

Эозинофильный катионный белок как неинвазивный маркер характера воспалительного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких

Карнаушкина М.А.¹, Федосенко С.В.², Данилов Р.С.³, Комарова И.С.¹, Петров В.А.²

¹ *Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)*

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

² *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)*

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ *Лечебно-реабилитационный центр*

Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр., 43

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить ценность измерения уровня эозинофильного катионного протеина в плазме крови у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) как потенциального биомаркера для определения активности эозинофильного воспаления в сравнении с определением количества эозинофилов крови и прогнозирования тяжести ее течения на основании таких клинических характеристик, как функция внешнего дыхания, частота обострений и индекс BODE.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие больные ХОБЛ ($n = 161$), для которых предусмотрено два визита, включающих сбор анамнестических данных и выполнение основных процедур исследования (функция внешнего дыхания, 6-минутный шаговый тест, оценка одышки по опроснику Medical Research Council Scale, исследование мокроты и крови с определением уровня эозинофилов и эозинофильного катионного белка). Второй визит проводился через 12 мес после первого для оценки динамики заболевания. Особое внимание уделялось наличию аллергии в анамнезе, частоте обострений, количеству курсов терапии антибактериальными препаратами и приему ингаляционных и системных глюкокортикостероидов.

Результаты. Исследование продемонстрировало, что высокий уровень эозинофильного катионного белка в плазме крови у больных ХОБЛ ассоциирован с более тяжелым течением и развитием более частых инфекционно-зависимых обострений заболевания, требующих назначения ингаляционных глюкокортикостероидов и антибиотиков. Нами была продемонстрирована обратная связь между уровнем эозинофильного катионного белка ЕСР и ОФВ1, что позволяет использовать данный показатель как предиктор тяжести течения ХОБЛ.

Заключение. Учитывая полученные нами данные, измерение эозинофильного катионного белка плазмы крови, являющееся неинвазивным и относительно легко выполнимым методом исследования, можно рекомендовать использовать в качестве клинического маркера при прогнозе ХОБЛ и персонализированном подборе терапии.

Ключевые слова: ХОБЛ, эозинофилы, эозинофильный катионный белок, фенотип, степень тяжести, глюкокортикостероиды.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Карнаушкина Мария Александровна, e-mail: kar3745@yandex.ru.

Источники финансирования. Исследование поддержано «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Соответствие принципам этики. Все лица, участвующие в исследовании подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ.

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Данилов Р.С., Комарова И.С., Петров В.А. Эозинофильный катионный белок как неинвазивный маркер характера воспалительного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 59–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-59-66>.

Eosinophilic cationic protein as a non-invasive marker of the nature of inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Karnaushkina M.A.¹, Fedosenko S.V.², Danilov R.S.³, Komarova I.S.¹, Petrov V.A.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Economic Development of Russia
Moscow, 43, Lomonosov Av., Moscow, 119192, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. To estimate the value of measuring plasma eosinophilic cationic protein (ECP) levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a potential biomarker for determining the activity of eosinophilic inflammation. To compare it to determining the number of blood eosinophils and predicting the severity of COPD by determining such clinical characteristics as respiratory function, exacerbation frequency and the BODE index.

Materials and methods. Based on the protocol, 161 patients with COPD participated in the study. They made 2 visits for the collection of anamnestic data and the performance of the main study procedures: respiratory function test, 6-minute step test, dyspnea assessment according to the Medical Research Council Scale questionnaire and sputum and blood analysis in order to determine the level of eosinophils and ECP. The second visit was conducted 12 months after the first to assess the dynamics of the disease. We paid particular attention to the presence of allergies in the case history, the frequency of exacerbations, the number of courses of treatment with antibacterial drugs and inhalants, and systemic glucocorticoids.

Results. The study has demonstrated that high plasma levels of ECP in patients with COPD are associated with a more severe course of disease and the development of more frequent infection-related exacerbations of the disease, which require the administration of inhaled glucocorticoids and antibiotics. We have demonstrated an inverse relationship between the ECP level and forced expiratory volume in 1 second (FEV1). This allows the use of this indicator as a predictor of the severity of COPD in patients.

Conclusion. According to the obtained data, measuring the ECP level of blood plasma can be recommended for use as a clinical marker in the prognosis of COPD and selection of personalized therapy. It is a non-invasive and a relatively easily accomplished research method.

Key words: COPD, eosinophils, eosinophilic cationic protein, phenotype, severity, glucocorticoids.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Academic Excellence Project.

Conformity with the principles of ethics. All patients participating in the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at SSMU.

For citation: Karnaukhina M.A., Fedosenko S.V., Danilov R.S., Komarova I.S., Petrov V.A. Eosinophilic cationic protein as a non-invasive marker of the nature of inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 59–66. [https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-1-59-66](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-59-66).

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, формирование которого связано с воздействием различных факторов окружающей среды. ХОБЛ является многокомпонентным заболеванием, характеризующимся целым рядом патологических изменений в респираторной системе, таких как гиперсекреция слизи, обструкция дыхательных путей, бронхиолит и ремоделирование легочной ткани [1]. По данным опубликованных исследований известно, что в зависимости от преобладания тех или иных изменений в легочной ткани и скорости их прогрессирования формируются различные фенотипы ХОБЛ.

В последнее время ученые выделяют все новые и новые фенотипы данного заболевания. Так, данные опубликованных в последние годы исследований позволили выделить фенотип, характеризующийся бронхиальной гиперреактивностью и наличием эозинофильного воспаления в дыхательных путях [1]. Тогда как при других фенотипах ХОБЛ воспалительный инфильтрат в дыхательных путях главным образом представлен нейтрофилами и цитотоксическими Т-клетками, а ведущим функциональным критерием постановки диагноза является отрицательная бронхолитическая проба при значении постбронходилатационного соотношении ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7 [1–3].

Ученые предположили, что в патогенезе фенотипа ХОБЛ, характеризующегося наличием бронхиальной гиперреактивности, в дыхательных путях превалирует Т2-зависимый механизм развития воспаления, более характерный для больных бронхиальной астмой с эозинофильным типом воспаления [2, 3]. Ключевыми эффекторными клетками, участвующими в повреждении слизистой оболочки дыхательных путей при данном механизме воспалительного процесса, считаются эозинофилы. Одним из основных белков, отражающих активность эозинофильного воспаления, является эозинофильный катионный белок ЕСР. Он легко определяется как в бронхи-

альном секрете, так и в периферической крови, его уровень коррелирует с тяжестью астмы и частотой обострений [4].

М. Saetta и соавт. установили, что количество тканевых эозинофилов и уровень эозинофильного катионного белка повышен не только у пациентов с бронхиальной астмой, но и у части пациентов с ХОБЛ [5]. Такое повышение чаще всего наблюдалось при выраженном обострении заболевания в мокроте и бронхиальном лаваже. Полученные данные с патогенетической точки зрения были объяснены тем, что ЕСР является мощным хемоаттрактантом для эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, участвующих в вирусном и бактериальном воспалительном процессах в дыхательных путях. В ряде недавно опубликованных исследований обсуждается вопрос о том, что, с одной стороны, увеличение содержания ЕСР в дыхательных путях отражает активность эозинофильного воспаления. С другой стороны, он сам по себе выступает в роли мощного хемоаттрактанта, привлекая в очаг воспаления эозинофилы, нейтрофилы и базофилы – клетки-эффекторы, участвующие в вирусном и бактериальном воспалительных процессах в бронхолегочном регионе [6].

Уже сегодня в глобальном руководстве GOLD и рекомендациях Российского респираторного общества по лечению ХОБЛ предлагается учитывать уровень эозинофилов в крови у пациентов с повторными обострениями на фоне адекватной одно- или двухкомпонентной бронходилатационной терапии для оценки целесообразности назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [1]. Поскольку количество ЕСР в крови у пациентов с ХОБЛ значительно больше коррелирует со степенью активности воспаления, чем количество эозинофилов крови и мокроты [6], представляется целесообразным определять уровень данного белка и использовать его как маркер активности воспаления в дыхательных путях при тяжелом течении ХОБЛ и предиктор эффективности ИГКС у больных ХОБЛ эозинофильного фенотипа [7–9].

Цель исследования – установить ценность измерения уровня эозинофильного катионного

протеина в плазме крови у больных ХОБЛ как потенциального биомаркера для определения активности эозинофильного воспаления в сравнении с определением количества эозинофилов крови и прогнозирования тяжести течения ХОБЛ на основании определения таких клинических характеристик, как функция внешнего дыхания, частота обострений и индекс BODE.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели спланировано и проведено проспективное неинтервенционное исследование. В исследовании принимал участие 161 пациент с ХОБЛ (средний возраст 63 [55; 70] года, индекс курения 40 [25; 60] пачка/лет). Все больные характеризовались наличием подтвержденного, согласно критериям GOLD, диагноза ХОБЛ [1], установленного не менее чем за 12 мес перед включением в исследование, и индекс курения более 10 пачка/лет.

Работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. В ходе исследования предусматривалось два визита больных ХОБЛ. Во время первого визита всем больным проводилось клиническое обследование со сбором анамнеза. Толерантность к физической нагрузке определялась при проведении 6-минутного шагового теста. Степень одышки оценивалась по модифицированной шкале MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) в баллах. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с бронхолитической пробой. Исследование проводили на оборудовании MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам, рекомендованным Европейским респираторным и Американским торакальным обществами [10]. У всех пациентов проведено клиническое исследование крови и индуцированной мокроты с определением количества эозинофилов. В качестве критерия эозинофильного воспаления вне обострения заболевания использовался уровень эозинофилии ≥ 300 клеток/мкл в периферической крови и $\geq 3\%$ эозинофилов в индуцированной мокроте [6, 7, 11].

Всем пациентам также проводилось определение уровня эозинофильного катионного белка

(ЕСР) в периферической крови. В качестве критерия повышения ЕСР вне обострения заболевания использовался уровень ЕСР > 24 нг/мл в периферической крови [4]. Второй визит проводился через 12 мес после первого для оценки динамики заболевания.

На основании клинико-функциональных и лабораторных критериев, полученных в ходе проведенного обследования, пациенты были стратифицированы по уровню эозинофилов и эозинофильного катионного белка в периферической крови в период ремиссии заболевания. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту и стажу курения. Данные представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Характеристика групп больных ХОБЛ с разным уровнем эозинофилов в периферической крови в период ремиссии заболевания, $n = 161$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$		
Уровень эозинофилов в периферической крови	Средний возраст, лет	Индекс курения, пачка/лет
≥ 300 клеток/мкл	62 [54; 69]	40 [24,5; 53,3]
< 300 клеток/мкл	64 [56; 72]	45 [40,0; 52,2]

Таблица 2

Характеристика групп больных ХОБЛ с разным уровнем эозинофильного катионного белка в периферической крови в период ремиссии заболевания, $n = 161$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$		
Уровень ЕСР в периферической крови	Средний возраст, лет	Индекс курения, пачка/лет
> 24 нг/мл	63 [53; 72]	42 [26,0; 54,5]
≤ 24 нг/мл	65 [55; 70]	44 [38,5; 52,0]

Средний возраст в группе ХОБЛ с повышенным уровнем эозинофилов составил 62,0 [54,0; 69,25], индекс курения 40,0 [24,5; 53,25]. Средний возраст в группе ХОБЛ с нормальными показателями эозинофилов составил 64,0 [56,0; 72,0], индекс курения 45,0 [40,0; 52,5].

Для статистической обработки данных анамнеза, клинико-функциональных и лабораторных параметров использован пакет программ Statistica 10.0 (StalSoft Inc., США). При сравнении частот качественных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках использован U -критерий Манна – Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Статистически значимой считали разницу значений при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использован коэффициент Спирмена. Сила корреляционной связи оценивалась следующим

образом: сильная: $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: 0 до $\pm 0,299$.

Для выявления взаимосвязи уровня эозинофильного катионного белка и клинико-функциональных особенностей течения ХОБЛ был выполнен регрессионный анализ. При его проведении в качестве зависимой переменной использовали содержание эозинофильного катионного белка, в качестве независимых интегрировали клинико-функциональные параметры. Значения r приведены после поправки по Бенджамини – Хохбергу. Пороговый уровень значимости принят менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного обследования у пациентов ХОБЛ с разными уровнями эозинофилов и катионного эозинофильного белка в периферической крови в период ремиссии заболевания выполнен сравнительный анализ основных клинико-функциональных показателей степени тяжести и фенотипических особенностей течения болезни. При сравнении клинико-функциональных показателей пациентов ХОБЛ с повышенным и нормальным уровнем эозинофилов в периферической крови и индуцированной мокроте значимых различий не выявлено.

Основываясь на данных опубликованных исследований, продемонстрировавших значимое повышение уровня эозинофилов у пациентов ХОБЛ в период обострения заболевания [12, 13], мы провели анализ полученных нами данных. Отметим, что в группе пациентов с нормальными показателями эозинофилов в периферической крови в период ремиссии заболевания встречались пациенты с транзиторным повышением уровня эозинофилов в периоды обострения ХОБЛ. При проведении дальнейшего анализа данных архива историй болезни, мы обратили внимание, что у одного и того же пациента повышение эозинофилов в периферической крови с достижением уровня ≥ 300 клеток/мкл выявлялось не при каждом обострении. Это не позволило нам корректно выделить группу с транзиторным повышением эозинофилов в периферической крови и провести сравнительный анализ.

В качестве маркера активности эозинофильного воспаления мы использовали определение уровня эозинофильного катионного белка периферической крови. Средний уровень эозинофильного катионного белка у пациентов в исследовании составил 15 [9; 23] мг/л. При проведении сравнительного анализа были установлены достоверные уровни различия в содержании эози-

нофильного катионного белка между группами пациентов, стратифицированных по уровню эозинофилов в периферической крови ≥ 300 клеток/мкл и < 300 клеток/мкл ($p = 0,029$). Однако при проведении корреляционного анализа получены значимые положительные корреляционные связи средней силы уровня ЕСР только с частотой обострения ХОБЛ ($p = 0,035$; $r = +0,06$).

Поскольку при сравнении клинико-функциональных показателей пациентов ХОБЛ с повышенным и нормальным уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте значимых различий не выявлено, на следующем этапе исследования пациенты ХОБЛ были разделены на две группы в зависимости от наличия повышения ЕСР в периферической крови.

Для проведения оценки различий выполнена сравнительная оценка клинико-функциональных показателей в группах пациентов с ХОБЛ с повышенным уровнем эозинофильного катионного белка и группы с его нормальными значениями. В табл. 3 представлена клинико-функциональная характеристика данных групп пациентов.

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинико-функциональных параметров пациентов ХОБЛ с различным уровнем эозинофильного катионного белка (ЕСР) в периферической крови, Me [Q_{25} ; Q_{75}]			
Параметр	Больные ХОБЛ, $n = 161$		p
	с повышенным уровнем ЕСР (> 24 нг/мл) $n = 38$	с нормальным уровнем ЕСР (≤ 24 нг/мл) $n = 123$	
Обострения за 12 мес	3,00 [2,00; 3,75]	1 [1; 2]	0,024
Терапия ИГКС + ДДБА + ДДАХП 12 мес, n (% больных)	14 [36; 84]	14 [11; 38]	–
ИГКС 12 мес, n (% больных)	20 [52; 63]	24 [19; 51]	–
Частота курсовой АБТ 12 мес, n	1,5 [1,0; 3,0]	1 [0; 1]	0,042
Индекс курения, пачка/лет	46,50 [26,75; 75,00]	40,0 [25,5; 60,0]	0,34
Индекс BODE, баллы	3 [2; 4]	1 [0; 2]	0,031
mMRC, баллы	3 [2; 4]	1 [0,5; 2,0]	0,046
6-минутный шаговый тест, м	450,0 [302,5; 637,5]	540 [372; 670]	0,23
Продукция мокроты, баллы	1,5 [1,0; 2,0]	1 [1; 2]	0,83
Пневмонии за 12 мес, %	50	22	–

Окончание табл. 3

Параметр	Больные ХОБА, <i>n</i> = 161		<i>p</i>
	с повышенным уровнем ЕСР (>24 нг/мл) <i>n</i> = 38	с нормальным уровнем ЕСР (≤24 нг/мл) <i>n</i> = 123	
ОФВ1, % от должного (после пробы с бронхолитиком)	69,0 [53,75; 75,00]	67,0 [57,0; 76,5]	0,34
Уровень эозинофилов крови (вне обострения), × 10 ⁹ /л	0,35 [0,34; 0,41]	0,17 [0,11; 0,25]	0,026

Примечание. ИГКС – глюкокортикостероиды; АБТ – антибактериальная терапия; ДДАХ – длительно действующие антихолинергики; ДДБА – длительно действующие β2-агонисты; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду (здесь и в табл. 4).

При сравнительном анализе клинико-функциональных показателей больных с разным уровнем эозинофильного катионного белка в плазме крови установлено, что пациенты с повышенным его содержанием достоверно чаще получали курсы антибактериальной терапии. Они характеризовались достоверно более тяжелым течением заболевания – более высокой

частотой обострений, демонстрировали более выраженную одышку и характеризовались более высоким значением индекса BODE. Пациенты с высоким уровнем ЕСР в плазме крови отличались тенденцией к более высокому риску развития пневмоний (50% пациентов из этой группы имели в анамнезе пневмонии) и к потребности в более высоком объеме базового лечения (36% получали двойную бронхолитическую терапию в сочетании с ИГКС). В то же время указанные показатели не различались статистически значимо между группами пациентов, стратифицированными по уровню ЕСР.

Для выявления взаимосвязи уровня эозинофильного катионного белка и клинико-функциональных особенностей течения ХОБА был выполнен регрессионный анализ. С помощью метода множественной линейной регрессии доказана значимость уровня эозинофильного катионного белка для степени тяжести течения ХОБА и его связь с воспалительным генезом обострения заболевания. В качестве зависимой переменной использовали содержание эозинофильного катионного белка, в качестве независимой интегрировали остальные клинико-функциональные факторы. Полученные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Уровень эозинофильного катионного белка и ассоциированные с ним клинико-функциональные показатели у больных ХОБА				
Параметр	КНП	КНП ст. откл.	<i>p</i>	adj. <i>p</i>
Продукция мокроты, баллы	5,385	2,022	0,009	0,02
Обострения за 12 мес	2,765	0,42	0,006	0,01
Уровень эозинофилов крови (вне обострения), × 10 ⁹ /л	8,64	3,232	0,008	0,022
Количество курсов АБТ за 12 мес	2,808	0,441	0,002	0,03
ИГКС 12 мес, <i>n</i> (% больных)	5,538	1,428	0,0002	0,0007
ДДБА ± ДДАХ 12 мес, <i>n</i> (% больных)	3,573	1,375	0,01	0,03
Терапия ИГКС + ДДБА + ДДАХП 12 мес, <i>n</i> (% больных)	6,169	1,687	0,0003	0,001
ОФВ1, % от должного (после пробы с бронхолитиком)	4,782	1,421	0,003	0,02

Примечание. КНП – коэффициент наклона прямой; adj. *p* – значение после поправки по Бенджамини – Хохбергу.

Из табл. 4 видно, что клинико-функциональные показатели у больных ХОБА с более высоким уровнем эозинофильного катионного белка в периферической крови характеризовались большей частотой обострения заболевания, более высокой продукцией мокроты, более частыми

курсами антибактериальной терапии. При проведении регрессионного анализа выявлена связь повышения ЕСР с увеличением объема проводимого лечения. Пациенты ХОБА с повышенным уровнем эозинофильного катионного белка в периферической крови значимо чаще получали

постоянную трехкомпонентную ингаляционную терапию, включающую ингаляционные пролонгированные β_2 -агонист и М3-холиноблокатор в сочетании с ИГКС, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Обращает на себя внимание то, что поддерживающая терапия пациентов данной группы включала ингаляционные кортикостероиды, потребность в назначении которых была ассоциирована с уровнем ЕСР и носила достоверный характер ($p = 0,0002$; adj. $p = 0,0007$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненная работа подтверждает, что высокий уровень эозинофильного катионного белка в плазме крови у больных ХОБЛ ассоциирован с более тяжелым течением ХОБЛ и развитием более частых инфекционно-зависимых обострений заболевания, требующих назначения ИГКС и антибиотиков. Нами была продемонстрирована обратная связь между уровнем ЕСР и ОФВ1, что позволяет использовать данный показатель как предиктор тяжести течения ХОБЛ. Отсутствие в нашем исследовании взаимосвязи между уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте и периферической крови с клинико-функциональными особенностями течения ХОБЛ в период ремиссии заболевания, выявленной в ходе других исследований [14–16], можно объяснить небольшим количеством в выборке больных крайне тяжелого течения (GOLD 3-4). Наше исследование будет продолжено для подтверждения полученных данных о том, что ЕСР является более точным по сравнению с уровнем эозинофилов крови и мокроты маркером характера воспаления при ХОБЛ, прогностическим критерием тяжести течения заболевания и одним из ведущих критериев необходимости назначения больным ХОБЛ глюкокортикостероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные нами данные, измерение эозинофильного катионного белка плазмы крови, являющееся неинвазивным и относительно легко выполнимым методом исследования, можно рекомендовать в качестве клинического маркера при прогнозе ХОБЛ и персонализированном подборе терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2018. Report. URL: <http://www.goldcopd>.
2. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.011.
3. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest. Med.* 2014; 35 (1): 71–86. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.004.
4. Jahnz-Rozyk K., Plusa T., Mierzejewska J. Eotaxin in serum of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: relationship with eosinophil cationic protein and lung function. *Mediators of Inflammation.* 2000; 9 (3–4): 175–179. DOI: 10.1080/09629350020008691.
5. Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P., Turato G., Ruggeri M.P., Roggeri A., Calcagni P., Mapp C.E., Ciaccia A., Fabbri L.M. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (6): 1646–1652. DOI: 10.1164/ajrcm.150.6.7952628.
6. Paone G., Leone V., Conti V., Marchis L., Ialeni E., Graziani C., Salducci M., Ramaccia M., Munafò G. Blood and sputum biomarkers in COPD and asthma: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2016; 20 (4): 698–708.
7. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E., Locantore N., Agusti A., Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414
8. Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M., Maltais F., Hargreave F.E., Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 964–971. DOI: 10.1183/09031936.06.00072105.
9. Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Venge M.P.P., Lomas D.A., Barer M.R., Johnston S.L., Pavord I.D., Brightling C.E. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 48–55. DOI: 10.1164/rccm.201108-1553oc.
10. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/18106838.0201.9.
11. Schleich F., Corhay J.L., Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1562–1564. DOI: 10.1183/13993003.01659-2015.
12. Papi A., Luppi F., Franco F., Fabbri L.M. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (3): 245–251. DOI: 10.1513/pats.200512-125sf.
13. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of COPD: identification of biological clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597oc/
14. Rutgers S.R., Timens W., Kaufmann H.F., van der Mark T.W., Koëter G.H., Postma D.S. Comparison of

- induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (1): 109–115. DOI: 10.1183/09031936.00.15110900.
15. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (12): 956–967. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30432-0.
16. Siva R., Green R.H., Brightling C.E., Shelley M., Hargadon B., McKenna S., Monteiro W., Berry M., Parker D., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 906–913. DOI: 10.1183/09031936.00146306.

Вклад авторов

Карнаушкина М.С. – разработка концепции и дизайна. Федосенко С.В. – анализ и интерпретация данных. Данилов Р.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Комарова И.С. – обоснование рукописи. Петров В.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Карнаушкина Мария Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии № 2, Сеченовский Университет, г. Москва. ORCID 0000-0002-8791-2920.

Федосенко Сергей Вячеславович, д-р мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6655-3300.

Данилов Руслан Станиславович, врач-пульмонолог, терапевтическое отделение, Лечебно-реабилитационный центр, г. Москва.

Комарова Ирина Севастьяновна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии № 2, Сеченовский Университет, г. Москва. ORCID 0000-0001-6425-0621.

Петров Вячеслав Алексеевич, мл. науч. сотрудник, Центр биологических исследований и биоинженерии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5205-9739.

(✉) Карнаушкина Мария Александровна, e-mail: kar3745@yandex.ru.

Поступила в редакцию 16.05.2019

Подписана в печать 25.12.2019