекс BODE, баллы	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,442
СГКС (12 мес.) при обострении, n пациентов	1	12	0,064
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), n пациентов	17	37	0,064
Тройная терапия (12 мес.), n пациентов	13	21	0,426
СГКС (12 мес.) при обострении, n пациентов	1	12	0,064

Признак	<2 обострений / год (n=71)	≥2 обострений / год (n=90)	p
Пациенты без повышения уровня эозинофилов крови, %	13,19	8,99	0,442
Пациенты с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови, %	25,70	34,27	0,140
Пациенты с постоянным повышением уровня эозинофилов крови, %	11,11	6,74	0,426

Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни для количественных данных, хи-квадрат при сравнении качественных показателей)

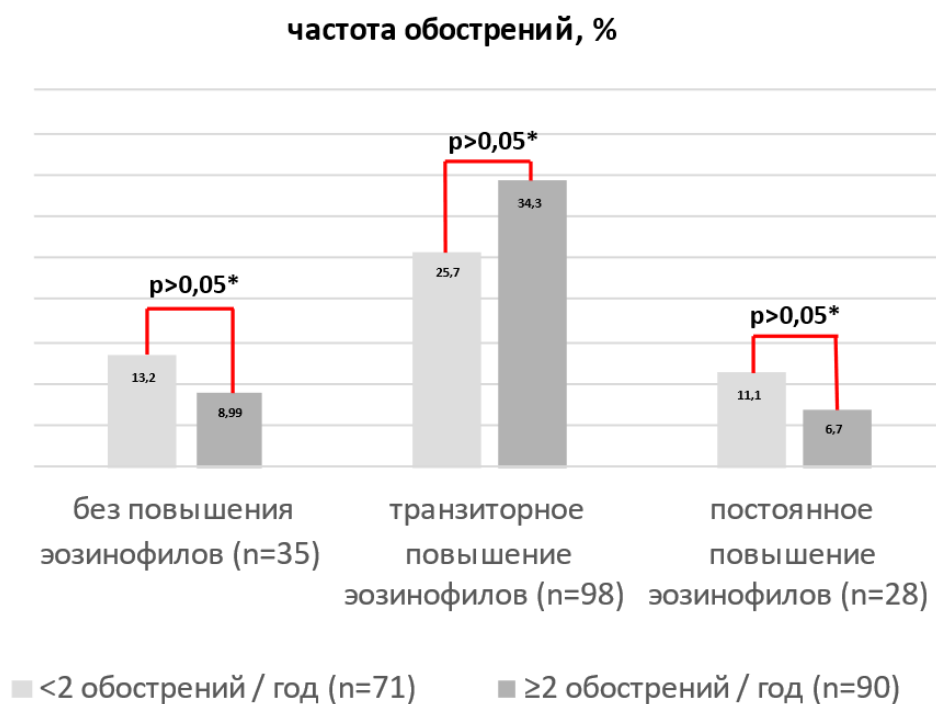


Рисунок 4 – Сравнение групп пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови по частоте обострений
* U-критерий Манна-Уитни

Сравнение выделенных групп не выявило статически значимых различий ($p > 0,05$) по клинико-anamнестическим и функциональным характеристикам. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по частоте развития обострений в группах пациентов без повышения уровня эозинофилов крови, с транзиторным повышением и постоянным повышением уровня эозинофилов крови.

Сравнение групп пациентов, стратифицированных по наличию или отсутствию пневмоний в течение года, выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$) по таким признакам, как продукция мокроты и постоянный приём ИГКС. В то же время группы также не различались ($p > 0,05$) по динамике уровня эозинофилов крови (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение пациентов с наличием и отсутствием пневмоний в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, $n=161$)

Признак	Отсутствие пневмонии / 12 мес. (n=114)	Пневмония ≥ 1 раз / 12 мес. (n=47)	p
Кашель, баллы	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,438
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]	2 [1,5; 2]	0,039*
mMRC, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,613
САТ, баллы	11 [9; 16]	10 [9; 13]	0,363
ФЖЕЛ, % от должного	85 [74; 101]	85 [74; 96]	0,613
ОФВ1, % от должного	68 [58; 78]	65 [52,3; 72,8]	0,438
6-МШТ, метры	545 [380; 670]	405 [310 ;637,5]	0,233
Индекс BODE, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 3]	0,348
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), n пациентов	20	46	0,025*
Тройная терапия (12 мес.), n пациентов	16	22	0,613
СГКС (12 мес.) при обострении, n пациентов	3	15	0,095
Пациенты без повышения уровня эозинофилов крови, %	11,74	8,69	0,613
Пациенты с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови, %	30,44	30,43	0,997
Пациенты с постоянным повышением уровня эозинофилов крови, %	7,83	10,87	0,613
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни для количественных данных, хи-квадрат при сравнении качественных показателей) * $p < 0,05$			

3.4. Сравнение пациентов с наличием и отсутствием терапии глюкокортикостероидами

Для изучения влияния постоянной противовоспалительной терапии в течение года на клинико-anamnestические и функциональные показатели, а также уровень эозинофилов крови, было проведено сравнение групп пациентов, стратифицированных в зависимости от режима использования ИГКС в составе постоянной терапии. Было выделено две группы пациентов – получавших и не получавших постоянно ИГКС. Проведён сравнительный анализ клинико-anamnestических и функциональных показателей пациентов на фоне постоянной терапии ИГКС, либо, соответственно, её отсутствия (таблица 6). Сравнение по частоте обострений и уровню эозинофилов крови вне обострения у пациентов с различной динамикой повышения уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в составе постоянной терапии в течение года продемонстрировано на рисунке 5.

Таблица 6 – Сравнение пациентов в зависимости от использования ИГКС в составе постоянной терапии в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Постоянная терапия ИГКС (n=44)	Неназначение ИГКС (n=117)	p
mMRC, баллы	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,021*
САТ, баллы	10 [9; 16]	14 [10; 16]	0,121
ФЖЕЛ, % от должного	88 [75; 101]	79,5 [70;98]	0,068
ОФВ1, % от должного	69 [60; 78]	60 [52; 70]	0,048*
6-МШТ, метры	550 [374; 680]	420 [308; 600]	0,073
Индекс BODE, баллы	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0,024*
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]	2 [1; 4]	0,027*
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	200 [120; 330]	330 [148; 352]	0,073
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	190 [120; 310]	220 [140; 415]	0,179
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни) * p < 0,05			

Как видно из таблицы, при проведении сравнительного анализа выявлены статистически значимые различия (p < 0,05) по таким признакам, как выраженность одышки по шкале mMRC, частота обострений, ОФВ1, индекс BODE. В то же время, указанные группы пациентов не имели статистически значимых различий (p > 0,05) по уровню эозинофилов крови, как при стабильном течении заболевания, так и при обострении заболевания.

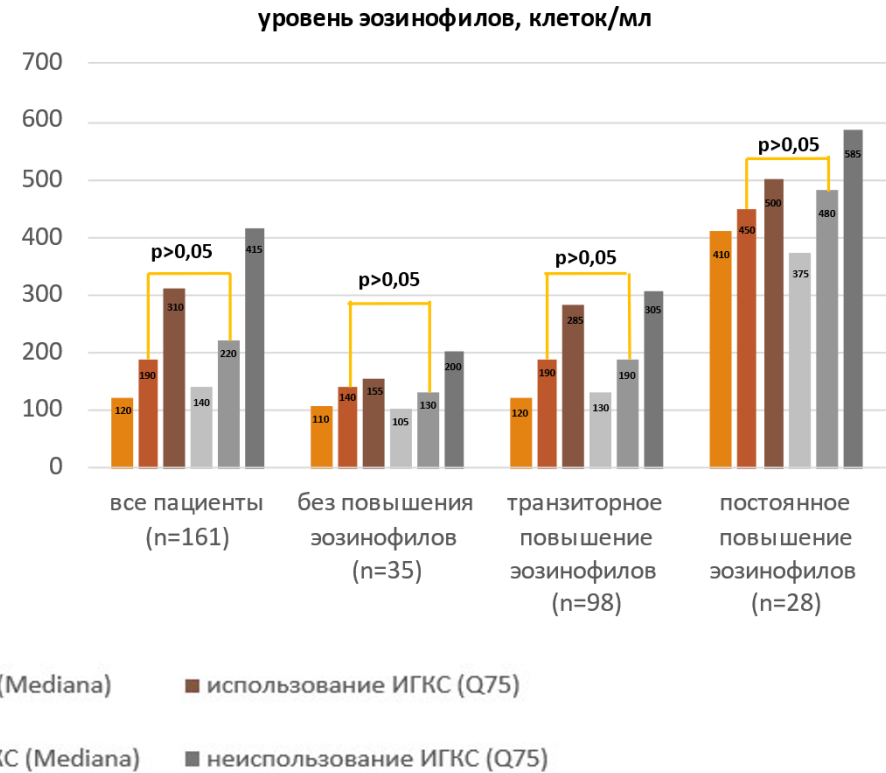
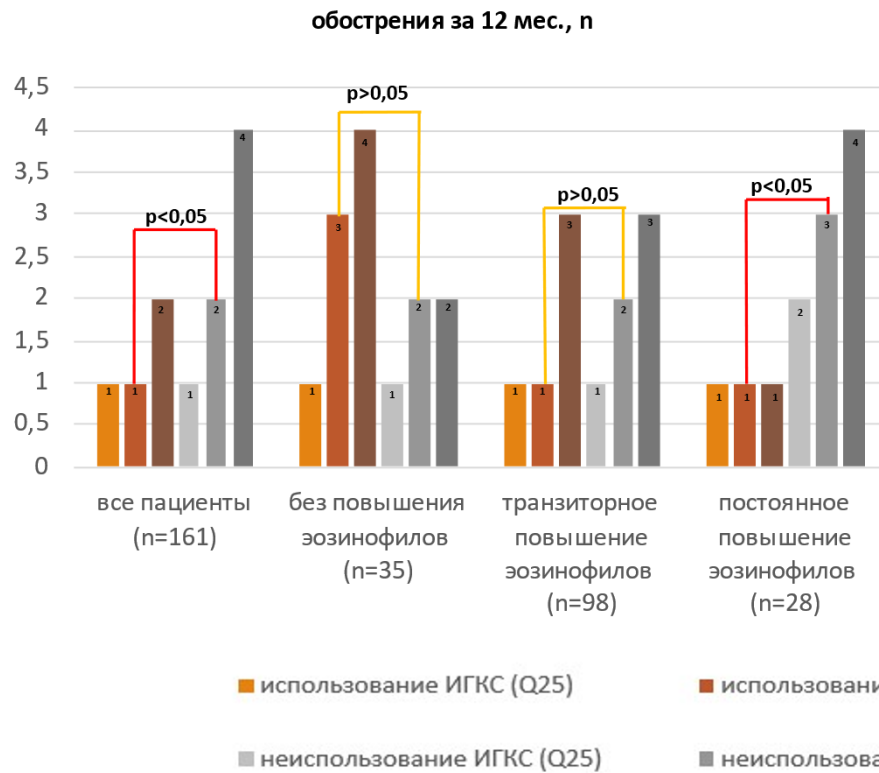


Рисунок 5 – Сравнение по частоте обострений и уровню эозинофилов крови вне обострения у пациентов с различной динамикой повышения уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в составе постоянной терапии в течение года

Дополнительно была проведена стратификация по режиму использования ИГКС у пациентов без повышения уровня эозинофилов крови, у пациентов с транзиторным повышением эозинофилов и у пациентов с постоянным повышением эозинофилов крови.

Сравнение клинико-anamnestических и функциональных показателей в группе пациентов без постоянного повышения уровня эозинофилов (таблица 7) и в группе с транзиторным повышением эозинофилов крови (таблица 8), стратифицированных в зависимости от режима использования ИГКС не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$). В то же время обращает на себя внимание, что у получавших ИГКС в группе пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови обострения регистрировался в среднем в два раза реже, у них были менее выраженные симптомы заболевания, хотя различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Между получавшими и не получавшими постоянной терапии ИГКС у пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по таким показателям как выраженность одышки и частота обострений (таблица 9). Ни в одной из трёх групп пациентов стратификация по режиму использования ИГКС не позволила выявить различий ($p > 0,05$) по уровню эозинофилов крови как при стабильном течении заболевания, так и при обострении заболевания.

Таблица 7 – Сравнение пациентов без повышения уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, $n=35$)

Признак	Постоянная терапия ИГКС (n=10)	Неназначение ИГКС (n=25)	p
mMRC, баллы	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,597
САТ, баллы	10 [8; 12]	15 [11; 17]	0,251
ФЖЕЛ, % от должного	77 [61; 83]	83 [74; 94]	0,787
ОФВ1, % от должного	68 [34; 70]	64 [50; 76]	0,977
6-МШТ, метры	570 [410; 605]	502 [390; 680]	0,974
Индекс BODE, баллы	2 [1; 2]	1 [1; 3]	0,977
Обострения за 12 мес., n	3 [1; 4]	2 [1; 2]	0,536
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	125 [105; 165]	110 [80; 150]	0,977
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	140 [110; 155]	130 [105; 200]	0,977

Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)

Таблица 8 – Сравнение пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=98)

Признак	Постоянная терапия ИГКС (n=22)	Неназначение ИГКС (n=76)	p
mMRC, баллы	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,154
САТ, баллы	11 [9; 15]	16 [11; 16]	0,070
ФЖЕЛ, % от должного	88 [75; 101]	90 [76; 103]	0,672
ОФВ1, % от должного	69 [62; 77]	59 [54; 71]	0,155
6-МШТ, метры	560 [374; 670]	520 [330; 610]	0,315
Индекс BODE, баллы	1 [1; 2]	2 [1; 2,5]	0,154
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 3]	2 [1; 3]	0,344
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	280 [170; 350]	210 [135; 320]	0,299
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	190 [120; 285]	190 [130; 305]	0,837
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)			

Таблица 9 – Сравнение пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=28)

Признак	Постоянная терапия ИГКС (n=12)	Неназначение ИГКС (n=16)	p
mMRC, баллы	1 [1; 1]	2 [1; 2]	0,038*
САТ, баллы	10 [5; 10]	13 [10; 18]	0,139
ФЖЕЛ, % от должного	86 [82; 110]	71 [69; 85]	0,112
ОФВ1, % от должного	74 [62; 82]	59 [49; 65]	0,159
6-МШТ, метры	450 [305; 620]	400 [250; 450]	0,361
Индекс BODE, баллы	1 [1; 1]	2 [1; 3]	0,095
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 1]	3 [2; 4]	0,031*
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	390 [340; 470]	350 [330; 410]	0,361
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	450 [410; 500]	480 [375; 585]	0,628
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)			
* p < 0,05			

При обострении ХОБЛ пациентам назначались СГКС. Для того чтобы оценить, как влияет назначение СГКС при обострении на клинико-функциональные показатели проведён сравнительный анализ групп пациентов, стратифицированных в зависимости от использования СГКС при обострении. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение пациентов в зависимости от использования СГКС в период обострения заболевания в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Назначение СГКС (n=16)	Неназначение СГКС (n=145)	P
mMRC, баллы	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,299
САТ, баллы	12 [10; 16]	13 [10; 16]	0,242
ФЖЕЛ, % от должного	85 [74; 101]	81 [74; 97]	0,475
ОФВ1, % от должного	68 [57; 76]	61 [50; 77]	0,475
6-МШТ, метры	540 [371; 670]	380 [229; 565]	0,123
Индекс BODE, баллы	1 [0,25; 2]	3 [1; 4]	0,146
Обострения за 12 мес., n	2 [1; 2]	4 [3,5; 5]	0,006*
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	210 [122; 340]	340 [330; 370]	0,017*
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	190 [120; 320]	340 [190; 440]	0,118
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни) * p < 0,05			

Как видно из таблицы – выявлены статистически значимые различия (p < 0,05) по частоте последующих обострений в течение года и по уровню эозинофилов крови при обострении.

Дополнительно была проведена стратификация по режиму использования СГКС при обострении у пациентов без повышения, с транзиторным повышением эозинофилов и постоянным повышением эозинофилов крови. Сравнение клинико-anamнестических и функциональных показателей у пациентов без повышения эозинофилов крови не выявило статистически значимых различий (p > 0,05) (таблица 11). У пациентов с транзиторным повышением эозинофилов были выявлены статистически значимые различия (p < 0,05) по частоте обострений в течение года (таблица 12). У пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов обострения регистрировался реже, но различия не были статистически значимы (p > 0,05) (таблица 13). У всех пациентов после курса СГКС были менее выраженные симптомы, хотя различия не были статистически значимы (p > 0,05). Сравнение пациентов по частоте обострений и уровню эозинофилов крови продемонстрировано на рисунке 6.

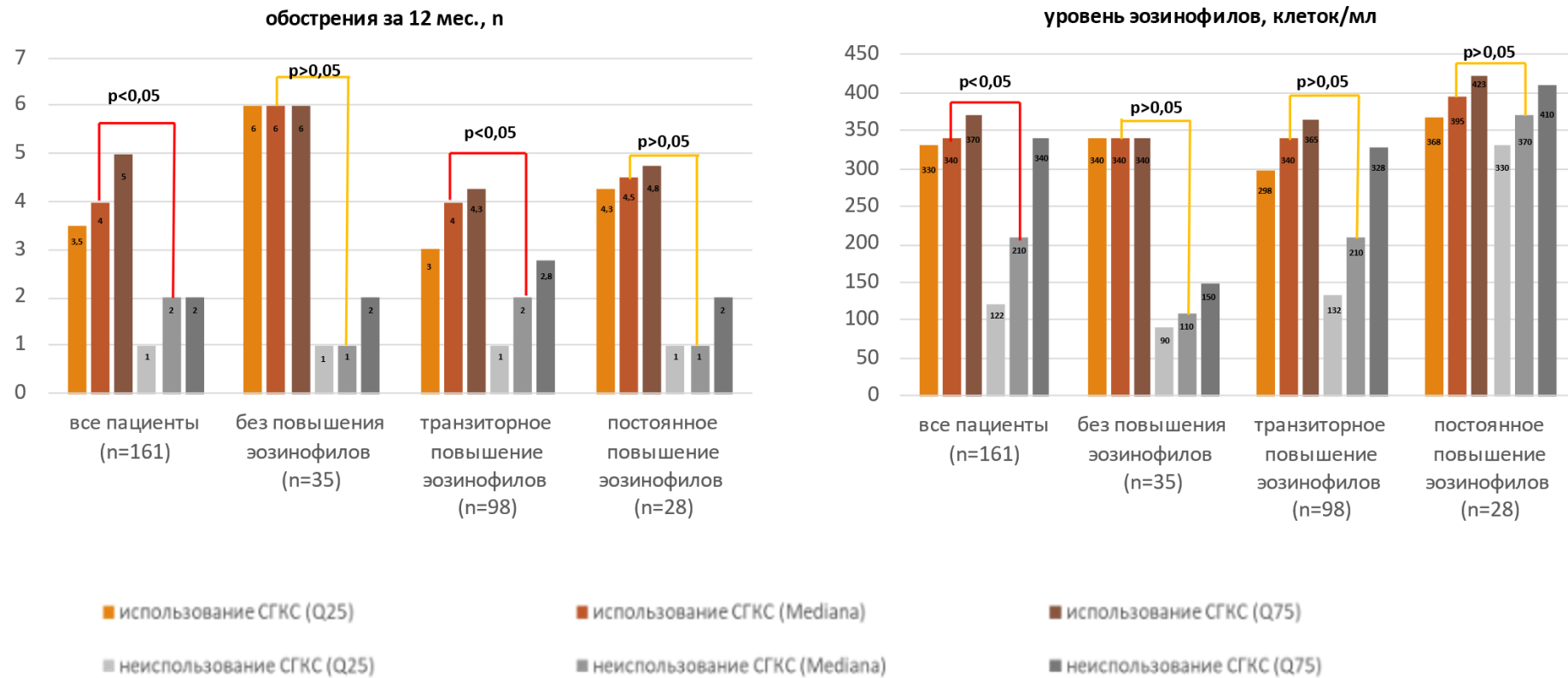


Рисунок 6 – Сравнение пациентов по частоте обострений и уровню эозинофилов крови в зависимости от использования СГКС в период обострения заболевания

Таблица 11 – Сравнение пациентов без повышения уровня эозинофилов периферической крови в зависимости от использования СГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=35)

Признак	Назначение СГКС (n=4)	Неназначение СГКС (n=31)	р
mMRC, баллы	1,5 [0; 2]	4 [4; 4]	0,143
САТ, баллы	10 [8; 12]	15 [11; 17]	0,163
ФЖЕЛ, % от должного	82 [72; 94]	62 [62; 62]	0,215
ОФВ1, % от должного	66 [50; 75]	25 [25; 25]	0,134
6-МШТ, метры	520 [400; 680]	153 [153; 153]	0,141
Индекс BODE, баллы	1 [0,25; 2,75]	5 [5; 5]	0,125
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]	6 [6; 6]	0,244
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	110 [90; 150]	340 [340; 340]	0,126
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	130 [110; 185]	340 [340; 340]	0,131
Примечание – р - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)			

Таблица 12 – Сравнение пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования СГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=98)

Признак	Назначение СГКС (n=9)	Неназначение СГКС (n=89)	р
mMRC, баллы	1 [1; 2]	2 [0,75; 2]	0,722
САТ, баллы	13 [10; 16]	14 [10; 16]	0,278
ФЖЕЛ, % от должного	90 [75; 103]	93 [80; 98]	0,974
ОФВ1, % от должного	68 [58; 76]	65 [57; 76]	0,736
6-МШТ, метры	560 [374; 670]	470 [293; 578]	0,501
Индекс BODE, баллы	1 [0; 2]	2 [0,75; 3,25]	0,507
Обострения за 12 мес., n	2 [1; 2,75]	4 [3; 4,25]	0,024*
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	210 [132; 328]	340 [298; 365]	0,076
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	190 [120; 300]	245 [188; 362]	0,376
Примечание – р - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни) * р < 0,05			

Таблица 13 – Сравнение пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования СГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=28)

Признак	Назначение СГКС (n=3)	Неназначение СГКС (n=25)	P
mMRC, баллы	1 [1; 2]	2 [1,5;2,5]	0,751
САТ, баллы	12 [7; 13]	12 [8; 14]	0,158
ФЖЕЛ, % от должного	84 [70; 104]	71 [69; 72]	0,751
ОФВ1, % от должного	65 [57; 79]	66 [56; 76]	0,998
6-МШТ, метры	410 [300; 601]	315 [263; 368]	0,759
Индекс BODE, баллы	1 [1; 2]	2,5 [1,75; 3,25]	0,751
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]	4,5 [4,25; 4,75]	0,255
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	370 [330; 410]	395 [368; 423]	0,995
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	465 [368; 570]	460 [455; 465]	0,982
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)			

3.5. Сравнение пациентов с наличием и отсутствием тройной терапии

Было изучено влияние постоянного использования тройной терапии на клинично-anamnestические и функциональные показатели. Сравнение указанных показателей не выявило значимых различий ($p > 0,05$) между получавшими и не получавшими тройную терапию по анализируемым показателям (таблица 14). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий у получавших тройную терапию, отмечена меньшая выраженность симптоматики и снижение частоты обострений на фоне проводимой терапии.

Стратификация на получавших и не получавших постоянно тройную терапию у пациентов без повышения эозинофилов (таблица 15), с транзиторным повышением эозинофилов (таблица 16) и с постоянным повышением уровня эозинофилов (таблица 17) также не выявила значимых различий ($p > 0,05$) клинично-функциональных показателей. У пациентов с транзиторным повышением эозинофилов были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) уровня эозинофилов крови между получавшими и не получавшими тройную терапию. Эти различия выявлялись только при стабильном течении заболевания. Во всех трёх группах отмечена менее выраженная симптоматика и уменьшение частоты обострений на фоне проводимой терапии, хотя различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Таблица 14 – Сравнение пациентов в зависимости от постоянного использования тройной терапии в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Назначение тройной терапии (n=28)	Неназначение тройной терапии (n=133)	p
mMRC, баллы	2 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0,832
САТ, баллы	13 [10; 16]	11 [9; 16]	0,363
ФЖЕЛ, % от должного	96 [74; 104]	83 [74; 97]	0,424
ОФВ1, % от должного	69 [58; 76]	67 [56; 76]	0,748
6-МШТ, метры	560 [418; 680]	520 [310; 650]	0,421
Индекс BODE, баллы	1 [1; 1,25]	2 [1,25; 3]	0,524
Обострения за 12 мес., n	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,424
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	340 [340; 360]	330 [308; 450]	0,497
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	400 [320; 430]	360 [320; 455]	0,424
Примечание – p – сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)			

Таблица 15 – Сравнение пациентов без повышения уровня эозинофилов крови в зависимости от использования тройной терапии в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=35)

Признак	Назначение тройной терапии (n=4)	Неназначение тройной терапии (n=31)	p
mMRC, баллы	2,5 [2; 2,25]	2,5 [2; 3]	0,743
САТ, баллы	11 [10; 12]	15 [11; 17]	0,079
ФЖЕЛ, % от должного	90 [77; 97]	82 [72; 92]	0,628
ОФВ1, % от должного	72 [60; 78]	64 [49; 74]	0,543
6-МШТ, метры	570 [540; 600]	502 [380; 680]	0,393
Индекс BODE, баллы	2 [0,75; 1,25]	2 [0,5; 3]	0,643
Обострения за 12 мес., n	2,5 [2; 3]	3,5 [2; 3,5]	0,819
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	160 [110; 210]	110 [90; 150]	0,640
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	170 [140; 200]	120 [105; 170]	0,643
Примечание – p – сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)			

Таблица 16 – Сравнение пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования тройной терапии в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=98)

Признак	Назначение тройной терапии (n=18)	Неназначение тройной терапии (n=80)	p
mMRC, баллы	2 [2; 3]	2 [2; 3,5]	0,996
САТ, баллы	11 [10; 17]	14 [10; 16]	0,208
ФЖЕЛ, % от должного	100 [82;104]	88 [75; 101]	0,665
ОФВ1, % от должного	69 [53; 73]	68 [59;77]	0,920
6-МШТ, метры	580 [410; 710]	550 [320; 650]	0,655
Индекс BODE, баллы	2 [2; 2,75]	2 [2; 3,5]	0,925
Обострения за 12 мес., n	2 [1,25; 3]	2,5 [2; 3]	0,665
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	330 [300; 348]	320 [100; 340]	0,934
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	510 [305; 520]	310 [300; 385]	0,039*
Примечание – p – сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни) * p <0,05			

Таблица 17 – Сравнение пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования тройной терапии в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=28)

Признак	Назначение тройной терапии (n=6)	Неназначение тройной терапии (n=22)	p
mMRC, баллы	2 [2; 3]	2,5 [2; 3,5]	0,530
САТ, баллы	10 [10; 12]	13 [10; 16]	0,177
ФЖЕЛ, % от должного	82 [71; 110]	83[70; 91]	0,757
ОФВ1, % от должного	71 [65; 83]	64[51; 78]	0,252
6-МШТ, метры	310 [263; 470]	483 [420; 646]	0,432
Индекс BODE, баллы	1 [0,25; 1]	1 [1; 2,75]	0,451
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2,75]	2 [2; 2,75]	0,392
Уровень эозинофилов при обострении, клеток/мл	375 [340; 410]	370 [330; 440]	0,957
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	465 [368; 592]	455 [440; 470]	0,757
Примечание – p – сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)			

3.6. Корреляционные отношения между клинико-anamнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов

Для установления связи между клинико-функциональными показателями у обследуемых пациентов был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционные отношения между уровнем эозинофилов крови и клинико-anamнестическими, функциональными характеристиками (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Уровень эозинофилов крови вне обострения, клеток/мл	Уровень эозинофилов крови при обострении, клеток/мл
Выраженность кашля, баллы	$r=-0,006$; $p=0,989$	$r=-0,391$; $p=0,11381$
Продукция мокроты, баллы	$r=0,1356$; $p=0,791$	$r=0,177$; $p=0,656$
mMRC, баллы	$r=-0,067$; $p=0,861$	$r=0,028$; $p=0,949$
Индекс курения, пачка/лет	$r=-0,022$; $p=0,954$	$r=0,052$; $p=0,901$
Обострения за 12 мес.	$r=0,0701$; $p=0,862$	$r=-0,075$; $p=0,861$
Курсы АБТ за 12 мес.	$r=0,065$; $p=0,861$	$r=-0,121$; $p=0,823$
ОФВ1, % от должного	$r=0,071$; $p=0,862$	$r=-0,028$; $p=0,9493$
6-МШТ, метры	$r=-0,027$; $p=0,94936$	$r=0,152$; $p=0,74639$
Индекс BODE, баллы	$r=-0,183$; $p=0,649$	$r=-0,208$; $p=0,561$
Примечания: r - коэффициент корреляции, p - сравнение показателей (критерий Спирмена)		

Анализ продемонстрировал отсутствие корреляционной связи между клинико-anamнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови как при стабильном течении, так и при обострении заболевания.

В то же время была продемонстрирована сильная положительная корреляция между такими показателями, как выраженность одышки по шкале mMRC и индекс курения, выраженность одышки и частота обострений в течение года, частота обострений и количество курсов АБТ в течение года, индекс курения и индекс BODE. Выявлена сильная отрицательная корреляция между индексом курения и ОФВ1. Выявлена положительная корреляция средней силы между частотой обострений и индексом BODE, ОФВ1 и индексом BODE, дистанцией в 6-МШТ и индексом BODE (таблица 19). Полученные данные свидетельствуют о том, что необходим учёт дополнительных факторов, позволяющих установить связь между клинико-anamнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови.

Таблица 19 – Корреляционные отношения между клинико-anamнестическими характеристиками (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Продукция мокроты, баллы	mMRC, баллы	Индекс курения, пачка/лет	Обострения за 12 мес.	Курсы АБТ за 12 мес.	ОФВ1, % от должного	6-МШТ, метры	Индекс BODE, баллы
Выраженность кашля, баллы	r=0,140 p=0,786	r=-0,377; p=0,132	r=-0,093; p=0,861	r=-0,087; p=0,861	r=0,401; p=0,108	r=0,118; p=0,826	r=-0,233; p=0,480	r=0,073; p=0,861
Продукция мокроты, баллы	–	r=0,103; p=0,861	r=0,182; p=0,649	r=0,327; p=0,222	r=0,443; p=0,083	r=-0,066; p=0,860	r=-0,129; p=0,802	r=0,235; p=0,481
mMRC, баллы	–	–	r=0,764; p=0,001*	r=0,774; p=0,001*	r=0,358; p=0,161	r=-0,712; p=0,001*	r=-0,002; p=0,994	r=0,526; p=0,027
Индекс курения, пачка/лет	–	–	–	r=0,428; p=0,085	r=0,401; p=0,108	r=-0,742; p=0,002**	r=-0,102; p=0,861	r=0,786; p=0,009**
Обострения за 12 мес.	–	–	–	–	r=0,748; p=0,001*	r=-0,442; p=0,0831	r=-0,166; p=0,692	r=0,493; p=0,042**
Курсы АБТ за 12 мес.	–	–	–	–	–	r=-0,228; p=0,485	r=-0,248; p=0,462	r=0,431; p=0,085
ОФВ1, % от должного	–	–	–	–	–	–	r = 0,952 p=0,861	r = 0,647 p=0,002**
6-МШТ, метры	–	–	–	–	–	–	–	r = 0,645 p=0,002**
Примечания: r – коэффициент корреляции (сильная от $\pm 0,7$ до ± 1 , средняя от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, слабая от 0 до $\pm 0,299$) p – сравнение показателей (критерий Спирмена): * p < 0,01, ** p < 0,05								

3.7. Клинико-anamнестические и функциональные характеристики пациентов с различным уровнем эозинофильного катионного белка

Учитывая незначительные различия между клинико-функциональными показателями в группах с различной динамикой изменения уровня эозинофилов, отсутствие корреляции между клинико-anamнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови, а также с целью поиска дополнительных факторов, позволяющих установить связь между клинико-anamнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови была проведена стратификация пациентов по уровню ECP. В первую группу включены пациенты с повышением ECP, во вторую – без повышения ECP. Данные представлены в таблице 20, продемонстрированы на рисунке 7.

Таблица 20 – Сравнительный анализ клинико-функциональных параметров пациентов с различным уровнем ECP (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	ECP <24нг/мл (n= 123)	ECP ≥24нг/мл (n= 38)	P
Кашель, баллы	1,9 [0,8; 2,5]	1,6 [0,5; 2,5]	0,497
Продукция мокроты, баллы	2 [1,5; 2,4]	1,7 [0,8; 2,1]	0,021*
mMRC, баллы	1 [0,5; 1,5]	3 [2; 4]	0,009*
САТ, баллы	10 [5; 14]	14 [7; 16]	0,363
ФЖЕЛ, % от должного	78 [56; 81]	76 [54; 79]	0,425
ОФВ1, % от должного	69 [54; 75]	67 [57; 77]	0,434
6-МШТ, метры	540 [372; 670]	450 [303; 638]	0,421
Индекс BODE, баллы	1 [1; 2]	3 [2; 4]	0,011*
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]	3 [2; 3,75]	0,021*
Курсы АБТ (12 мес.), n	1,5 [1; 3]	1 [0; 1]	0,041*
Пневмония (12 мес.), %	22	50	–
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни) * p <0,05			

Между группами были выявлены статистически значимые различия (p <0,05) по следующим показателям: продукция мокроты, выраженность одышки по шкале mMRC, индекс BODE, частота обострений, количество курсов АБТ в течение года.

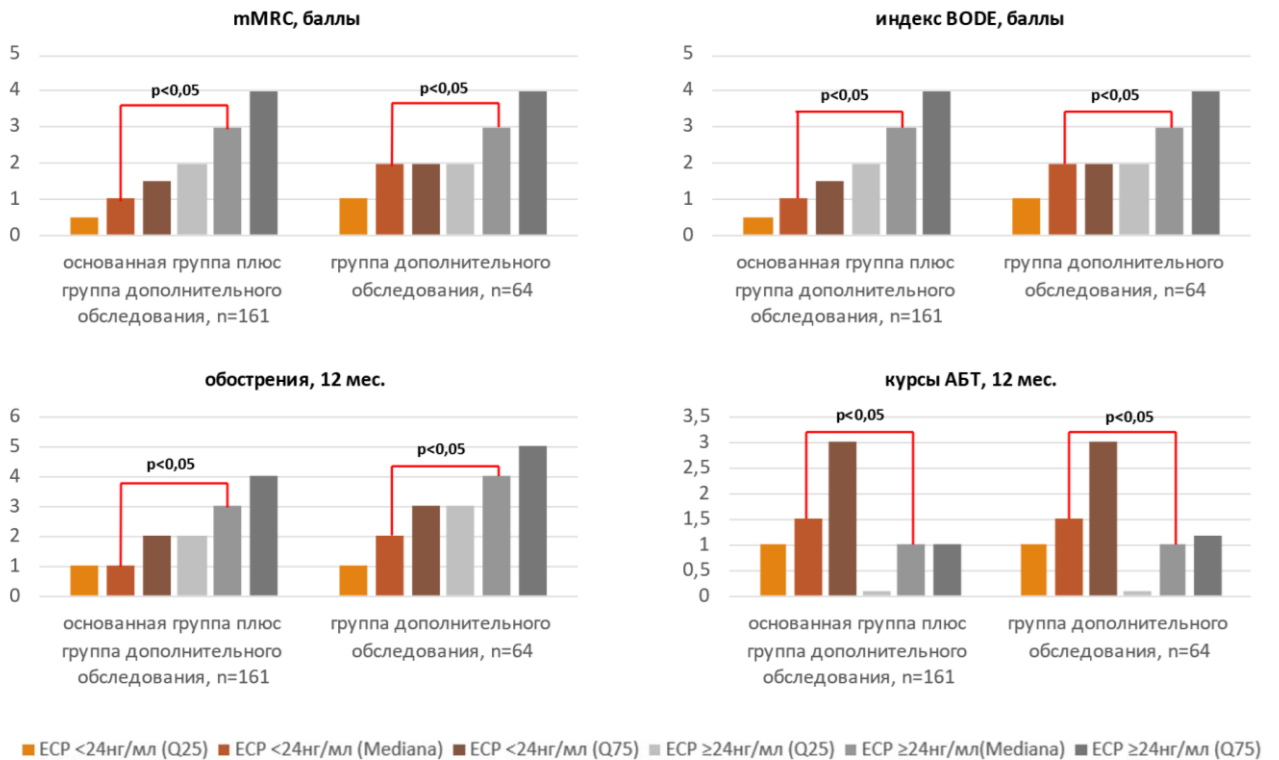


Рисунок 7 – Сравнение пациентов с различным уровнем ECP

Учитывая, что изолированный показатель ОФВ1 не в полной мере отражает тяжесть изменений, происходящих в лёгких пациентов ХОБЛ [235-237], у пациентов, включённых в группу дополнительного обследования была проведена бодиплетизмография с исследованием диффузионной способности легких по монооксиду углерода и МСКТ грудной клетки в режиме высокого разрешения с оценкой степени эмфиземы легких и денситометрией легочной ткани.

В ходе проведенного сравнительного анализа получены важные с клинической точки зрения данные, свидетельствующие о том, что между группами пациентов, стратифицированных по уровню ECP, имелись статистически значимые различия ($p < 0,05$) по таким показателям, как выраженность одышки по шкале mMRC, индекс BODE, количество курсов АБТ в течение года, а также ООЛ, DL CO, денситометрический индекс эмфиземы легких. В то же время, между группами не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по показателю ОФВ1.

Клинико-функциональная характеристика пациентов группы дополнительного обследования представлена в таблице 21. Сравнение клинико-функциональных и рентгенологических характеристик пациентов группы дополнительного обследования, стратифицированных по уровню ECP, представлено в таблице 22.

Таблица 21 – Клинико-функциональная характеристика пациентов группы дополнительного обследования (n=64)

Признак	Группа дополнительного обследования
Кашель, баллы	2 [2; 3]
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]
mMRC, баллы	1 [0,8; 2]
ФЖЕЛ, % от должного	88 [75; 102]
ОФВ1, % от должного	68 [57; 76]
6-МШТ, метры	540 [363; 670]
Индекс BODE, баллы	1 [0,8; 2]
Обострения за 12 мес., n	2 [1; 3]
Курсы АБТ (12 мес.), n	1 [1; 2]
Пневмония (12 мес.), n (%)	18 (28,1)
ООЛ, % от должного	135 [112; 191]
DL CO, % от должного	83,4 [67,2; 96,5]
КТ-признаки “воздушных ловушек”, n (%)	41 (64,1)
КТ-признаки эмфиземы легких, n (%)	10 (15,6)
Денситометрический индекс эмфиземы легких, %	2 [1,0; 3,7]

Таблица 22 – Сравнение клинико-функциональных и рентгенологических характеристик пациентов группы дополнительного обследования, стратифицированных по уровню ЕСР (n=64)

Признак	ЕСР <24нг/мл (n= 34)	ЕСР ≥24нг/мл (n= 30)	p
mMRC, баллы	2 [1; 2]	3 [2; 4]	0,041*
Индекс BODE, баллы	2 [1; 3]	4 [3; 5]	0,045*
Обострения за 12 мес., n	2 [1; 3]	4 [3; 5]	0,023*
ОФВ1, % от должного	65 [50; 85]	67 [50; 84]	0,757
ООЛ, % от должного	129 [109; 145]	175 [123; 223]	0,043*
DL CO, % от должного	79 [71; 87]	74,2 [68; 80]	0,957
КТ-признаки “воздушных ловушек”, %	32,4	83,3	–
Денситометрический индекс эмфиземы %	1,8 [0,7; 2,9]	3,0 [2,3; 3,7]	0,041*
Курсы АБТ (12 мес.), n	1,5 [1; 3]	1 [0,1; 1,2]	0,044*
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), %	19,5	52,6	–
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни) * p <0,05			

С целью поиска статистически значимых связей между клинико-анамнестическими показателями и уровнем ЕСР имеющиеся данные были подвергнуты регрессионному анализу. В качестве зависимой переменной использовался уровень ЕСР, в качестве независимых – остальные факторы. Статистически значимые результаты приставлены в таблице 23.

Таблица 23 – Статистически значимые результаты регрессионного анализа (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	Коэффициент наклона прямой	Стандартное отклонение	p	adj.p
Кашель, баллы	-10,148	4,014	0,012*	0,028*
Продукция мокроты, баллы	5,385	2,022	0,009**	0,022*
Количество обострений за 12 мес., n	2,765	0,420	0,001**	0,004**
Два и более обострений за 12 мес., n	8,221	1,171	0,001**	0,001**
Госпитализация (12 мес.), n	5,869	1,424	0,001**	0,001**
Пневмония (12 мес.), n	6,669	1,376	0,001**	0,003**
Курсы АБТ (12 мес.), n	6,669	1,376	0,001**	0,001**
Без базисной терапии	-4,889	1,277	0,002**	0,002**
ДДБА±ДДАХ (12 мес.) до обострения, n	3,573	1,375	0,011*	0,025*
Постоянный прием ИГКС (12 мес.) до обострения, n	3,573	1,375	0,002**	0,025*
СГКС (12 мес.) при обострении, n (%)	12,712	2,439	0,001**	0,002**
Тройная терапия (12 мес.), n	6,169	1,687	0,003**	0,001**
Уровень эозинофилов, при обострении, %	0,659	0,235	0,001**	0,018*
Уровень эозинофилов, при обострении, клеток/мл	5,445	1,618	0,005**	0,003*
Уровень эозинофилов, вне обострения, клеток/мл	8,641	3,232	0,008**	0,022*
Примечания: p - сравнение показателей, adj.p - значение p после поправки по Бенджамини-Хокбергу * p <0,05, ** p <0,01				

Полученные данные продемонстрировали наличие статистически достоверной ($p > 0,05$) связи не только между уровнем ECR и уровнем эозинофилов крови, но и между уровнем ECR и указанными клинико-анамнестическими показателями.

Полученные данные продемонстрировали, что высокий уровень ECR ассоциирован с более тяжелым течением ХОБЛ. Более 50% пациентов с повышенным уровнем ECR получали постоянно ИГКС, 36% получали двойную бронхолитическую терапию в сочетании с ИГКС, более 50% пациентов получали СГКС и антибиотики во время обострений.

Для количественной оценки влияния частоты обострения ХОБЛ в течение следующих 12 месяцев, уровня эозинофилов и ECR в периферической крови на прогноз заболевания были рассчитаны отношения шансов (ОШ).

Для частоты обострений ХОБЛ в течение следующих 12 месяцев были получены следующие значения ОШ ее влияние на тяжесть течения заболевания: «тяжесть заболевания», предиктор — частота обострений 10,852 [1,642; 94,943], $p=0,008$. Для уровня эозинофилов периферической крови у пациентов ХОБЛ были получены следующие значения ОШ ее влияния на тяжесть течения заболевания: «тяжесть заболевания», предиктор – повышение уровня эозинофилов в периферической крови 11,432 [2,547; 43,121], $p=0,000036$. Для уровня ECR периферической крови у пациентов ХОБЛ были получены следующие значения ОШ ее влияния на тяжесть течения заболевания: «тяжесть заболевания», предиктор – ECR периферической крови 11,931 [2,987; 40,214], $p=0,0001115$. При расчете комбинации влияния двух факторов: частоты обострений и повышения уровня эозинофилов периферической крови на течение ХОБЛ, было получено следующее ОШ: «тяжесть заболевания», предиктор — сочетание повышения уровня эозинофилов и частых обострений ХОБЛ 11,692 [3,549; 59,472], $p=0,0000194$. При расчете комбинации влияния двух факторов: частоты обострений и повышения уровня эозинофилов ECR в периферической крови на течение ХОБЛ, было получено следующее ОШ: «тяжесть заболевания», предиктор – сочетание повышения уровня эозинофилов и частых обострений ХОБЛ 18,152 [4,972; 63,881], $p=0,0000271$.

Таким образом, наиболее важным прогностическим критерием тяжелого течения ХОБЛ является сочетание частых обострений и наличия повышения уровня ECR у пациента, тогда как сочетание частых обострений и наличия повышения уровня эозинофилов в периферической крови у пациента более рационально учитывать при отсутствии возможности провести исследование, поскольку эти данные являются менее значимыми.

Полученные результаты позволили предложить ещё один подход для стратификации пациентов – стратифицировать их как по уровню эозинофилов крови (<100 клеток / мл и ≥ 100 клеток / мкл), так и по количеству среднетяжёлых и тяжёлых обострений в течение года (<2 обострений / год и ≥ 2 обострений / год) (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение клинико-функциональных характеристик пациентов, стратифицированных по уровню эозинофилов, уровню ECP и количеству обострений / госпитализаций (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	эозинофилы <100 клеток/мл, ECP <24нг/мл и <2 обострений/год (n= 112)	эозинофилы ≥100 клеток/мл, ECP ≥24нг/мл и ≥2 обострений/год (n= 49)	p
mMRC, баллы	1 [0,5; 2]	3 [2; 4]	0,021*
ОФВ1, % от должного	71 [56; 83]	64 [53; 76]	0,857
6-МШТ, метры	620 [492; 738]	404 [278; 534]	0,753
Индекс BODE, баллы	1 [1; 2,5]	3,5 [2,5; 4,5]	0,023*
Курсы АБТ при обострении (12 мес.), n	0,8 [0,5; 1,2]	2,3 [1,4; 3,3]	0,024*
Пневмония (12 мес.), %	38	54	–
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни) * p <0,05			

Как видно из предоставленной таблицы, при проведении сравнительного анализа пациентов стратифицированных указанным образом пациенты с уровнем эозинофилов крови <100 клеток / мл, ECP <24нг/мл и <2 обострений / год имели статистически значимые различия (p <0,05) с пациентами, имеющими уровень эозинофилов крови ≥100 клеток / мл, ECP ≥24нг/мл и ≥2 обострений / год, по таким признакам, как выраженность одышки по шкале mMRC, индекс BODE, количество курсов АБТ в течение года.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, обострения ХОБЛ являются ключевыми факторами в течение заболевания, поскольку они негативно влияют состояние здоровья пациентов, прогрессирование заболевания, а также смертность от этого заболевания [37, 49]. В настоящее время продемонстрировано, что повышение уровня эозинофилов периферической крови является одним из биомаркером клинико-функциональных особенностей течения и обострений ХОБЛ [201]. В последних версиях GOLD рекомендуется проводить оценку уровня эозинофилов крови у пациентов ХОБЛ. Указываются пороговые значения уровня эозинофилов крови <100 клеток / мкл и >300 клеток / мкл, которые следует рассматривать как ориентировочные оценки для принятия решения в клинической практике, поскольку эффекты ИГКС наблюдаются при уровне эозинофилов >100 клеток / мкл, с наибольшим эффектом при уровне ≥ 300 клеток / мкл [37].

В настоящее время установлено, что у большинства пациентов в течение года сохраняется стабильный уровень эозинофилов крови в пределах пороговых значений <100 , $100-300$ и ≥ 300 клеток / мкл [41]. У значительной части пациентов ХОБЛ наблюдается стабильное количество эозинофилов периферической крови $\geq 2\%$ в течение трёх лет [182]. В то же время вариабельность уровня эозинофилов крови с течением времени может являться клинической проблемой, когда этот биомаркер используется при принятии решения о назначении или неназначении ИГКС, а также СГКС при обострении заболевания [238-240]. Вариабельность результатов оценки уровня эозинофилов крови может определяться аналитической вариацией, биологической внутрииндивидуальной вариацией и биологической вариацией между субъектами. Лабораториями в настоящее время используется эффективный процесс контроля качества, поэтому лабораторные результаты можно рассматривать как точную оценку количества эозинофилов крови на момент отбора пробы. Несмотря на то, что в клинических исследованиях продемонстрирована стабильность уровня эозинофилов крови с течением времени, существуют источники индивидуальной вариабельности, которые могут повлиять на результат исследования в конкретный момент времени, и это может повлиять на принятие решения в клинической практике. Поскольку уровень эозинофилов крови может колебаться вследствие различных причин, не связанных с течением заболевания, то в настоящее время признаётся, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше охарактеризовать роль характера повышения их уровня и их активность у пациентов ХОБЛ и понять ее влияние на принятие клинических решений [44].

Оценка уровня эозинофилов крови на сегодняшний день является значимым научно обоснованным доступным в широкой клинической практике предиктором терапевтического

ответа при назначении ГКС у пациентов ХОБЛ. В то же время, учитывая внутрииндивидуальную вариацию уровня эозинофилов, необходимы дополнительные критерии для оценки возможного ответа на терапию ГКС. Одним из возможных подходов в решении этой проблемы может стать оценка уровня эозинофилов, дополненная оценкой их функциональной активности.

Исходя из этого предположения, основываясь на данных опубликованных исследований, целью настоящего исследования явилась необходимость изучить роль повышения уровня и активности эозинофилов крови в развитии хронического воспаления дыхательных путей при ХОБЛ и оценить его вклад в клинико-функциональные особенности течения заболевания. Для решения поставленной цели исследования на основании оценки динамики уровня эозинофилов крови как при обострении, так и при стабильном течении заболевания, было выделено три группы пациентов: группа пациентов без повышения уровня эозинофилов, со стабильным повышением уровня эозинофилов и группа пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови. Для оценки активности эозинофилов, проводимой на основании оценки уровня ESR, было выделено две группы пациентов: с повышением ESR и без повышения уровня ESR.

Несмотря на то, что повышение уровня эозинофилов крови $\geq 2\%$ в настоящее время рассматривается в качестве одного из критериев развития обострения ХОБЛ, наряду с другими критериями, такими как повышение уровня нейтрофилов, СРБ, диспноэ и др. [241], мы получили результаты, свидетельствующие о том, что оценка повышения уровня эозинофилов крови не может быть использована в качестве изолированного маркера риска обострений и риска развития пневмоний. Количество обострений ХОБЛ в течение года не зависело от уровня эозинофилов в периферической крови. Это коррелирует с данными других исследований, в которых было показано, что частота обострений ХОБЛ достоверно выше при более высоких уровнях эозинофилов крови только у бывших курильщиков, у пациентов, получающих ИГКС, а также у пациентов мужского пола [242, 243]. Отмена же ИГКС связана с увеличением частоты обострений ХОБЛ у пациентов с более высокими уровнями эозинофилов крови [217, 244], а более высокий уровень эозинофилов крови является основанием для назначения ИГКС с целью снижения частоты обострений [199, 213], а также СГКС при обострении [245]. В то же время связь между уровнем эозинофилов крови и повышением риска обострений продемонстрирована только у пациентов со степенью ограничения воздушного потока от средней степени тяжести до тяжелой [246]. В исследованиях же, где у пациентов ХОБЛ не учитывалась степень ограничения воздушного потока, не была обнаружена связь между уровнем эозинофилов крови и частотой обострений,

то есть уровень эозинофилов крови не может быть использован для прогнозирования риска будущих обострений [247].

В связи с этими данными нами была проведена стратификация пациентов с ХОБЛ по частоте обострений. Однако, мы не выявили различий между этими группами по уровню эозинофилов крови ($p > 0,05$). Это может быть связано с тем, что большинство включённых пациентов не имели тяжёлой степени ограничения воздушного потока (имели ОФВ1 $> 50\%$). Также сравниваемые группы не имели достоверных различий по клинико-anamnestическим и функциональным характеристикам, наличию или отсутствию постоянной терапии ИГКС, назначению СГКС при обострении, степени тяжести течения ХОБЛ ($p > 0,05$).

В настоящее время имеются противоречивые данные о связи между ОФВ1 и уровнем эозинофилов крови. В одних исследованиях показано, что пациенты ХОБЛ с более высоким уровнем эозинофилов имеют менее выраженные изменения вентиляционной способности легких [165, 248]. В других исследованиях показано что повышенное количество эозинофилов было связано со снижением ОФВ1 [206]. Точная природа связи между эозинофильным воспалением и изменением ОФВ1 у пациентов ХОБЛ на сегодняшний день остается неясной [49, 193]. При проведении статистического анализа данных, полученных в ходе настоящего исследования, не было установлено связи между уровнем эозинофилов крови и степенью снижения ОФВ1 ($p > 0,05$).

С целью поиска статистически значимых связей уровня эозинофилов с другими клинико-функциональными параметрами был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Выявлена сильная положительная корреляция между такими показателями как выраженность одышки по шкале mMRC и индекс курения ($p < 0,01$), частота обострений и количество курсов АБТ в течение года ($p < 0,01$), индекс курения и индекс BODE ($p < 0,01$). Выявлена, сильная отрицательная корреляция между индексом курения и ОФВ1 ($p < 0,01$), положительная корреляция средней силы между частотой обострений и индексом BODE ($p < 0,05$). В то же время, такие показатели тяжести течения заболевания, как выраженность одышки, индекс BODE не имели корреляционной связи с уровнем эозинофилов ($p > 0,05$) как при стабильном течении, так и при обострении заболевания.

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что постоянный прием ИГКС сопряжён с более высоким риском развития пневмоний ($p < 0,05$). По данным международных исследований у пациентов, имеющих уровень эозинофилов крови $< 2\%$, в сравнении с пациентами, имеющими более высокий уровень эозинофилов, имеет место достоверное повышение риска развития пневмонии [249, 250]. В представленном исследовании не было выявлено связи между частотой развития пневмоний и уровнем эозинофилов крови ($p > 0,05$), что может быть связано с использованием данными пациентами при назначении

ИГКС, вне зависимости от уровня эозинофилов в периферической крови. Эта гипотеза подтверждается данными опубликованных исследований, в которых показано, что назначение ИГКС у пациентов с ОФВ1 < 50% и уровнем эозинофилов крови < 340 клеток / мкл достоверно повышает риск развития пневмонии в сравнении с пациентами с уровнем эозинофилов > 340 клеток / мкл и ОФВ1 > 50% [251].

Нами также получены данные о том, что у пациентов, включённых в настоящее исследование и перенесших в процессе проспективного наблюдения пневмонию, на момент включения в исследование, выявлялась достоверно большая “гнойность” мокроты ($p < 0,05$). Эти пациенты чаще получали ИГКС ($p < 0,05$). При этом уровень эозинофилов крови, а также вариабельность изменения уровня эозинофилов крови не имели достоверных различий ($p > 0,05$) между пациентами, перенесшими пневмонию и теми, у кого в течение года не было выявлено пневмоний. Таким образом, оценка уровня эозинофилов крови, предшествующей динамики (вариабельности) изменения уровня эозинофилов крови, оценка выраженности симптомов ХОБЛ, частоты предшествующих обострений и пневмоний, вероятно, не является в полной мере надёжными предикторами формирования фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и предиктором положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС у пациентов ХОБЛ. Вероятно, одним из возможных подходов в решении этой проблемы может стать оценка уровня эозинофилов, дополненная оценкой их функциональной активности.

Учитывая, что в последних рекомендациях GOLD [37] назначение критериями назначения ИГКС является как частота обострений, так и уровень эозинофилов периферической крови, мы постарались выявить связь уровня эозинофилов и тактики назначения ИГКС и СГКС. Полученные нами данные согласовываются с данными исследований, в которых показано, что назначение ИГКС у пациентов ХОБЛ не оказывает влияния на уровень эозинофилов периферической крови [252], незначительное влияние можно отследить только у пациентов ХОБЛ, которые ранее не получали ИГКС [253].

При анализе групп пациентов, включённых в настоящее исследование, стратифицированных в зависимости от использования ИГКС, было продемонстрировано отсутствие влияния терапии ИГКС на уровень эозинофилов крови (в том числе в подгруппах без повышения эозинофилов ($p > 0,05$), с транзиторным повышением эозинофилов ($p > 0,05$), постоянным повышением уровня эозинофилов ($p > 0,05$)) в процессе проспективного наблюдения.

С другой стороны, опубликованы данные показывающие, что у пациентов ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления назначение ИГКС связано со снижением частоты последующих обострений [211-219], более медленным снижением ОФВ1 [254]. Мы также продемонстрировали влияние ИГКС на динамику симптомов (выраженность одышки по шкале

mMRC), ОФВ1, индекс BODE, частоту обострений ($p < 0,05$). При анализе подгрупп с постоянным повышением, транзиторным повышением уровня эозинофилов крови и без повышения эозинофилов уровня крови влияние ИГКС на выраженность одышки и частоту обострений достоверно выявлялась ($p < 0,05$) у пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов. Эта же закономерность выявлялась и у пациентов с транзиторным повышением эозинофилов, и у пациентов без повышения уровня эозинофилов крови, но не была статистически достоверной ($p > 0,05$). Указанные закономерности, свидетельствуют о том, что оценка предшествующей динамики (вариабельности) уровня эозинофилов крови может быть использована в качестве одного из предикторов положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС.

Установлено, что использование СГКС снижает уровень эозинофилов крови [255]. Позднее было установлено, что использование СГКС способствует снижению риска обострений [255-258]. Снижение частоты обострений после применения СГКС при обострении ХОБЛ было продемонстрировано и у пациентов, включённых в настоящее исследование ($p < 0,05$). Снижение частоты последующих обострений после назначения курса СГКС было статистически достоверным ($p < 0,05$) в группе пациентов, имеющих транзиторное повышение уровня эозинофилов крови. Различия были выявлены и у пациентов с постоянным повышением, и у пациентов без повышения уровня эозинофилов крови, однако они не были статистически достоверны ($p > 0,05$). Следовательно, в качестве одного из предикторов положительного терапевтического ответа при назначении СГКС во время обострений ХОБЛ может быть использована оценка вариабельности уровня эозинофилов крови, проведенная непосредственно перед назначением СГКС, при этом она должна согласовываться с остальными данными клинического обследования.

С целью определения вклада каждого из клинико-функциональных параметров в предсказательную значимость влияния на характер терапевтического ответа при назначении ИГКС и СГКС был проведён линейный дискретный анализ, который продемонстрировал, что наиболее значимыми критериями являлись частота обострений и наличие транзиторного или постоянного повышения уровня эозинофилов (ОШ=10,6 [2,76; 35,4], $p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что, клинико-функциональные критерии выделения отдельного фенотипа ХОБЛ (эозинофильного, с частыми обострениями) и назначения ИГКС и СГКС при данном заболевании, основанные на повышении уровня эозинофилов крови более 300 клеток/мкл, безусловно, хотя и определяют подходы к терапии [7], но не всегда отражают клинико-функциональные особенности пациентов с эозинофильным типом воспаления и тактику ведения данных пациентов.

Для поиска более чувствительных критериев оценки эозинофильного воспаления у пациентов ХОБЛ нами был проведён анализ возможности использовать уровень ЕСР крови в качестве дополнительного биомаркера оценки эозинофильного характера воспаления. В ходе опубликованных исследований было продемонстрировано, что уровень ЕСР крови коррелирует с уровнем эозинофилов крови [259, 260]. В то же время считается, что уровень ЕСР отражает состояние активации эозинофилов [48, 259]. Кроме того, интерес представляют данные о том, что уровень ЕСР повышается при некоторых бактериальных инфекциях [264, 268]. Продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность ЕСР крови в качестве биомаркера обострения ХОБЛ [45]. Продемонстрирована отрицательная корреляция между уровнем ЕСР мокроты и степенью ограничения воздушного потока у пациентов, имеющих сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ [46]. В одном исследовании было показано, что более низкие значения ОФВ1 имеют связь с более высокой концентрацией ЕСР в мокроте [269]. В другом исследовании продемонстрировано, что у пациентов ХОБЛ с эмфиземой выявляются более высокие уровни ЕСР мокроты в сравнении с курильщиками без эмфиземы [47].

В связи с представленными данными пациенты были стратифицированы по уровню ЕСР. При сравнительном анализе были выявлены статистически значимые различия по таким показателям как продукция мокроты, выраженность одышки по шкале mMRC, индекс BODE, частота обострений и количество курсов АБТ в течение года ($p < 0,05$). При сравнительном анализе клинико-функциональных показателей пациентов, стратифицированных по уровню ЕСР, было показано, что пациенты с повышенным уровнем ЕСР характеризовались достоверно более тяжелым течением заболевания – большая частота обострений, большее количество баллов по шкале mMRC, более высокий индекс BODE ($p < 0,05$).

Проведенный регрессионный анализ продемонстрировал, что пациентам с высоким уровнем ЕСР свойственны более высокие показатели по таким параметрам как продукция мокроты ($p < 0,01$), количество обострений частота развития пневмоний ($p < 0,01$), количество курсов АБТ ($p < 0,01$), постоянный приём базисной терапии ($p < 0,01$), приём двойной бронхолитической терапии ($p < 0,05$), постоянный прием ИГКС до обострения ($p < 0,05$), назначение СГКС во время обострения ($p < 0,01$).

В исследовании *M. Miller с соавт.* [47] было показано, что более низкие значения ОФВ1 имеют связь с более высокой концентрацией ЕСР, а у пациентов ХОБЛ с эмфиземой были выявлены значительно более высокие уровни ЕСР, чем у курильщиков без эмфиземы. В ходе проведенного нами исследования при сравнительном анализе клинико-функциональных и рентгенологических характеристик у пациентов, включённых в группу дополнительного обследования, были получены данные, свидетельствующие о том, что между пациентами, стратифицированными по уровню ЕСР, имелись статистически значимые различия по таким

показателям, как ООЛ и денситометрический индекс эмфиземы ($p < 0,05$). Выявленная корреляция между уровнем ЕСР и наличием “воздушных ловушек” (83% при $ЕСР \geq 24$ нг/мл и 32% при $ЕСР < 24$ нг/мл) позволяет предположить, что механизм эозинофильного воспаления способствует развитию более выраженной статической гиперинфляции – одного из маркеров тяжести ХОБЛ, что согласуется с данными опубликованных исследований [37, 196, 198]. Кроме того, продемонстрирована обратная связь между уровнем ЕСР и ОФВ1 (ОФВ1=65% [50%; 85%] при $ЕСР < 24$ нг/мл; ОФВ1=67% [50%; 84%]; $p > 0,05$).

Полученные данные подтверждают, что повышенный уровень ЕСР у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, более выраженным снижением скорости воздушного потока, признаками статической гиперинфляции, развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков.

Полученные данные демонстрируют, что пациенты ХОБЛ с повышенным уровнем ЕСР получали ИГКС чаще, чем пациенты без повышения ЕСР (52,6% при $ЕСР \geq 24$ нг/мл, 19,5% при $ЕСР < 24$ нг/мл). Это можно объяснить тем, что пациенты с $ЕСР \geq 24$ нг/мл имели более тяжелое течение заболевания, с частыми обострениями, что приводило к более частому назначению ИГКС, в соответствии с рекомендациями GOLD [53]. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с уровнем $ЕСР \geq 24$ нг/мл отмечалось не только более частое назначение ИГКС, но и более частое развитие пневмоний (50% при $ЕСР \geq 24$ нг/мл, 22% при $ЕСР < 24$ нг/мл). На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о связи между уровнем ЕСР и частотой развития пневмоний. По данным ранее опубликованных исследований установлена связь между частотой назначения ИГКС и частотой развития пневмоний [270, 271]. Кроме того, имеются исследования, в которых была продемонстрирована связь между повышением уровня эозинофилов крови ≥ 340 клеток/мкл и риском госпитализации из-за развития пневмонии у пациентов ХОБЛ с ОФВ1 $< 50\%$ [251].

Таким образом, в результате проведенного нами исследования было подтверждено наличие клиничко-функциональных особенностей у пациентов ХОБЛ с признаками эозинофильного воспаления. Эти пациенты характеризуются более тяжелым течением заболевания – для них характерна большая частота обострений, более выраженная симптоматика (в том числе большее количество баллов по шкале mMRC), худшие функциональные показатели (в том числе более высокий индекс BODE). Выявленные особенности подтверждается данными других исследований [47, 269], что позволяют предположить наличие клиничко-функционального фенотипа пациентов ХОБЛ с повышенным уровнем активности эозинофилов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведённого исследования проанализирована возможность оценки риска развития обострений ХОБЛ, а также эффективности терапии ГКС на основании оценки уровня эозинофилов крови в сочетании с оценкой их вариабельности и активности. Продemonстрировано, что оценка предшествующей динамики (вариабельности) уровня эозинофилов крови может быть использована в качестве предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении. Кроме того, продемонстрировано, что высокий уровень ECP у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более тяжёлым течением заболевания и развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков, продемонстрировано, что уровень ECP крови может быть использован в качестве предиктора риска обострений, риска развития пневмоний, а также предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении [33, 36].

Полученные данные демонстрируют, что более достоверным маркером участия эозинофилов в воспалительном процессе у пациентов ХОБЛ является не только повышение уровня эозинофилов периферической крови ≥ 300 клеток / мкл, но и повышение уровня ECP в сочетании с частотой предшествующих обострений. Продemonстрирована значимость оценки вариабельности уровня эозинофилов периферической крови в определении тактики ведения пациентов ХОБЛ. Оценка указанных критериев (частоты предшествующих обострений, вариабельности уровня эозинофилов крови и уровня ECP крови) поможет принимать оптимальные решения в повседневной клинической практике, направленные на подбор оптимальной терапии, снижения риска развития обострений и пневмоний. Указанный подход может иметь практическое значение в клинических ситуациях, когда оценка частоты предшествующих обострений у пациента затруднена, так как пациенты ХОБЛ не всегда могут правильно оценить наличие и тяжесть обострения заболевания, а также в ситуациях, когда количество эозинофилов крови укладывается в промежуточные значения (>100 клеток / мкл, но <300 клеток / мкл), но не находится на повышенном уровне или имеет транзиторный характер.

Основным ограничением проведённого исследования является небольшое количество пациентов, среди включённых в данное исследование, имевших тяжёлую степень ограничения воздушного потока. Это связано с тем, что пациенты, включённые в исследование, находились на амбулаторном этапе ведения.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови (без повышения, с транзиторным повышением, с постоянным повышением уровня эозинофилов крови) и нетяжёлой степенью ограничения воздушного потока имеют сопоставимые значения клинико-anamнестических и функциональных показателей (выраженность одышки по шкале mMRC, индекс BODE, частота развития обострений, развития пневмоний). При проведении сравнительного анализа выделенных групп не было выявлено статически значимых различий ($p > 0,05$) по указанным показателям.
2. У пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови на фоне постоянной терапии ИГКС продемонстрировано уменьшение выраженности одышки по шкале mMRC и частоты обострений в 3 раза ($p < 0,05$). У пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов – уменьшение выраженности одышки по шкале mMRC и частоты обострений в 2 раза ($p > 0,05$). У пациентов без повышения уровня эозинофилов не продемонстрировано ни уменьшения выраженности одышки по шкале mMRC, ни частоты обострений ($p > 0,05$).
3. У пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови после назначения СГКС при обострении заболевания продемонстрировано уменьшение выраженности одышки по шкале mMRC и частоты последующих обострений в 4,5 раза ($p > 0,05$). У пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов – уменьшение выраженности одышки по шкале mMRC и частоты последующих обострений в 2 раза ($p < 0,05$). У пациентов без повышения уровня эозинофилов – уменьшение выраженности одышки по шкале mMRC и частоты последующих обострений в 6 раз ($p > 0,05$).
4. Высокий уровень ECP у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более тяжёлым течением заболевания, более выраженными обструктивными нарушениями вентиляционной способности легких, наличием “воздушных ловушек”, признаками статической гиперинфляции ($p < 0,05$), развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков ($p < 0,01$). Более 53% пациентов с повышенным уровнем ECP получали ИГКС, 36% получали двойную бронхолитическую терапию в сочетании с ИГКС, более 50% пациентов из этой группы получали СГКС и антибиотики во время обострений.
5. Повышение уровня EPC ≥ 24 нг/мл и эозинофилов крови ≥ 100 клеток/мл у пациентов ХОБЛ связано с большей частотой обострений, более выраженными симптомами заболевания, худшими функциональными показателями ($p < 0,05$), что отражает наличие эозинофильного типа воспаления. Повышение уровня EPC ≥ 24 нг/мл и эозинофилов крови

≥ 100 клеток/мл в сочетании с частотой среднетяжелых и тяжелых обострений является более достоверным маркером участия эозинофилов в воспалительном процессе у пациентов ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов ХОБЛ как в стабильный период, так и при обострении заболевания исследование общего анализа крови целесообразно проводить только с оценкой уровня эозинофилов крови (как процентного, так и абсолютного их содержания), то есть выполнять только развёрнутый общий анализ крови.
2. У пациентов ХОБЛ при назначении ИГКС в составе постоянной терапии и / или СГКС при обострении заболевания необходимо учитывать оценку предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови, то есть оценку вариабельности уровня эозинофилов крови в стабильный период течения заболевания, а не только изолированную оценку отдельного анализа крови, выполненного непосредственно перед назначением ИГКС и / или СГКС.
3. Повышение уровня ЕСР крови, а также транзиторное или постоянное повышение уровня эозинофилов крови может быть использовано в качестве предиктора тяжёлого течения ХОБЛ – повышения частоты обострений, риска развития пневмоний.
4. Транзиторное или постоянное повышение уровня эозинофилов крови, а также повышение уровня ЕСР крови у пациентов ХОБЛ может быть использовано в качестве предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в составе постоянной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении заболевания (в контексте с другими данными анамнеза, объективного и параклинического обследований).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

6-МШТ	тест 6-минутной ходьбы (six-minute walk)
АБТ	антибактериальная терапия
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
ГКС	глюкокортикостероид
ДДАХ	длительнодействующий антихолинергик
ДДБА	длительнодействующий β 2-агонист
ИГКС	ингаляционный глюкокортикостероид
ИМТ	индекс массы тела
КДАХ	короткодействующий антихолинергик
КДБА	короткодействующий β 2-агонист
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ОЕЛ	общая ёмкость лёгких
ООЛ	остаточный объём лёгких
ОФВ1	объём форсированного выдоха за первую секунду
СГКС	системный глюкокортикостероид
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
СРБ	С-реактивный белок
САТ	оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test)
ССL	СС лиганды СС хемокиновых рецепторов
ССР	СС хемокиновые рецепторы
СХСL	СХС лиганды СХС хемокиновых рецепторов
СХСR	СХС хемокиновые рецепторы
DAMP	эндогенный молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением
DL CO	диффузионная способность легких по монооксиду углерода
ЕСР	эозинофильный катионный белок
EDN	эозинофильный нейротоксин
ЕРО	эозинофильная пероксидаза
FeNO	выдыхаемая фракция оксида азота (II)
GM-CSF	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких
Ig E	иммуноглобулин E
IL	интерлейкин

ILCs	врожденные лимфоидные клетки
INF	интерферон
LT	лейкотриен
MBP	главный основной (щелочной) протеин
mMRC	модифицированная шкала одышки Medical Research Council
NO	оксид азота (II)
PAF	фактор, активирующий тромбоциты
PAMP	патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
PG	простагландин
PRR	рецептор распознавания патоген-ассоциированный молекулярный паттерна
SpO ₂	сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом артериальной крови
TGF	трансформирующий ростовой фактор
Th1	T-хелперы первого типа
Th2	T-хелперы второго типа
TLR	Toll-подобный рецептор
TNF	фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А. В. Эмфизема легких / А. В. Аверьянов, Г. Э. Поливанов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 2-7.
2. Аверьянов, А. В. Эмфизема легких: современный взгляд / А. В. Аверьянов // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 10. – С. 44-49.
3. Трофименко, И. Н. Сравнительная клиничко-функциональная характеристика бронхитического и эмфизематозного фенотипов хронической обструктивной болезни лёгких / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105. – № 6. – С. 59-63.
4. Агапова, Ю. Р. Аутоиммунный синдром как маркер длительного и прогностически неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Ю. Р. Агапова, А. В. Гулин, Е. В. Малышева // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 84-90.
5. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 9. – С. 12-16.
6. Абдуллаев, А. Ю. Компоненты системы "протеиназы-антипротеиназы" в индуцированной мокроте больных хронической обструктивной болезнью легких / А. Ю. Абдуллаев, М. Р. Гулиев // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 33-36.
7. Активация антипротеиназ в бронхиальном регионе - фактор толерантности формирования хронической обструктивной болезни легких у здоровых злостных курильщиков / Г. Э. Черногорюк, А. А. Михайлова, С. В. Федосенко [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – Т. 30. – № 3. – С. 124-129.
8. Кузубова, Н. А. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ / Н. А. Кузубова, Т. П. Сесь, А. Тотолян Арег, Е. А. Суркова // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 4-5. – С. 349-354.
9. Виткина, Т. И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т. И. Виткина, К. А. Сидлецкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 97-106.
10. Особенности локального воспаления при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени тяжести / Л. Ю. Долинина, А. Н. Делиева, Е. О. Богданова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 141-146.
11. Особенности клеточного и гуморального механизмов местного воспаления при ХОБЛ различной степени тяжести / А. Н. Делиева, Л. Ю. Долинина, О. В. Галкина,

- В. И. Трофимов // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2013. – № 2(131). – С. 36-40.
12. Гайнитдинова, В. В. Структурные характеристики нейтрофилов больных ХОБЛ / В. В. Гайнитдинова, И. М. Камалтдинов // Вестник современных исследований. – 2018. – № 12.15(27). – С. 136-137.
 13. Белевский, А. С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) / А. С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 12-19.
 14. Архипов, В. В. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению / В. В. Архипов, Д. Е. Архипова, Е. Ю. Стукалина, А. А. Лазарев // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 20-25.
 15. Трофименко, И. Н. Клиническая характеристика эозинофильного фенотипа хронической обструктивной болезни легких / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Фарматека. – 2017. – № 4(337). – С. 10-15.
 16. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев, Н. В. Трущенко, З. М. Мержоева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 10. – С. 144-152.
 17. Анаев, Э. Х. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 106-115.
 18. Измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе для диагностики бронхолегочных заболеваний // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 11-26.
 19. Лещенко, И. В. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких / И. В. Лещенко, И. И. Баранова // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 108-117.
 20. Анаев, Э. Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких / Э. Х. Анаев // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 26-32.
 21. Карнаушкина, М. А. Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Карнаушкина, Р. С. Данилов // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 10. – С. 54-62.
 22. Карнаушкина, М. А. Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии у пациента с эозинофильным фенотипом хронической обструктивной болезни легких / М. А. Карнаушкина, Р. С. Данилов // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. – № 29 (404). – С. 40-45.

23. Емельянов, А. В. Ингаляционные глюкокортикоиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания? / А. В. Емельянов // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 3. – С. 227-231.
24. Барабанова, Е. Н. Ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β 2-агонисты в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается / Е. Н. Барабанова, Ю. М. Колонтарева // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 357-363.
25. Белоцерковская, Ю. Г. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких / Ю. Г. Белоцерковская, А. И. Синопальников, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 5. – С. 17-28.
26. Костина, Е. М. Роль эозинофильного катионного протеина в формировании эозинофильного типа воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Е. М. Костина, Е. Ю. Трушина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 6. – С. 30-34.
27. Трушина, Е. Ю. Показания к назначению ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов больным хронической обструктивной болезнью легких / Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 10. – С. 106-110.
28. Клинико-диагностическое значение качественных показателей кашля при неспецифических заболеваниях легких / В. М. Провоторов, Ю. Л. Прицепов, В. А. Шайдарова [и др.] // Тер. арх. – 1993. – №4. – С. 60-65.
29. Респираторная медицина: руководство в 3 т. / Российское респираторное общество; под ред. акад. РАН А. Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Литтерра. 2017 г. – Т. 1. / [Абросимов В. Н., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др.]. – 636 с.
30. Российское респираторное общество Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-54.
31. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-24.
32. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. – Москва: Практика. 1999 г. – 459 с.
33. Эозинофильный катионный белок как неинвазивный маркер характера воспалительного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Карнаушкина, С. В. Федосенко, Р. С. Данилов [и др.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 59-66.

34. Данилов, Р. С., Эозинофильный катионный протеин как чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления и предиктор тяжелого течения хронической обструктивной болезни лёгких / Р. С. Данилов, М. А. Карнаушкина, С. Л. Бабак, М. В. Горбунова // *Georgian medical news* (Медицинские новости Грузии). – 2021. – №2 (311). – С. 92-98.
35. Карнаушкина, М. А. Эозинофилы как биологический маркер тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких / М. А. Карнаушкина, С. В. Федосенко, Данилов Р. С. // XIV национальный конгресс терапевтов, Москва, 20-22 ноября 2019 года. – Москва: ООО «КСТ Интерфорум», 2019. – С. 38-39.
36. Карнаушкина, М. А. Эозинофильный катионный белок как чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления у пациентов ХОБЛ / М. А. Карнаушкина, С. В. Федосенко, Р. С. Данилов, В. А. Петров // XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием, 29 октября – 1 ноября 2019 г., Москва : сборник трудов конгресса / под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 141.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2021. Report.
URL: <http://www.2021-gold-reports>.
38. Barnes, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 138. – № 1. – P. 16-27.
39. Eltboli, O. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease / O. Eltboli, V. Mistry, B. Barker, C.E. Brightling // *Respirology* (Carlton, Vic.). – 2015. – Vol. 20. – № 4. – P. 667-670.
40. Schleich, F. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD / F. Schleich, J.-L. Corhay, R. Louis. // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – № 5. – P. 1562-1564.
41. The stability of blood Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease / G. H. Long, T. Southworth, U. Kolsum [et al.] // *Respiratory research*. – 2020. – Vol. 21. – № 15. – P. 1-4.
42. The Association Between Eosinophil Variability Patterns and the Efficacy of Inhaled Corticosteroids in Stable COPD Patients / J. K. Yoon, J. K. Lee, C. Y. Lee CH [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – Vol. 15. – P. 2061-2070.
43. A sputum gene expression signature predicts oral corticosteroid response in asthma / B. S. Berthon, P. G. Gibson, L. G. Wood [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – № 6. – P. 1700180 (1-10).
44. Gibson, P.G. Variability of blood eosinophils as a biomarker in asthma and COPD / P. G. Gibson // *Respirology. Australia*. – 2018. – Vol. 23. – № 1. – P. 12-13.

45. Eosinophilic biomarkers for detection of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with or without pulmonary embolism / Q. F. Yang, T. T. Lu, C. M. Shu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14. – № 4. – P. 3198-3206.
46. Correlation between expressions of myeloperoxidase and eosinophil cationic protein in sputum and clinical features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap / H. Yang, Y. Zhang, J. Zhang J [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2018. – Vol. 38. – № 10. – P. 1215-1221.
47. Computed tomographic scan-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease-emphysema: eotaxin-1 is associated with bronchodilator response and extent of emphysema / M. Miller, J. Ramsdell, P. J. Friedman [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. United States.* – 2007. – Vol. 120. – № 5. – P. 1118-1125.
48. Bystrom, J. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte / J. Bystrom, K. Amin, D. Bishop-Bailey // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 10 (1-20).
49. Saha, S. Eosinophilic airway inflammation in COPD / S. Saha, C. E. Brightling // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2006. – Vol. 1. – № 1. – P. 39-47.
50. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, S. Lim [et al.] // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – № 9859. – P. 2095-2128.
51. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med.* – 2006. - №3(11). – P. 442-446.
52. López-Campos, J. L. Global burden of COPD / J. L. López-Campos, J. B. Soriano, W. Tan // *Respirology.* – 2016. – Vol. 21. – № 1. – P. 14-23.
53. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD.
URL: <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/en>.
54. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / A. Baxter, H. Erskine, A. Ferrari [et al.] // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – № 9859. – P. 2163-2196.
55. European Respiratory Society White Book. URL: <https://www.erswhitebook.org>.
56. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. S. Antonov, N. Khaltsev [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2014. – Vol. 9. – P. 963-974.
57. Curtis, J. L. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research / J. L. Curtis, C. M. Freeman, J.C. Hogg // *Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2007. – Vol. 4. – № 7. – P. 512-521.

58. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Hogg, F. Chu, R. Woods [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – № 26. – P. 2645-2653.
59. Miravittles, M. Treatment of COPD by clinical phenotypes: Putting old evidence into clinical practice / M. Miravittles, J. J. Soler-Cataluña, M. Calle, J. B. Soriano // *European Respiratory Journal.* – 2013. – Vol. 41. – № 6. – P. 1252-1256.
60. Melén, E. Recent advances in understanding lung function development / E. Melén, S. Guerra // *F1000Research.* – 2017. – Vol. 6. – P. 726.
61. COPD phenotypes: Differences in survival / J. H. Vázquez, I. A. García, C. M. Ruiz [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2018. – Vol. 13. – P. 2245-2251.
62. Miravittles, M. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines / M. Miravittles, M. Calle, J. J. Soler-Cataluña // *Arch. Bronconeumol.* – 2012. – Vol. 48. – № 3. – P. 86-98.
63. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Lange, B. Celli, A. Agustí. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – № 2. – P. 111-122.
64. Seifart, C. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease / C. Seifart, A. Plagens // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2007. – Vol. 2. – № 4. – P. 541-550.
65. Foreman, M. G. Genes and chronic obstructive pulmonary disease / M. G. Foreman, M. Campos, J. C. Celedón // *Med. Clin. North Am.* *Med Clin North Am.* – 2012. – Vol. 96. – № 4. – P. 699-711.
66. Sakao, S. The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sakao, K. Tatsumi // *Respirology.* – 2011. – Vol. 16. – № 7. – P. 1056-1063.
67. Zong, D. D. Epigenetic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Zong, R. Y. Ouyang, P. Chen // *European Review for Medical & Pharmacological Sciences.* – 2015. Vol. 19 – № P. 844-856.
68. Polverino, F. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: Moving to center stage / F. Polverino, C. A. Owen, L. J. M. Seys, K. R. Bracke // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology.* – 2016. – Vol. 311. – № 4. – P. L687-L695.
69. Kheradmand, F. Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence / F. Kheradmand, M. Shan, C. Xu, D.B. Corry // *Expert Rev. Clin. Immunol.* *NIH Public Access.* – 2012. – Vol. 8. – № 3. – P. 285 (1-14).

70. Agustí, A. Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? / A. Agustí, W. MacNee, K. Donaldson, M. Cosio // *Thorax*. BMJ Publishing Group. – 2003. – Vol. 58. – № 10. – P. 832-834.
71. Karayama, M. Antiendothelial cell antibodies in patients with COPD / M. Karayama, N. Inui, T. Suda [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – № 6. – P. 1303-1308.
72. Sethi, S. Airway Inflammation and Bronchial Bacterial Colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Sethi, J. Maloney, L. Grove [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* American Thoracic Society. – 2006. – Vol. 173. – № 9. – P. 991-998.
73. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease / R. Zalacain, V. Sobradillo, J. Amilibia, J. Barrón [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13. – № 2. – P. 343-348.
74. Sapey, E. COPD exacerbations · 2: aetiology / E. Sapey, R. A. Stockley // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – № 3. – P. 250-258.
75. Sethi, S. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, N. Evans, B. J. Grant, T. F. Murphy // *N. Engl. J. Med.* *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 347. – № 7. – P. 465-471.
76. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and non-smokers / I. Richmond, G. E. Pritchard, T. Ashcroft [et al.] // *Thorax*. BMJ Publishing Group. – 1993. – Vol. 48. – № 11. – P. 1130-1134.
77. Finkelstein, R. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers / R. Finkelstein, R.S. Fraser, H. Ghezzi, M.G. Cosio // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – № 5 Pt 1. – P. 1666-1672.
78. O'Shaughnessy, T.C. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1 / T. C. O'Shaughnessy, T. W. Ansari, N. C. Barnes, P. K. Jeffery // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – № 3. – P. 852-857.
79. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta, S. Baraldo, L. Corbino [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – № 2. – P. 711-717.
80. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema / S. Grumelli, D. B. Corry, L. Z. Song [et al.] / *PLoS Med.* – 2004. – Vol. 1. – № 1. – P. 075-083.
81. Cytotoxic potential of lung CD8(+) T cells increases with chronic obstructive pulmonary disease severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15 / C. M. Freeman, M. K. Han, F.J. Martinez [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – № 11. – P. 6504-6513.

82. Barnes, P. J. Characterization of T Lymphocytes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. J. Barnes, M. G. Cosio // PLoS Med. Public Library of Science. – 2004. – Vol. 1. – № 1. – P. 025-027.
83. Domej, W. Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment / W. Domej, K. Oettl, W. Renner // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. Dove Press. – 2014. – Vol. 9. – P. 1207-1224.
84. Boukhenouna, S. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease / S. Boukhenouna, K. Bahmed, B. Kosmider, M. A. Wilson // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – Vol. 2018. – P. 5730395.
85. McGuinness, A. J. Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms / A. J. McGuinness, E. Sapey // J. Clin. Med. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 21 (1-18).
86. Pandey, K.C. Role of Proteases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K.C. Pandey, S. De, P.K. Mishra // Front. Pharmacol. Frontiers Media SA. – 2017. – Vol. 8 – № AUG. – P. 512 (1-9).
87. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / W. Gao, L. Li, Y. Wang [et al.] // Respiriology. – 2015. – Vol. 20. – № 5. – P. 722-729.
88. Barnes, P. J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2009. – Vol. 41 – № 6. – P. 631-638.
89. Barnes, P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33 – № 5. – P. 1165-1185.
90. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial / S. D. Aaron, K. L. Vandemheen, F. Maltais [et al.] // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – № 2. – P. 142-148.
91. Traves, S. L. Increased levels of the chemokines GRO α and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD / S. L. Traves, S. V. Culpitt, R. E. Russell // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – № 7. – P. 590-595.
92. Hogan, S. P. Eosinophils: biological properties and role in health and disease / S. P. Hogan, H. F. Rosenberg, R. Moqbel // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38. – № 5. – P. 709-750.
93. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis / B. Balbi, C. Bason, E. Balleari [et al.] // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – № 4. – P. 846-850.
94. Wan, Y. Y. Regulatory T Cells, Transforming Growth Factor- β , and Immune Suppression / Y. Y. Wan, R. A Flavell // Proc. Am. Thorac. Soc. American Thoracic Society. – 2007. – Vol. 4, – № 3. P. 271-276.

95. Hackett, T.L. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: an ex vivo study / T. L. Hackett, R. Holloway, S. T. Holgate // *Respir. Res.* – 2008. – Vol. 9. – № 1. P. 1-14.
96. Resolvin D1 Reduces Emphysema and Chronic Inflammation / H. M. Hsiao, T. H. Thatcher, R. A. Colas [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185. – № 12. – P. 3189-3201.
97. Knight, D. A. The airway epithelium: Structural and functional properties in health and disease / D. A. Knight, S. T. Holgate // *Respirology.* – 2003. – Vol. 8. – № 4. – P. 432-446.
98. Claar, D. The role of prostaglandins in allergic lung inflammation and asthma / D. Claar, T. V. Hartert, R. S. Peebles // *Expert Review of Respiratory Medicine.* – 2015. – Vol. 9. – № 1. – P. 55-72.
99. Zaslona, Z. Prostanoids in Asthma and COPD: Actions, Dysregulation, and Therapeutic Opportunities / Z. Zaslona, M. Peters-Golden // *Chest.* 2015. – Vol. 148. – № 5. – P. 1300-1306.
100. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – № 4. – P. 672-688.
101. Biernacki, W. A. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD / W. A. Biernacki, S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – № 4. – P. 294-298.
102. Lipoxygenase-Derived Arachidonic Acid Metabolites in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Balode, G. Strazda, N. Jurka [et al.] // *Medicina (Kaunas).* 2012. – Vol. 48. – № 6. – P. 292-298.
103. Cigarette smoke promotes COPD by activating platelet-activating factor receptor and inducing neutrophil autophagic death in mice / S. S. Liu, K. Li, B. Cui [et al.] // *Oncotarget. Impact Journals, LLC.* – 2017. – Vol. 8. – № 43. – P. 74720-74735.
104. Airway epithelial platelet-activating factor receptor expression is markedly upregulated in chronic obstructive pulmonary disease / S. D. Shukla, S. S. Sohal, M. Q. Mahmood [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2014. – Vol. 9. – P. 853-861.
105. Lung endothelial cell platelet-activating factor production and inflammatory cell adherence are increased in response to cigarette smoke component exposure / J. Sharma, D. M. Young, J. O. Marentette [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – № 1. – P. L47-L55.
106. Platelet-activating factor receptor (PAFr) is upregulated in small airways and alveoli of smokers and COPD patients / S. D. Shukla, H. K. Muller, R. Latham [et al.] // *Respirology.* – 2016. – Vol. 21. – № 3. – P. 504-510.
107. Blanchard, C. Biology of the eosinophil / C. Blanchard, M. E. Rothenberg // *Adv. Immunol.* – 2009. – Vol. 101, – № C. – P. 81-121.

108. Protean proteases: at the cutting edge of lung diseases / C. Taggart, M.A. Mall, G. Lalmanach [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – № 2. P. 1-12.
109. Greene, C. M. Proteases and antiproteases in chronic neutrophilic lung disease – relevance to drug discovery / C. M. Greene, N. G. McElvaney. // *Br. J. Pharmacol.* Wiley-Blackwell. – 2009. – Vol. 158. – № 4. – P. 1048-1058.
110. Greenlee, K.J. Matrix Metalloproteinases in Lung: Multiple, Multifarious, and Multifaceted / K. J. Greenlee, Z. Werb, F. Kheradmand // *Physiol. Rev. NIH Public Access.* – 2007. – Vol. 87. – № 1. – P. 69-98.
111. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD / J. Gao, M. Zhang, L. Zhou [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1287-1293.
112. Interferon response and respiratory virus control are preserved in bronchial epithelial cells in asthma / D. A. Patel, Y. You, G. Huang [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 134. – № 6. – P. 1402-1412.e7.
113. Samuel, C. E. Antiviral actions of interferons / C. E. Samuel // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – Vol. 14. – № 4. – P. 778-809.
114. Cigarette smoke suppresses type I interferon-mediated antiviral immunity in lung fibroblast and epithelial cells / C. M. Bauer, S. J. Dewitte-Orr, K. R. Hornby [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2008. – Vol. 28. – № 3. – P. 167-179.
115. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? / A. Berger // *BMJ: British Medical Journal: International Edition.* – 2000. – Vol. 321. – № 7258. – P. 424.
116. Munitz, A. A dual activation and inhibition role for the paired immunoglobulin-like receptor B in eosinophils / A. Munitz, M. L. McBride, J. S. Bernstein, M. E. Rothenberg // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – № 12. – P. 5694-5703.
117. Müller, L. Epithelial cells, the “switchboard” of respiratory immune defense responses: effects of air pollutants / L. Müller, I. Jaspers // *Swiss Med. Wkly.* – 2012. – Vol. 142. – № JULY. – P. w13653S (1-7).
118. Vareille, M. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses / M. Vareille, E. Kieninger, M. R. Edwards, N. Regamey // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – Vol. 24. – № 1. – P. 210-229.
119. Knowles, M. R. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways / M. R. Knowles, R.C. Boucher // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – № 5. – P. 571-577.

120. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / W. Gao, L. Li, Y. Wang [et al.] // *Respirology*. – 2015. – Vol. 20. – № 5. – P. 722-729.
121. Fahy, J. V. Airway Mucus Function and Dysfunction / J. V. Fahy, B.F. Dickey // *N. Engl. J. Med. NIH Public Access*. – 2010. – Vol. 363. – № 23. – P. 2233.-2247.
122. Differential recognition of TLR-dependent microbial ligands in human bronchial epithelial cells / A. K. Mayer, M. Muehmer, J. Mages [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178 – № 5. – P. 3134-3142.
123. Akira, S. Pathogen recognition by innate immunity and its signaling / S Akira // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2009. – Vol. 85. – № 4. – P. 143-156.
124. Thompson, M. R. Pattern Recognition Receptors and the Innate Immune Response to Viral Infection / M. R. Thompson, J. J. Kaminski, E. A. Kurt-Jones, K. A. Fitzgerald // *Viruses. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. – 2011. – Vol. 3. – № 6. – P. 920-940.
125. Ng, P. M. C-reactive protein collaborates with plasma lectins to boost immune response against bacteria / P. M. Ng, S. A. Le, C. M. Lee // *EMBO J. European Molecular Biology Organization*. – 2007. – Vol. 26. – № 14. – P. 3431-3440.
126. Sproston, N. R. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N. R. Sproston, J. J. Ashworth // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – № APR. – P. 754 (1-11).
127. Trial, J. The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives / J. Trial, L.A. Potempa, M.L Entman // *Inflamm. cell Signal. NIH Public Access*. – 2016. – Vol. 3. – № 2. – P. 1-15.
128. Cosio, M. G. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // M. G. Cosio, M. Saetta, A. Agusti // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – № 23. – P. 2445-2454.
129. Barnes, P. J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – № 3. – P. 636-645.
130. Identification of a distinct glucocorticosteroid-insensitive pulmonary macrophage phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. K. Chana, P. S. Fenwick, A. G. Nicholson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 1. – P. 207-216e11.
131. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. V. Culpitt, D. F. Rogers, P. Shah [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – № 1. – P. 24-31.
132. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD / A. E. Taylor, T.K. Finney-Hayward, J. K. Quint [et al.] // *Eur. Respir.* – 2010. – Vol. 35. – № 5. – P. 1039-1047.

133. Increased levels of the chemokines GRO α and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD / S. L. Traves, S. V. Culpitt, R. E. Russell, [et al.] // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – № 7. – P. 590-595.
134. Traves, S. L. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2 / S. L. Traves, S. J. Smith, P. J. Barnes, L. E. Donnelly // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 76. – № 2. – P. 441-450.
135. Demedts, I. K. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells / G. G. Brusselle, K. Y. Vermaelen, R. A. Pauwels // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 32. – № 3. – P. 177-184.
136. Cigarette smoke promotes dendritic cell accumulation in COPD; a Lung Tissue Research Consortium study / R. Vassallo, P. R. Walters, J. Lamont [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-13.
137. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease / C. M. Freeman, F. J. Martinez, M. K. Han [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – № 12. – P. 1179-1188.
138. Impact of bronchial epithelium on dendritic cell migration and function: modulation by the bacterial motif KpOmpA / S. Taront, P. Jeannin, L. Breuilh, [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – № 9. – P. 5912-5919.
139. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. K. Demedts, K. R. Bracke, G. Van Pottelberge [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – № 10. – P. 998-1005.
140. Selective accumulation of langerhans-type dendritic cells in small airways of patients with COPD / G. R. Van Pottelberge, K. R. Bracke, I. K. Demedts [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – № 1 (35). – P. 1-21.
141. Cook, D. N. Innate Immune Control of Pulmonary Dendritic Cell Trafficking / D. N. Cook, K. Bottomly // *Proc. Am. Thorac. Soc. American Thoracic Society*. – 2007. – Vol. 4 – № 3. – P. 234-239.
142. Alvarez, D. Mechanisms and consequences of dendritic cell migration / D. Alvarez, E. H. Vollmann, U. H. von Andrian // *Immunity*. – 2008. – Vol. 29 – № 3. – P. 325-342.
143. Reis e Sousa, C. Dendritic cells in a mature age / C. Reis e Sousa // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – № 6. – P. 476-483.
144. Hoenderdos, K. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease: Too little, too late or too much, too soon? / K. Hoenderdos, A. Condliffe // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2013. – Vol. 48. – № 5. – P. 531-539.

145. Gernez, Y. Neutrophils in chronic inflammatory airway diseases: can we target them and how? / Y. Gernez, R. Tirouvanziam, P. Chanez // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – № 3. – P. 467–469.
146. Behavioral and structural differences in migrating peripheral neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Stockley, H. Greenwood, A. Ahmad [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – № 9. – P. 1176-1186.
147. Specific binding of human interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to human basophils / A. F. Lopez, A. B. Lyons, J. M. Eglinton [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1990. – Vol. 85. – № 1 Pt 1. – P. 99-102.
148. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function / A. F. Lopez, C. J. Sanderson, J. R. Gamble [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1988. – Vol. 167. – № 1. – P. 219-224.
149. Toxic effects of human eosinophil products on isolated rat heart cells in vitro / P. C. Tai, D. J. Hayes, J. B. Clark, C. J. Spry // *Biochem. J. Portland Press Ltd.* – 1982. – Vol. 204. – № 1. – P. 75-80.
150. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A. Papi, F. Luppi, F. Franco, L. M. Fabbri // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol. 3. – № 3. – P. 245-251.
151. Regulation and Processing of a Precursor Form of Eosinophil Granule Major Basic Protein (ProMBP) in Differentiating Eosinophils / P. Popken-Harris, J. Checkel, D. Loegering [et al.] // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – № 2. – P. 623-631.
152. Major basic protein homolog (MBP2): a specific human eosinophil marker / D. A. Plager, D. A. Loegering, J. L. Checkel [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177 – № 10. – P. 7340-7345.
153. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein / M. C. O'Donnell, S. J. Ackerman, G. J. Gleich, L. L. Thomas // *J. Exp. Med.* – 1983. – Vol. 157. – № 6. – P. 1981-1991.
154. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein / G. T. Furuta, E. E. Nieuwenhuis, J. Karhausen [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – № 5. – P. G890-G897.
155. Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal sinus mucosa in vitro / K. Hisamatsu, T. Ganbo, T. Nakazawa [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1990. – Vol. 86. – № 1. – P. 52-63.
156. Rosenberg, H.F. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens / H. F. Rosenberg, J. B. Domachowske // *J. Leukoc. Biol. John Wiley & Sons, Ltd* – 2001. – Vol. 70. – № 5. – P. 691-698.

157. The injurious effect of eosinophil peroxidase, hydrogen peroxide, and halides on pneumocytes in vitro / J. M. Agosti, L. C. Altman, G. H. Ayars [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1987. – Vol. 79. – № 3. – P. 496-504.
158. Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species / JC MacPherson, SA Comhair, SC Erzurum [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – № 9. – P. 5763-5772.
159. Wu, W. Eosinophil peroxidase nitrates protein tyrosyl residues. Implications for oxidative damage by nitrating intermediates in eosinophilic inflammatory disorders / W. Wu, S. L. Hazen, Y. Chen // *Journal of Biological Chemistry.* – 1999. – Vol. 274. – № 36. – P. 25933-25944.
160. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses / D. Yang, Q. Chen, K. Kurosaka [et al.] // *Journal of Experimental Medicine.* – 2008. – Vol. 205. – № 1. – P. 79-90.
161. Eosinophils promote allergic disease of the lung by regulating CD4(+) Th2 lymphocyte function / J. R. MacKenzie, J. Mattes, L. A. Dent, P. S. Foster // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – № 6. – P. 3146-3155.
162. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils / H. Z. Shi, A. Humbles, C. Gerard [et al.] // *J. Clin. Invest. American Society for Clinical Investigation.* – 2000. – Vol. 105. – № 7. – P. 945-953.
163. Airway eosinophils accumulate in the mediastinal lymph nodes but lack antigen-presenting potential for naive T cells / L. S. van Rijt, N. Vos, D. Hijdra [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – № 7. – P. 3372-3378.
164. Shi, H. Z. Eosinophils function as antigen-presenting cells / H. Z. Shi // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 76. – № 3. – P. 520-527.
165. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / D. Singh, U. Kolsum, C. E. Brightling [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – № 6. – P. 1697-1700.
166. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort / B. G. Cosio, J. B. Soriano, J. L. López-Campos [et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 149. – № 1. – P. 45-52.
167. Exacerbations of Bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants / J. Zhu, Y. S. Qiu, S. Majumdar [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – № 1. – P. 109-116.
168. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model / P. S. Foster, S. P. Hogan, A. J. Ramsay [et al.] // *J. Exp. Med. J Exp Med.* – 1996. – Vol. 183. – № 1. – P. 195-201.

169. Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs / J. S. Silver, J. Kearley, A. M. Copenhaver [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2016. – Vol. 17. – № 6. – P. 626-635.
170. Characterization and Quantification of Innate Lymphoid Cell Subsets in Human Lung / K. C. De Grove, S. Provoost, F. M. Verhamme [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-12.
171. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease / D. E. Byers, J. Alexander-Brett, A. C. Patel [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123. – № 9. – P. 3967-3982.
172. Miravittles, M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments / M. Miravittles // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – № 5. – P. 1-4.
173. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and asthma – COPD overlap. A joint project of GINA and GOLD. Updated 2017.
URL: <https://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome>.
174. Agustí, A. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterisation / A. Agustí, B. Celli // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – № 4. – P. 749-751.
175. Tworek, D. Eosinophilic COPD - A distinct phenotype of the disease / D. Tworek, A. Antczak // *Advances in Respiratory Medicine.* – 2017. – Vol. 85. – № 5. – P. 271-276.
176. Rosenberg, H. F. Eosinophils: Changing perspectives in health and disease / H. F. Rosenberg, K. D. Dyer, P. S. Foster // *Nature Reviews Immunology.* – 2013. – Vol. 13. – № 1. – P. 9-22.
177. Sakula, A. Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum / A. Sakula // *Thorax.* BMJ Publishing Group. – 1986. – Vol. 41. – № 7. – P. 503-507.
178. Brown, H. M. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum / H. M. Brown // *Lancet (London, England).* *Lancet.* – 1958. – Vol. 2. – № 7059. – P. 1245-1247.
179. Bergmann K.-C. History of allergy / *Chemical Immunology and Allergy* / Editors: Johannes Ring, Karl-Christian Bergmann – Basel, Switzerland: Karger. – 2014. – 425 p. URL:
https://books.google.ru/books?id=dfSAwAAQBAJ&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
180. The use of induced sputum to investigate airway inflammation / I. D. Pavord, M. M. Pizzichini, E. Pizzichini, F. E. Hargreave // *Thorax.* BMJ Publishing Group. – 1997. – Vol. 52. – № 6. – P. 498-501.
181. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations / M. Saetta, A. Di Stefano, P. Maestrelli [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – № 6, Pt 1. – P. 1646-1652.

182. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) / J. Vestbo, W. Anderson, H. O. Coxson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – № 4. – P. 869-873.
183. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease: an ATS clinical practice guideline. ATS. 2012. URL: <https://www.thoracic.org>.
184. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease / K. C. Meyer, G. Raghu, R. P. Baughman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185. – № 9. – P. 1004-1014.
185. Lacy, P. Sputum analysis in diagnosis and management of obstructive airway diseases / P. Lacy, J. L. Lee, D. Vethanayagam // *Ther. Clin. Risk Manag.* Dove Press. – 2005. – Vol. 1. – № 3. – P. 169-179.
186. Weiszhar, Z. Induced sputum analysis: step by step / Z. Weiszhar, I. Horvath // *Breathe*. European Respiratory Society. – 2013. – Vol. 9. – № 4. – P. 300-306.
187. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease / O. Eltboli, V. Mistry, B. Barker, C. E. Brightling. // *Respirology (Carlton, Vic.)*. – 2015. – Vol. 20. – № 4. – P. 667–670.
188. Hambleton, K. What can we learn from blood granulocyte patterns in patients with asthma? / K. Hambleton, I. D. Pavord // *The European respiratory journal*. England. – 2016. – Vol. 48. – № 4. – P. 976-978.
189. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD / K. T. Chou, K. C. Su, S. F. Huang [et al.] // *Lung*. United States. – 2014. – Vol. 192. – № 4. – P. 499-504.
190. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities / M. Malerba, A. Radaeli, A. Olivini [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 271918 (1-7).
191. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F. L. Ricciardolo, P. J. Sterk, B. Gaston, G. Folkerts // *Physiol. Rev.* United States. – 2004. – Vol. 84. – № 3. – P. 731-765.
192. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications / R. A. Dweik, P. B. Boggs, S. C. Erzurum [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – № 5. – P. 602-615.
193. Tashkin, D. P. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease / D. P. Tashkin, M. E. Wechsler // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2018. – Vol. 13. – P. 335-349.

194. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function / G. Balzano, F. Stefanelli, C. Iorio [et al.]. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* United States. – 1999. Vol. 160. – № 5 Pt 1. – P. 1486-1492.
195. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Pesci, B. Balbi, M. Majori [et al.] // *Eur. Respir. J.* England. – 1998. – Vol. 12. – № 2. – P. 380-386.
196. Emphysematous Phenotype is Characterized by Low Blood Eosinophils: A Cross-Sectional Study / A. I. Papaioannou, K. Kostikas, A. Papaporfyriou [et al.] // *COPD.* England. – 2017. – Vol. 14. – № 6. – P. 635-640.
197. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort / A. T. Hastie, F. J. Martinez, J. L. Curtis / [et al.] // *Lancet. Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5. – № 12. – P. 956-967.
198. Steer, J. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J. Steer, J. Gibson, S. C. Bourke // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – № 11. – P. 970-976.
199. Anzueto, A. Impact of exacerbations on COPD / A. Anzueto // *Eur. Respir. Rev. an Off. J. Eur. Respir. Soc.* England. – 2010. – Vol. 19. – № 116. – P. 113–118.
200. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* United States. – 2011. – Vol. 184. – № 6. – P. 662-671.
201. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis / E. Pizzichini, M. M. Pizzichini, P. Gibson, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* United States. – 1998. – Vol. 158. – № 5 Pt 1. – P. 1511-1517.
202. Brightling, C. E. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / C. E. Brightling, W. Monteiro, R. Ward // *The Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – № 9240. – P. 1480-1485.
203. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial / R. Siva, R. H. Green, C. E. Brightling, [et al.] // *Eur. Respir. J.* England. – 2007. – Vol. 29. – № 5. – P. 906-913.
204. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – № 1. – P. 48-55.
205. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial / S. D. Aaron, K. L. Vandemheen, F. Maltais [et al.] // *Thorax.* England. – 2013. – Vol. 68. – № 2. – P. 142-148.

206. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis / M. Bafadhel, L. Davies, P. M. Calverley [et al.] // *The European respiratory journal*. England. – 2014. – Vol. 44. – № 3. – P. 789-791.
207. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: The copenhagen general population study / S. Vedel-Krogh, S. F. Nielsen, B. G. Nordestgaard [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 193. – № 9. – P. 965-974.
208. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD / A. Sayiner, Z. A. Aytemur, M. Cirit, I. Unsal // *Chest*. United States. – 2001. – Vol. 119. – № 3. – P. 726-730.
209. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial / J. D. Leuppi, P. Schuetz, R. Bingisser, M. Bodmer [et al.] // *JAMA*. United States. – 2013. – Vol. 309. – № 21. – P. 2223-2231.
210. Chen, G. The effects and therapeutic duration of oral corticosteroids in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases / G. Chen, C.-M. Xie, Y.-F. Luo // *Chinese J. Tuberc. Respir. Dis. China*. – 2008. – Vol. 31. – № 8. – P. 577-580.
211. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. H. Siddiqui, A. Guasconi, J. Vestbo [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – Vol. 192. – № 4. – P. 523-525.
212. A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations / D. Singh, J. Vestbo, J. A. Wedzicha [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41. – № 1. – P. 12-17.
213. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials / S. Pascoe, N. Locantore, M. Dransfield [et al.] // *Lancet. Respir. Med.* England. – 2015. – Vol. 3. – № 6. P. 435-442.
214. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials / M. T. Dransfield, J. Bourbeau, P. W. Jones [et al.] // *Lancet. Respir. Med.* England. – 2013. – Vol. 1. – № 3. – P. 210-223.
215. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale / H. Magnussen, H. Watz, A. Kirsten [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2014. – Vol. 108. – № 4. – P. 593-599.

216. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD / H. Magnussen, B. Disse, R. Rodriguez-Roisin [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371. – No 14. – P. 1285-1294.
217. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial / H. Watz, K. Tetzlaff, E. F. Wouters [et al.] // *Lancet. Respir. Med. England*. – 2016. – Vol. 4. – № 5. – P. 390-398.
218. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide / J. A. Wedzicha, P. M. Calverley, T. A. Seemungal [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med. United States*. – 2008. – Vol. 177. – № 1. – P. 19-26.
219. Calverley, P. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / P. Calverley, R. Pauwels, J. Vestbo // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – № 9356. – P. 449-456.
220. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. (2020 Report). URL: <http://www.goldcopd.org>.
221. Laszlo, G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force / G. Laszlo // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – № 9. – P. 744-746.
222. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J. England*. – 2005. – Vol. 26. – № 2. – P. 319-338.
223. Williams N. The MRC breathlessness scale / N. Williams // *Occup. Med. (Lond). England*. – 2017. – Vol. 67. – № 6. – P. 496-497.
224. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis / M. P. Murray, J. L. Pentland, K. Turnbull [et al.] // *Eur. Respir. J. England*. – 2009. – Vol. 34. – № 2. – P. 361-364.
225. Indices of relative weight and obesity / A. Keys, F. Fidanza, M. J. Karvonen [et al.] // *J. Chronic Dis. England*. – 1972. – Vol. 25. – № 6. – P. 329-343.
226. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2019. – Vol. 200. – № 8. – P. e70–e88.
227. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care Med. United States*. – 2002. – Vol. 166. – № 1. – P. 111-117.
228. Enright, P. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults / P. L. Enright, D. L. Sherrill // *Am. J. Respir. Crit. Care Med. United States*. – 1998. – Vol. 158. – № 5 Pt 1. – P. 1384-1387.

229. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, C. G. Cote, J. M. Marin, [et al.] // *N. Engl. J. Med. United States.* – 2004. – Vol. 350, № 10. P. 1005-1012.
230. Lung Function Testing / Editors: Gosselink R., Stam H. – European Respiratory Society. – 2005. – 217 p.
231. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung / N. Macintyre, R. O. Crapo, G. Viegi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – № 4. – P. 720-735.
232. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung / B. L. Graham, V. Brusasco, F. Burgos [et al.] // *Eur. Respir. J. England.* – 2017. – Vol. 49. – № 1. – P. 1-31.
233. Topic, R. Z. Eosinophil cationic protein – current concepts and controversies / R. Z. Topic, S. Dodig // *Biochem. medica. Croatia.* – 2011. – Vol. 21. – № 2. – P. 111-121.
234. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review / G. C. Koh, L. P. Shek, D. Y. Goh [et al.] // *Respir. Med. England.* – 2007. – Vol. 101. – № 4. – P. 696-705.
235. Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans / K. Kahnert, B. Jobst, F. Biertz [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2019. – Vol. 16. – P. 1-10.
236. The measurement of lung volumes using body plethysmography and helium dilution methods in COPD patients: a correlation and diagnosis analysis / Y. Tang, M. Zhang, Y. Feng, B. Liang // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1-7.
237. Body plethysmography in chronic obstructive pulmonary disease patients: A cross-sectional study / Y. S. Gupta, S. S. Shah, C. K. Ahire [et al.] // *Lung India.* – 2018. – Vol. 35. – № 2. – P. 127-131.
238. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials / M. Bafadhel, S. Peterson, M.A. De Blas [et al.] // *Lancet. Respir. Med. England.* – 2018. – Vol. 6. – № 2. – P. 117-126.
239. Bafadhel, M. Eosinophils in COPD: just another biomarker? / M. Bafadhel, I. D. Pavord, R. E. Russell // *Lancet. Respir. Med. England,* 2017. Vol. 5, № 9. P. 747-759.
240. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts / T. Southworth, G. Beech, U. Kolsum [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2018. – Vol. 52. – № 1. – P. 1800427.
241. Kim, V. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement / V. Kim, S. D. Aaron // *European Respiratory Journal.* – 2018. – Vol. 52. – № 5. – P. 1801261.

242. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD / C Casanova, B. R. Celli, J. P. de-Torres [et al.] // *Eur. Respir. J. England.* – 2017. – Vol. 50. – № 5. – P. 1-11.
243. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD / M. Kerckhof, S. Sonnappa, D. S. Postma [et al.] // *The European respiratory journal. England.* – 2017. – Vol. 50. – № 1. – P. 1-4.
244. Viniol, C. Exacerbations of COPD / C. Viniol, C. F. Vogelmeier // *European Respiratory Review.* – 2018. – Vol. 27. – № 147. – P. 170103.
245. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial / P. Sivapalan, T. S. Lapperre, J. Janner [et al.] // *Lancet. Respir. Med. England.* – 2019. – Vol. 7. – № 8. – P. 699-709.
246. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. H. Yun, A. Lamb, R. Chase [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – № 6. – P. 2037-2047 (e10).
247. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials / D. Singh, J. A. Wedzicha, S. Siddiqui [et al.] // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. P. 240 (1-10).
248. Reassessing the Role of Eosinophils as a Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Tinè, D. Biondini, U. Semenzato [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – № 7. – P. 1-8.
249. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis / I. D. Pavord, S. Lettis, A. Anzueto, N. Barnes // *The Lancet Respiratory Medicine.* – 2016. – Vol. 4. – № 9. – P. 731-741.
250. Cheng, S. L. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis / S. L. Cheng // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 2775-2784.
251. Blood eosinophil count and risk of pneumonia hospitalisations in individuals with COPD / S. Vedel-Krogh, B. G. Nordestgaard, P. Lange [et al.] // *Eur. Respir. J. England.* – 2018. – Vol. 51. – № 5. – P. 1-10.
252. Inhaled corticosteroid use by exacerbations and eosinophils: A real-world COPD population / J. Vestbo, C. F. Vogelmeier, M. Small [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2019. – Vol. 14. – P. 853-861.

253. Effect of inhaled corticosteroids on blood eosinophil count in steroid-naïve patients with COPD / J. L. Kreindler, M. L. Watkins, S. Lettis [et al.] // *BMJ open Respir. Res.* – 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. e000151 (1-4).
254. Inhaled corticosteroids, blood eosinophils, and FEV(1) decline in patients with COPD in a large UK primary health care setting / H. R. Whittaker, H. Müllerova, D. Jarvis [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 1063-1073.
255. Schleimer, R. P. The effects of glucocorticoids on human eosinophils / R. P. Schleimer, B. S. Bochner // *J. Allergy Clin. Immunol. United States.* – 1994. – Vol. 94. – № 6, Pt 2. – P. 1202-1213.
256. Rodríguez-Roisin, R. COPD exacerbations · 5: management / R. Rodríguez-Roisin // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – № 6. – P. 535-544.
257. Falk, J. A. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Falk, O. A. Minai, Z. Mosenifar // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5. – № 4. – P. 506–512.
258. Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review / E. Crisafulli, E. Barbeta, A. Ielpo, A. Torres // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2018. – Vol. 13. – P. 36 (1-15).
259. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease / P. Venge, J. Byström, M. Carlson [et al.] // *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol. England.* – 1999. – Vol. 29. – № 9. – P. 1172-1186.
260. Björk, A. Measurements of ECP in serum and the impact of plasma coagulation / A. Björk, P. Venge, C. G. Peterson // *Allergy. Denmark.* – 2000. – Vol. 55. – № 5. – P. 442-448.
261. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review / G. C. Koh, L. P. Shek, D. Y. Goh [et al.] // *Respir. Med. England.* – 2007. – Vol. 101. – № 4. – P. 696-705.
262. Evidence for eosinophil activation in bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis and bronchopulmonary aspergillosis: discrepancy between blood eosinophil counts and serum eosinophil cationic protein levels / C. Kroegel, M. Schüler, M. Förster [et al.] // *Thorax.* – 1998. – Vol. 53. – № 6. – P. 498-500.
263. Local allergic rhinitis: Concept, clinical manifestations, and diagnostic approach / C. Rondón, M. Blanca, J. Fernandez, G. Canto // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.* – 2010. – Vol. 20. – № 5. – P. 364-371.
264. Plasma eosinophil cationic protein, interleukin-5, and ECP/Eo count ratio in patients with various eosinophilic diseases / Y. J. Park, E. J. Oh, J.W. Park, [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci. United States.* – 2006. – Vol. 36. – № 3. – P. 262-266.

265. Eosinophil cationic protein levels in induced sputum correlate with the severity of bronchial asthma / K. Fujimoto, K. Kubo, Y. Matsuzawa, M. Sekiguchi // *Chest*. United States. – 1997. – Vol. 112. – № 5. – P. 1241-1247.
266. T-lymphocyte activation and the levels of eosinophilic cationic protein and interleukin-5 in asthmatic children with acute exacerbation and effect of glucocorticoid treatment / A. K. Kocak, O Bor, B Yildiz [et al.] // *Allergy asthma Proc*. United States. – 2006. – Vol. 27. – № 4. – P. 371-377.
267. The differential release of eosinophil granule proteins. Studies on patients with acute bacterial and viral infections / M. Karawajczyk, K. Pauksen, C. G. Peterson [et al.] // *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol*. England. – 1995. – Vol. 25. – № 8. – P. 713-719.
268. Lactoferrin and eosinophilic cationic protein in nasal secretions of patients with experimental rhinovirus colds, natural colds, and presumed acute community-acquired bacterial sinusitis / M. D. Niehaus, Jr. J. M. Gwaltney, J. O. Hendley [et al.] // *J. Clin. Microbiol*. – 2000. – Vol. 38. – № 8. – P. 3100-3102.
269. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease / B. E. Lams, A. R. Sousa, P. J. Rees, T. H. Lee // *Eur. Respir. J*. England. – 2000. – Vol. 15. – № 3. – P. 512-516.
270. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β 2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS) / C. Janson, K. Larsson, K. H. Lisspers [et al.] // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – P. f3306 (1-13).
271. Kew, K. M. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease / K. M. Kew, A. Seniukovich // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 2014. – № 3. – P. CD010115.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкалы, опросники, использованные при проведении исследования**Таблица А.1 – Шкала тяжести кашля**

0	нет кашля
1	единичные кашлевые толчки
2	редкий кашель в течение дня
3	частый кашель, не влияющий на дневную активность
4	частый кашель, снижающий дневную активность из-за кашля
5	тяжелый кашель, при котором невозможна дневная активность

Таблица А.2 – Шкала оценки выраженности одышки (шкала mMRC)

mMRC 0	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
mMRC 1	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
mMRC 2	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
mMRC 3	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
mMRC 4	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Таблица А.3 – Оценочный тест по ХОБЛ – CAT (COPD Assessment Test)

<p>Как протекает Ваша хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)? Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT))</p>							
<p>Данная анкета помогает Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь лёгких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.</p>							
<p>В каждом пункте, приведённом ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь в том, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.</p>							
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке

Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии
<p>Сумма баллов:</p> <p>0–10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента</p> <p>11–20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента</p> <p>21–30 баллов – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента</p> <p>31–40 баллов – чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента</p>							

Таблица А.4 – Шкала цвета мокроты

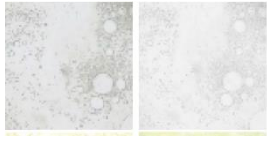

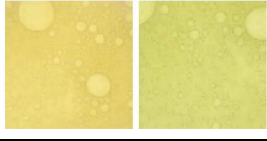
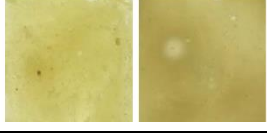
слизистая мокрота	
слизисто-гнойная мокрота	
гнойная мокрота	
гнойная мокрота	

Таблица А.5 – Индекс BODE

	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
ОФВ1, % от должного	≥65	50-64	36-49	≤35
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, м	≥350	250-349	150-249	≤249
mMRC, балл	0-1	2	3	4
ВМІ	>21	≤21		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. График процедур исследования

Таблица Б.1 – График процедур исследования

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Клинико-anamнестические методы:				
- оценка жалоб, анамнеза	V	V	V	V
- оценка объективного статуса	V		V	V
- назначение / коррекция фармакотерапии	V		V	V
- оценка количества предыдущих обострений, пневмоний	V			V
- оценка данных предыдущих лабораторных обострений	V			
Функциональные методы:				
- спирометрия	V			V
- тест 6-минутной ходьбы	V			V
- вычисление индекса BODE	V			V
- бодиплетизмография,	V*			
- исследование диффузионной способности легких (DLCO)	V*			
Лабораторные методы:				
- общий анализ крови	V		V	V
- общий иммуноглобулин E	V			
- определения уровня ECP	V			V
Лучевые методы:				
- Рентгенография лёгких	V		V	
- МСКТ грудной клетки	V*		V**	
* – только в группе дополнительного обследования				
** – в случае подозрения на рентгенонегативную пневмонию				