

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Чувашский государственный университет им.
И.Н.Ульянова»

На правах рукописи

Алексеева Евгения Павловна

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В
ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Карзакова Л.М.

Чебоксары – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (Обзор литературы).....	12
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, общие вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, классификации	12
1.2. Обострение хронической обструктивной болезни легких: определение, этиология, патогенез, диагностика	24
1.3. Способы прогнозирования исходов хронической обструктивной болезни легких вне обострения на первичном этапе оказания медицинской помощи.....	30
1.4. Способы прогнозирования исходов хронической обструктивной болезни легких у пациентов с обострением заболевания. Роль биологических маркеров.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Описание дизайна исследования	40
2.2. Материал и методы	41
2.3. Методы, использованные при статистической обработке результатов исследования	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	53
3.1. Структура отдаленных исходов ХОБЛ. Сравнение демографических, клинических, лабораторных и функциональных показателей у умерших и выживших больных хронической обструктивной болезнью легких.....	53
3.2. Клинико-патогенетическая роль иммунологических факторов и	

изменений в гемостазе при хронической обструктивной болезни легких.....	58
3.2.1. Особенности функционирования иммунной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на местном и системном уровнях: проблема взаимовлияний	58
3.2.2. Динамика иммунологических и функциональных показателей в процессе лечения обострения хронической обструктивной болезни легких.....	61
3.2.3. Роль иммунологических факторов в неблагоприятном исходе хронической обструктивной болезни легких	65
3.2.4. Связь показателей системы гемостаза с отдаленными исходами хронической обструктивной болезни легких.....	70
3.3. Обсуждение результатов изучения клинико-патогенетической роли иммунологических факторов и изменений в гемостазе при хронической обструктивной болезни легких	74
3.4. Прогностическое значение клинико-функциональных и патогенетически значимых лабораторных показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	109
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в мире – является острой проблемой современной медицины в связи с высоким риском инвалидизации и преждевременной смертности лиц, подверженных данному заболеванию. ХОБЛ уносит ежегодно миллионы жизней больных и к настоящему времени занимает третью позицию в структуре смертности населения мира (Lortet-Tieulent J. et al., 2019). Существующие методы лечения ХОБЛ незначительно влияют на его исход. Зачастую один - два повторяющихся эпизода тяжелого обострения заболевания могут оказаться фатальными для больных (Roberts C.M. et al., 2002). В то же время у части больных ХОБЛ имеет благоприятное течение. Раннее прогнозирование исхода ХОБЛ имеет большое социально-медицинское значение, позволяя сократить затраты на оказание медицинской помощи больным. На лечение больных требуются дорогостоящие препараты. Особенно затратно лечение обострения ХОБЛ, требующее усиления проводимой терапии. Считается, что через 10 лет после диагностики ХОБЛ наступает инвалидизация пациента (Кокосов А.Н., 2000), что еще более увеличивает затраты на ведение больных.

Обострение, связанное с усилением воспаления дыхательных путей и избыточной продукцией слизи, является основной причиной неблагоприятных исходов и смертности при ХОБЛ (Whittaker Brown, S.-A., Braman S., 2020). Замечено, что второе тяжелое обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации, увеличивает смертельный исход в 1,9 раза, по сравнению с первым обострением (Suisse S. et al. 2012). Считается важным, не допустить первого обострения после постановки диагноза ХОБЛ. Если же пациент перенес одно тяжелое обострение, то чрезвычайно важно не допустить следующих обострений. При планировании превентивных мер по профилактике прогрессирования заболевания необходимо учитывать факторы,

которые могут способствовать обострениям и прогрессированию ХОБЛ. В этой связи разрабатываются предикторы неблагоприятного течения и неблагоприятного исхода ХОБЛ, определенные как в момент обострения, так и вне обострения. Предлагается в качестве прогностического показателя спирометрический показатель – объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$): его значения ниже 30% являются индикатором неблагоприятного прогноза заболевания (Убайдуллаева К.М, 2017). Таким же качеством обладают и показатели гиперинфляции легких (Авдеев С.Н., 2006). Группа исследователей - Choi J. и соавторы представили доказательства того, что показатель диффузионной способности легких для окиси углерода (D_{LCO}) превосходит показатель $ОФВ_1$ по прогностической значимости (Choi J. et al. 2021). Экспертами программного международного документа по ХОБЛ – GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) было рекомендовано использовать с прогностической целью такие системы оценки, как CAT (COPD Assessment Test) и mMRC (Medical Research Council Scale) (Vogelmeier C.F. et al., 2017). Кроме того, в предыдущих редакциях GOLD предлагалось в качестве предиктора исхода ХОБЛ применять классификацию ABCD. Однако в соответствии с докладом GOLD последней редакции (2021), классификацию ABCD нельзя считать достаточно чувствительным предиктором исходов заболевания (Roman-Rodriguez M., Kaplan A., 2021).

Поиски прогностических показателей ведутся не только в области инструментальных методов обследования или клинических показателей, но и среди биологических маркеров ХОБЛ, имеющих патогенетическое значение. Биомаркеры, обнаруживаемые в мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) отражают процессы, происходящие на местном уровне в легких, тогда как биомаркеры крови более показательны для системного процесса. В нескольких исследованиях оценивался источник биомаркеров при заболеваниях легких, исследовалась эффективность каждого биологического субстрата для точного представления клинических параметров, таких как тяжесть и прогноз (Koutsokera A. et al., 2013; Holz O. et al., 2014). В частности,

представлены данные о возможности использования ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) (Waschki B. et al., 2017; Wang H. et al., 2016), матриксных металлопротеиназ (MMP-9 и -12) (Linder R. et al., 2015; Demedts I.K. et al., 2006) в качестве биологических маркеров ХОБЛ. Несмотря на описание в литературе нескольких физиологических тестов для оценки состояния дистального отдела дыхательных путей, ни один из них до сих пор не внедрен в клиническую практику с целью диагностики и прогнозирования исхода ХОБЛ. К тому же, предложенные биологические маркеры рекомендуются как предикторы ранних исходов ХОБЛ. Нет данных по разработке прогностических маркеров отдаленных исходов ХОБЛ, которые представляют большую ценность для расчета экономических затрат на медицинское обеспечение больных ХОБЛ, для планирования снабжения их лекарственными препаратами. Известно несколько моделей, используемых для прогноза исходов ХОБЛ на амбулаторном этапе ведения больных, однако отсутствуют эффективные прогностические модели, используемые на стационарном этапе в период обострения заболевания.

К настоящему времени нет целостного представления о патогенетических механизмах прогрессирования и неблагоприятного исхода ХОБЛ (Celli B.R. et al., 2015). Табакокурение является фактором риска и основной причиной данного заболевания (MacLeod, M. et al., 2021). Отказ от курения благотворно влияет на функции легких (Waeijen-Smit K. et al., 2021). Однако прекращение курения не избавляет пациентов с ХОБЛ от воспалительного процесса в легочной ткани (Whittaker Brown, S.-A., Braman S., 2020). Персистирующее воспаление легких после прекращения курения и наличие хорошо организованных лимфоидных фолликулов вокруг мелких дыхательных путей и паренхимы легких у пациентов с ХОБЛ указывают на вовлеченность в патологический процесс адаптивных иммунных реакций (MacLeod M. et al., 2021). По современным представлениям о природе ХОБЛ, центральное место в ее патогенезе, в том числе в развитии обострения, занимает системное воспаление, тесно связанное с иммунологическими процессами и продукцией цитокинов (Bhat T.A, et al., 2015; Halper-Stromberg E. et al., 2018). Кроме того,

одним из звеньев патогенеза могут быть изменения со стороны гемостаза (Jankowski M. et al., 2011; Lankeit M., Held M., 2016; Aleva F.E. et al., 2017). Следовательно, при разработке прогностических маркеров неблагоприятного течения в настоящее время следует ориентироваться на важность в прогнозе исхода ХОБЛ не только клинических, функциональных показателей, но и показателей, характеризующих состояние гемостаза и иммунной системы, связанной с сетью цитокинов.

В связи с выше приведенным, сформулирована **цель** исследования – изучить связь отдаленных исходов ХОБЛ с клинико-функциональными и патогенетически значимыми факторами и разработать эффективный способ прогнозирования отдаленных исходов ХОБЛ.

Задачи исследования:

1. Исследовать структуру отдаленных исходов и причин летальности при ХОБЛ.
2. Дать демографическую и исходную клинико-функциональную характеристику группы больных, умерших в течение 15 лет после первого обострения ХОБЛ, потребовавшего госпитализацию пациента.
3. Выявить иммунологические особенности обострения ХОБЛ у лиц с различными отдаленными исходами заболевания.
4. Оценить характер изменений в системе гемостаза у пациентов с обострением ХОБЛ при ее различных отдаленных исходах.
5. Изучить характер взаимосвязей между клинико-функциональными, иммунологическими, коагулологическими показателями и отдаленными исходами при ХОБЛ и разработать модель прогнозирования ее отдаленных исходов.

Научная новизна

Получены новые данные о структуре отдаленных исходов и причин летальности ХОБЛ. Охарактеризованы исходные эпидемиологические, демографические, клинико-функциональные особенности группы больных ХОБЛ, умерших в течение 15 лет после первого обострения заболевания, потребовавшего госпитализацию больного.

Доказано существование различий в клинико-функциональных, иммунологических проявлениях обострения ХОБЛ, а также в системе гемостаза в двух группах больных – умерших и группе выживших за 15-летний период наблюдения с момента первой госпитализации по поводу обострения заболевания.

Получены новые данные об иммунологических механизмах, вовлеченных в патогенез обострения и отдаленного смертельного исхода ХОБЛ: иммунные процессы, характерные для обострения ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне и впоследствии приобретают системный характер, не купируются в процессе стационарного лечения; обуславливают снижение бронхиальной проходимости и изменения в системе гемостаза по типу подавления фибринолиза. Наиболее важным звеном иммунопатогенеза заболевания является активация Th1-опосредованного хронического воспаления, маркеры которого прослеживаются на местном и системном уровнях.

Установлены предикторы отдаленного летального исхода ХОБЛ: низкий показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ (в % от должного), угнетение фибринолитической активности крови (ФАК), увеличение содержания в крови Т-хелперных клеток (CD3⁺CD4⁺), сегментоядерных нейтрофилов и высокое значение цитокинового индекса IFN- γ /IL-4 в БАЖ. Разработана модель прогнозирования отдаленных исходов ХОБЛ.

Практическая значимость работы

Установление патогенетической значимости иммунологических, коагулологических изменений в патогенезе отдаленных исходов ХОБЛ диктует необходимость проведения у пациентов с обострением ХОБЛ помимо общепринятого клинико-функционального спектра исследований иммунологических тестов на системном и местном уровнях и оценки системы гемостаза.

Представлена модель для прогнозирования отдаленных исходов ХОБЛ в период стационарного лечения по поводу обострения ХОБЛ, отличающаяся высокой чувствительностью (90,14%) и специфичностью (93,55 %).

Полученные данные пригодны к использованию для разработки методических рекомендаций для студентов медицинских вузов, курсантов циклов дополнительного медицинского образования, а также для разработки новых подходов к лечению и профилактике обострений ХОБЛ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Системное воспаление, связанное с активацией разных звеньев иммунного ответа и реализующееся в нейтрофильном воспалении, в Т-клеточном, иммунокомплексном повреждении паренхимы легких и дыхательных путей, а также тромбофилия, обусловленная воспалительным процессом, являются основными звеньями патогенеза обострения ХОБЛ, не исчезающими к концу стационарного лечения.

2. Летальный исход ХОБЛ ассоциирован с выраженной поляризацией адаптивного иммунного ответа больных по типу преобладания Th1-функции на местном уровне и активацией как клеточного, так и гуморального механизмов адаптивного иммунитета на системном уровне. Активация гуморального иммунитета на системном уровне вторична, является следствием активации иммунных реакций на местном (бронхолегочном) уровне.

3. Врожденный иммунитет у умерших больных отличается количественно-функциональной недостаточностью макрофагов при

избыточном содержании нейтрофилов как на местном, так и системном уровнях.

4. Летальный исход ХОБЛ связан с выраженными изменениями в гемостазиограмме по типу тромбофилии и усилением выраженности бронхообструкции, обусловленными развитием системных воспалительных реакций у больных ХОБЛ.

5. Включение в математическую модель для прогнозирования отдаленных исходов ХОБЛ патогенетически значимых предикторов – иммунологических и коагулологических показателей – повышает ее прогностическую способность за счет повышения чувствительности и специфичности.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практику пульмонологических отделений БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (МЗ ЧР), БУ «Центральная городская больница» и в терапевтическом отделении «Вторая городская больница» МЗ ЧР.

Апробация работы

Основные результаты были доложены и обсуждены на:

1. Научно-практической конференции, посвященной 50-летию клинικο-диагностической лаборатории ГУЗ «Республиканская клиническая больница №1» МЗ ЧР (г. Чебоксары, 2006 г.).
2. Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии» (г. Чебоксары, 2007 г.)
3. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля

науки РСФСР и ЧАССР, доктора медицинских наук, профессора Валентины Васильевны Амосовой «Морфологические науки и клиническая медицина» (г. Чебоксары, 2019 г.).

4. Научно-практической конференции «Современные методы медицинской реабилитации в практике врачей различных специальностей», посвященной 35-летию АО «Санаторий "Чувашиякурорт"» (г. Чебоксары, 2019 г.).

5. Межрегиональной научно-практической конференции «Вопросы фундаментальной и клинической медицины: традиции и инновации», посвященной 60-летию БУ «Центральная городская больница» МЗ ЧР (г. Чебоксары, 2020 г.).

6. Международной научно-практической конференции «Школа для практических врачей» «J PROJECT on PID and COVID 19» (г. Орел, 2021 г.)

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 20 научных работах, среди которых 5 в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в индексируемом Scopus журнале, 12 в сборниках к научно-практическим конференциям. По результатам исследования получен патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, включает 8 рисунков, 35 таблиц и список литературы из 26 отечественных и 198 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (Обзор литературы)

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, общие вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики, классификации

ХОБЛ – тяжелое, широко распространенное во всем мире заболевание, с высоким уровнем инвалидизации и смертности больных. В настоящее время ХОБЛ является третьей по величине причиной смертности в странах со средним и высоким доходом (The Top 10 Causes of Death, accessed on 28 May 2021), на которую приходится примерно 6% от общего числа смертей в мире, примерно 3,3 млн ежегодно (Rabe K. F., Watz H., 2017; Whittaker Brown S.-A., Braman S., 2020). ХОБЛ характеризуется стойким воспалением легочной ткани, закупоркой мелких дыхательных путей (обструктивный бронхолит) и их структурными изменениями (эмфизема) (Rabe K.F., Watz H., 1917). В соответствии с обновленным докладом GOLD 2020 года *"ХОБЛ – распространенное, поддающееся профилактике и лечению заболевание, характеризующееся постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, обусловленными аномалиями дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызванными значительным воздействием вредных частиц или газов"* (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2020.). ХОБЛ представляет серьезную угрозу для здоровья человека. Количество больных ХОБЛ, по данным разных авторов, составляет от 250 млн случаев во всем мире (Singh D. et al., 2019; Merinopoulou E. et al., 2016; Adeloye D. et al., 2015). Распространенность ХОБЛ в целом по миру - 12,2% (15,7% среди мужчин и 9,9% среди женщин) (Varmaghani M. et al., 2019). В России, согласно официальным статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), число больных ХОБЛ составляет

2,35 млн, хотя эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах РФ позволяют считать, что реальное число больных ХОБЛ гораздо больше и приближается к 17-20 млн (Chuchalin A.G. et al., 2014). При этом осложнения ХОБЛ (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, церебральный инсульт, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, аритмия сердца) уносят около 3 млн жизней ежегодно (Lortet-Tieulent J. et al., 2019). ХОБЛ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них независимо от возраста, пола и истории курения (Sin D.D. et al., 2005; Lankeit M., Held M. et al., 2016). Следует отметить, что до 63,5% пациентов с ХОБЛ умирают от сопутствующих заболеваний системы кровообращения (Abduganieva E. et al., 2019).

ХОБЛ является гетерогенным заболеванием (Vestbo J. et al., 2011). Ее клиническая картина, скорость прогрессирования, клинический ответ на лечение, рентгенологическая картина и физиологические изменения значительно различаются. К основным патологическим процессам, приводящим к ХОБЛ, относятся эмфизема, воспаление больших дыхательных путей и заболевание малых дыхательных путей, каждое из которых отличается по степени и тяжести у пациентов (Young A.L. et al., 2020). Эти патологические процессы запускаются сложным взаимодействием между сигаретным дымом, токсикантами окружающей среды, наследственными факторами (дефицит альфа-1 антитрипсина), инфекционными агентами (Salvi S., 2014; Marsico S. et al., 2018), а также “ускоренным старением легких” (Molfini N.A., Coyle A.J., 2008; Tudor RM, Petrache I., 2012; Mercado N. et al., 2015). Показано, что бактериальные и вирусные инфекции нарушают систему иммунной защиты у пациентов с ХОБЛ (Guo-Parke H. et al., 2020). Основными факторами риска ХОБЛ являются табачный дым, длительное вдыхание пыли и агрессивных химических аэрозолей в связи с профессиональной деятельностью, перенесенные в раннем детстве тяжелые респираторные инфекции, вдыхание дыма биоорганического топлива и генетические факторы, вызывающие или усугубляющие ХОБЛ (Hattab Y. et al., 2016).

Табачный дым, химические агрессивные аэрозоли, инфекционные агенты вызывают повреждение тканей в дыхательных путях, которое воспринимается врожденной иммунной системой как «сигнал опасности» (рис. 1).

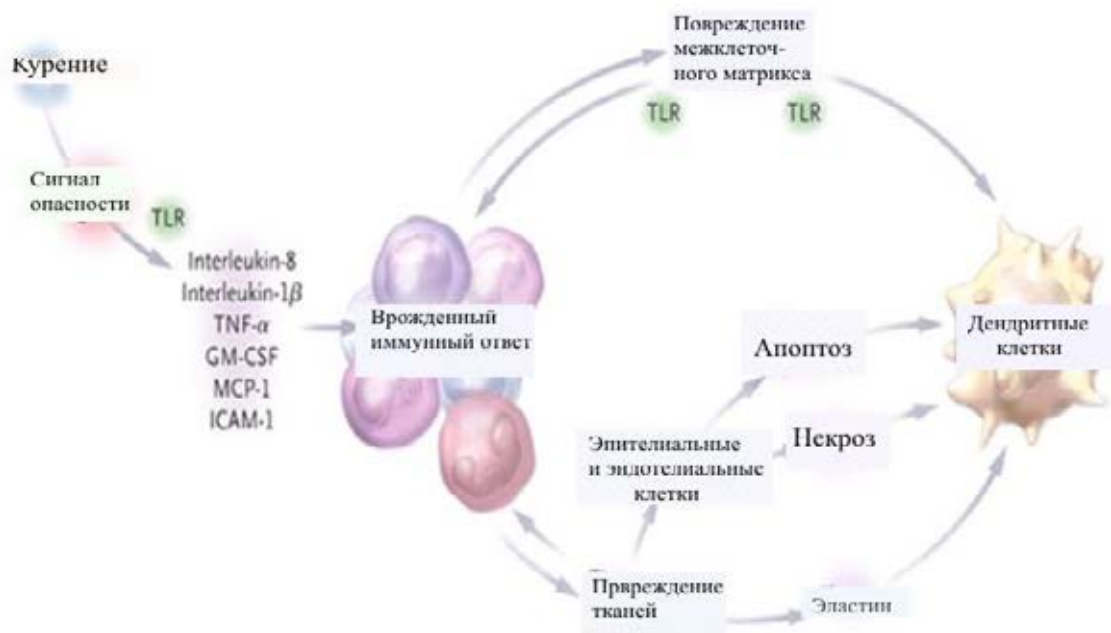


Рис. 1 – Схема реакции врожденного иммунитета на «сигналы опасности» при ХОБЛ (адаптировано с изменениями из: Cosio M.G. et al., 2009, рис. 3)

Патоген-распознающие рецепторы (Toll-подобные рецепторы – TLR, NOD-подобные рецепторы – NLR и др.) клеток врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки), эпителиальных клеток реагируют и активируются в ответ на присутствие «сигналов опасности», в роли которых выступают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны – PAMP (Pathogen associated molecular patterns) микроорганизмов или молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением тканей – DAMP (Damage associated molecular patterns). TLR распознают инфекционные патогены, а также могут инициировать иммунные реакции против поврежденных тканей (Parker L.C. et al 2007). Каждая затяжка сигареты содержит более 2000 ксенобиотических соединений и 10^{14} свободных радикалов, которые повреждают эпителиальные клетки легких в степени, прямо пропорциональной их концентрации (Wickenden J.A. et al., 2003). Продукты, полученные в результате повреждения эпителиальных клеток, могут действовать в качестве

лигандов для TLR4 и TLR2. Вирусы в дыхательных путях распознаются TLR3, TLR7/8 и TLR7/9 (Guo-Parke H. et al., 2020). TLR связывают PAMP или DAMP и активирует ядерный фактор κB (NF- κB), индуцируя эпителиальные клетки, макрофаги для выработки медиаторов воспаления – TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-17A, хемотаксических факторов, таких как CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP10) и CXCL11 (I-TAC), которые выступают как хемоаттрактанты и привлекают CD8⁺T-клетки, дендритные клетки, В-лимфоциты и эозинофилы в слизистую оболочку дыхательных путей (Jiang D. et al., 2006). В результате усиливается воспалительная реакция, усугубляется повреждение легких, распадается эластин и развивается эмфизема (Zhang Z. et al., 2018; Wang C. et al., 2020). Эпителиальные клетки и макрофаги также высвобождают так называемый трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), который стимулирует пролиферацию фибробластов, приводящую к умеренному фиброзу дыхательных путей. Активированные альвеолярные макрофаги и нейтрофилы секретируют протеолитические ферменты и вместе с активными формами кислорода еще больше повреждают легочную ткань (Mio T. Et al., 1997). Окислительный стресс обуславливает окислительную инактивацию антипротеаз и поверхностно-активных веществ, гиперсекрецию слизи, повреждение альвеолярного эпителия, ремоделирование внеклеточного матрикса и апоптоз (Barnes P.J. et al., 2006). Нейтрофилы мигрируют в дыхательные пути под контролем хемоаттрактанта IL-8 и лейкотриена B4 (LTB4). Затем эти клетки высвобождают сериновые протеазы, матриксные металлопротеиназы (ММП) и окислители, которые разрушают соединительную ткань в паренхиме легких, что приводит к эмфиземе (Barnes P.J., 2016; Dey T. et al., 2018; Wang Y. et al., 2018).

Воздействие инфекционных или химических воздействий, окислительного стресса или гибели клеток может высвободить изолированные аутоантигены, изменять белки, повреждать митохондрии и высвободить ДНК из апоптотических клеток (Krieg A.M., Vollmer J., 2007). Воспалительное повреждение легких может нарушить внеклеточный матрикс, а продукты

распада, такие как гиалурона и бигликан, могут лигировать TLR2 и TLR4 макрофагов и дендритных клеток (Marshak-Rothstein A., 2006). Макрофаги и дендритные клетки, присоединившие антигены, мигрируют в региональные лимфатические узлы и представляют связанные антигены Т-клеткам (Lambrecht B.N. et al., 2001). В результате инициируется адаптивный иммунный ответ (рис. 2). Экспрессия IL-12 дендритными клетками активирует датчик сигнала и активатор транскрипции 4 (STAT4), который побуждает Т-клетки дифференцироваться в Т-клетки-хелперы 1 типа (Th1) – CD4⁺ - Т-клетки, которые, в свою очередь, продуцируют цитокин IFN-γ. Параллельно активируются CD8⁺ - Т-лимфоциты, в большом количестве встречающиеся в легких при ХОБЛ (Cosio M.G., 2005; Cosio M.G. et al., 2009). В последние годы показано, что TCD4⁺ - клетки могут дифференцироваться в различные подтипы: Т-хелперы (Th) 1, Th2, Th17 и регуляторные Т-клетки (Treg). Treg-клетки продуцируют IL-10, обладающий иммуносупрессирующим действием, а Th17 действуют как цитотоксические клетки (Barnes P.J., 2014; Caramori G. et al., 2017). Показано, что у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3, GOLD 4) наблюдается нарушение соотношения Th17/Treg в сторону преобладания Th17-клеток (Lourenço J.D. et al., 2021).

Избыточное образование провоспалительных цитокинов обуславливает системное воспаление при ХОБЛ (Miossec P., Kolls J. K., 2012; Ni L., Ponce-Gallegos M. et al., 2017; Dong C., 2018), с которым связаны нереспираторные проявления заболевания – саркопения, остеопороз, дефицит массы тела, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (Долбин С.С. и др., 2020; Tudor R.M. et al., 2012; Byun M.K. et al., 2017). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов вызывает изменения в системе гемостаза – повышение уровней прокоагулянтных факторов: повышение фибриногена, угнетение фибринолитической активности крови (ФАК) (Ashitani J. et al., 2002).

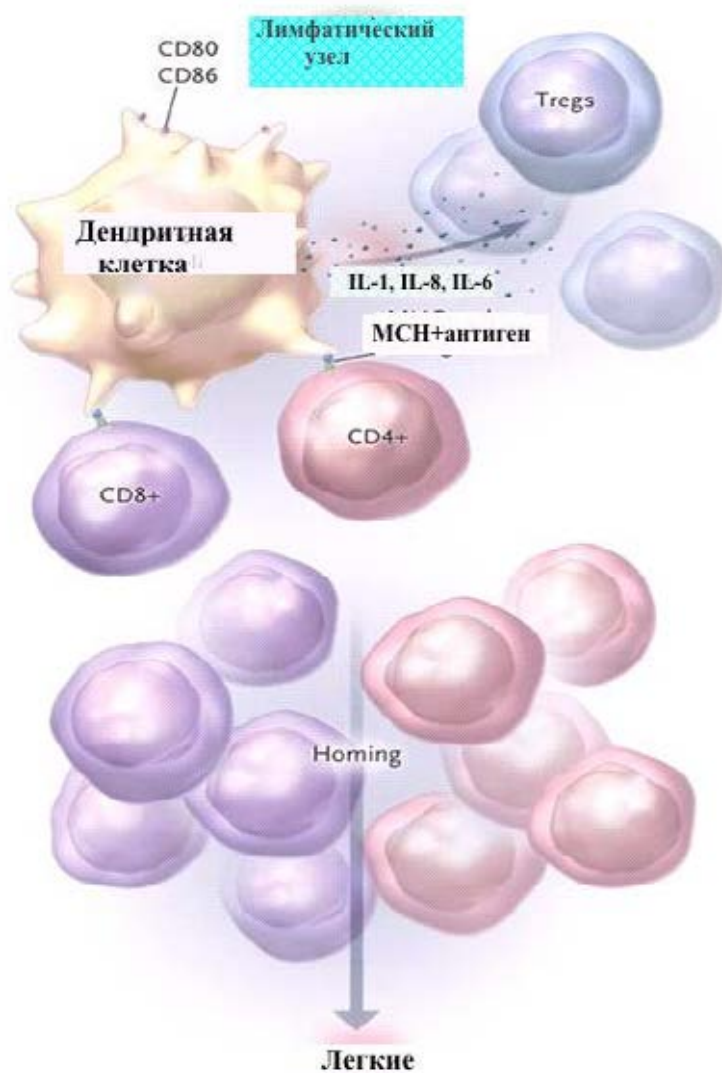


Рис. 2 – Реакция адаптивного иммунитета при ХОБЛ (адаптировано с изменениями из: Cosio M.G. et al., 2009, рис. 4)

Итак, системное воспаление, аутоиммунная перестройка иммунного ответа, расстройство системы гемостаза с преобладанием тромбообразования – основные звенья патогенеза ХОБЛ. Иммунные нарушения при ХОБЛ разнотипны. В большинстве случаев у больных ХОБЛ наблюдается активация клеточного звена адаптивного иммунитета с преобладанием включения в иммунный ответ Th1-клеток и индукции выработки соответствующих цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-17), что расценивается как поляризация иммунного ответа по типу преобладания Th1-функции. В других случаях активируется гуморальное, В-клеточное звено иммунного ответа и цитокиновый профиль соответствует функции Th2-клеток, способствующей продукции таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-13 и избыточному образованию

иммуноглобулинов – IgG, IgM, IgA (Bhat T.A. et al., 2015; Halper-Stromberg E. et al., 2018; Lin B. et al., 2021). Кроме того, сдвиги в иммунном ответе могут происходить по типу иммунопатологической реакции IgE-реагинового типа с активацией выработки IgE, эозинофильного хемотаксического фактора и накоплением эозинофильных клеток в крови и на местном, бронхоальвеолярном уровне (Narendra D.K., Hanania N.A., 2019; David B. et al., 2021). Получено много данных, свидетельствующих об участии аутоиммунного компонента в иммунных реакциях у больных ХОБЛ (Forsslund H. et al., 2016; Tam A. et al. 2020). Описанные выше типы иммунного ответа при ХОБЛ ответственны за гетерогенность проявлений ХОБЛ. В настоящее время в литературе можно встретить разделение ХОБЛ на Т-тип и В-тип, различающиеся по выраженности системного воспаления. Так Т-ХОБЛ, развивающийся у курильщиков табака («Т-COPD» от «tobacco-COPD»), ассоциирован с преобладанием активности клеточного звена адаптивного иммунитета, более выраженными нарушениями функции легких и системным воспалением, в то время как для В-ХОБЛ (от «biomass smoke» - COPD), обусловленного дымом, образующимся при отоплении жилищ, характерны умеренно выраженная воспалительная реакция и замедленное снижение бронхиальной проходимости на фоне преобладания активности гуморального иммунитета (Camp P.G. et al., 2014; Golpe R. et al., 2017).

В патогенезе ХОБЛ участвуют также клетки врожденного иммунитета, в частности нейтрофилы и макрофаги. Участие нейтрофилов считают ключевым фактором в поддержании воспалительного процесса в дыхательных путях при ХОБЛ (Balkissoon R., 2018). Таким образом, ХОБЛ является гетерогенным заболеванием с различными клиническими проявлениями (фенотипами), в основе которых лежат определенные эндотипы, связанные с характерными патогенетическими механизмами развития заболевания (Han M.K. et al., 2010; Lange P. et al., 2016; Balkissoon R., 2018). Основываясь на определении типа клеточного воспалительного субстрата по количественному составу мокроты, БАЖ, выделяют 4 фенотипа ХОБЛ: 1) нейтрофильный, 2) эозинофильный, 3)

смешанный эозинофильно-нейтрофильный и 4) пауцигранулоцитарный (характерно отсутствие увеличения нейтрофилов и эозинофилов) (Dasgupta A. et al., 2013). Нейтрофильный характер воспаления дыхательных путей является преобладающим типом при ХОБЛ. Эозинофильное воспаление дыхательных путей, которое чаще всего встречается при бронхиальной астме, также было описано у пациентов с ХОБЛ (Tashkin DP, Wechsler ME., 2018). Данный тип воспаления, выявляемый в 40% случаев ХОБЛ (Singh D. et al., 2014), ассоциировано с поляризацией иммунного ответа в направлении преобладания активности Th2-функции (Kolsum U. et al., 2017; Beech A. et al., 2021) и хорошо поддается лечению ингаляционными кортикостероидами (Siddiqui S.H. et al., 2015; Vedel-Krogh S. et al., 2016). Совсем недавно было показано, что развитие фенотипа при ХОБЛ детерминировано генетически повышенной экспрессией на клетках таких генов, как T2 CLCA1, CCL26, IL-13 и CST1 (Higham A. et al., 2021). Эозинофильный фенотип ХОБЛ считается неблагоприятным вариантом вследствие тяжелого течения и склонности к частым обострениям (Hastie A.T. et al., 2017).

Диагностика ХОБЛ затруднена на ранних стадиях, когда еще отсутствуют явные респираторные симптомы. ХОБЛ выявляется на основании снижения спирометрического показателя – отношения постдилатационных объемов – ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 70% от должных значений.

В соответствии с первым докладом GOLD (2001) выделяли 5 стадий ХОБЛ в зависимости от спирометрически определяемого ограничения скорости воздушного потока (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report (Based on an April 1998 meeting). 2001): 0 – повышенный риск развития ХОБЛ, I – легкое течение, II – среднетяжелое течение, III – тяжелое течение, IV – крайне тяжелое течение (табл. 1.1.1.). При этом, начиная с первой стадии, критерием установления ХОБЛ являлось присутствие снижения постдилатационного значения ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%.

Таблица 1.1.1 – Классификация ХОБЛ по степени тяжести

Стадия	Клинические признаки
0: Повышенный риск развития ХОБЛ	- Нормальная спирометрия - Хронические симптомы (кашель, продукция мокроты) присутствуют, но не всегда
I: Легкое течение	- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ - $ОФВ_1 \geq 80 \%$ должного - наличие/ отсутствие хронических симптомов (кашель, продукция мокроты)
II: Среднетяжелое течение	- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ - $50 \% \leq ОФВ_1 < 80 \%$ должного - наличие/ отсутствие хронических симптомов (кашель, продукция мокроты, одышка и обострение заболевания являются причиной обращения за медицинской помощью)
III: Тяжелое течение	- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ - $30 \% < ОФВ_1 < 50 \%$ должного с нарастанием одышки, частоты обострений заболевания, что влияет на качество жизни пациентов
IV: Крайне тяжелое течение	- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ - $ОФВ_1 < 30 \%$ должного или $ОФВ_1 < 50 \%$ должного при наличии дыхательной недостаточности

Примечание. Все значения $ОФВ_1$ в классификации относятся к постбронходилатационным.

В обновленном документе GOLD от 2006 г. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2006) отсутствовала стадия 0 и выделялись 4 степени тяжести бронхиальной обструкции (табл. 1.1.2).

Таблица 1.1.2 – Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ

GOLD	Степень (тяжесть) Обструкции
У пациентов с $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$:	
GOLD 1	I (легкая) $ОФВ_1 \geq 80 \%$ от должных величин
GOLD 2	II (средняя) $50 \% \leq ОФВ_1 < 80 \%$ от должных величин
GOLD 3	III (тяжелая) $30 \% \leq ОФВ_1 < 50 \%$ от должных величин
GOLD 4	IV (крайне тяжелая) $ОФВ_1 < 30 \%$ от должных величин

Примечание. Все значения $ОФВ_1$ в классификации относятся к постбронходилатационным.

В докладе GOLD 2021 (https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.

Accessed February 2, 2021) представлена спирометрическая классификация ХОБЛ в новой редакции (табл. 1.1.3), которая по сути не отличается от предыдущих спирометрических классификаций GOLD 2006-2020 гг.

Таблица 1.1. 3 – Спирометрическая классификация ХОБЛ

Рекомендации	Степень тяжести	Характеристика
GOLD, 2021; NICE 2018; PPO, 2018	GOLD 1: легкая	$\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$
GOLD, 2021; NICE 2018; PPO, 2018	GOLD 2: среднетяжелая	$50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$
	GOLD 3: тяжелая	$30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$
	GOLD 4: крайне тяжелая	$\text{ОФВ}_1 < 30\%$

Примечание. Классификация приводится для пациентов с соотношением $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 0,70$ (70%).

В докладе GOLD от 2011 г. экспертами была предложена классификация по типам ABCD, учитывающая не только степень тяжести бронхиальной обструкции, но и частоту обострений/госпитализаций, тяжесть клинических проявлений заболевания, которые оцениваются с помощью модифицированной шкалы Medical Research Council Scale (mMRC) и оценочного теста COPD Assessment Test CAT (табл. 1.1.4 и 1.1.5) (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.), 2012; Vogelmeier C.F. et al., 2017).

Таблица 1.1.4 – Оценка одышки по шкале mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму

Окончание табл. 1.1.4

Сте- пень	Тяжесть	Описание
2	Средняя	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
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Таблица 1.1.5 – Оценочный тест ХОБЛ (САТ)

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, 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

Интегральная классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD (2011) представлена в табл. 1.1.5.

Таблица 1.1.5 – Классификация ХОБЛ

Группа больных	Характеристика	Степень обструкции (по спирометрии)	Количество обострений за год	mMRC-шкала одышки	САТ-тест оценки ХОБЛ
A	Низкий риск Мало симптомов	1–2	≤ 1	0-1	< 10
B	Низкий риск Много симптомов	1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск Мало симптомов	3–4	≥ 2	0-1	< 10
D	Высокий риск Много симптомов	3–4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

На основании суммирования баллов делают заключение в зависимости от итогового балла: 0–10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента; 11–20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента; 21–30 баллов – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента; 31–40 баллов – чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

ОФВ₁ по-прежнему используется для оценки тяжести обструкции воздушного потока, но "усовершенствованный инструмент оценки ABCD", предложенный в докладе GOLD (2017), исключает ОФВ₁ из критериев оценки группирования по "ABCD" (Барабанова Е.Н., 2017). Это связано с тем, что значение ОФВ₁ слабо коррелирует с симптомами и состоянием здоровья пациента (Jones P.W., 2009; Han M.K. et al., 2013). В результате была предложена обновленная схема ABCD, позволяющая оценивать симптомы ХОБЛ и риск обострений в каждый отдельный момент времени (табл. 1.1.6).

C	D	≥ 2	Количество обострений в анамнезе
A	B	0-1	
mMRC 0-1	mMRC ≥ 2		

Симптомы

Рис. 3 – Пересмотренная схема ABCD для оценки ХОБЛ (GOLD, 2017)

1.2. Обострение обострений хронической обструктивной болезни легких: определение, этиология, патогенз, диагностика

В соответствии с докладом группы экспертов GOLD 2017 года обострение ХОБЛ, определяемое как *«острое ухудшение респираторных симптомов, которые приводят к дополнительной терапии»*, является основной причиной высокого уровня госпитализации и смертности у пациентов с ХОБЛ (Vogelmeier C.F. et al., 2017; Whittaker Brown S.-A., Braman S., 2020). В клинических исследованиях часто используются более строгие диагностические критерии, предложенные еще в 80-х годах прошлого века Anthonisen N.R. и соавторами (1987), в соответствии с которыми обострение оценивается как острое, устойчивое ухудшение, по крайней мере, двух симптомов из трех – объема мокроты, гнойности мокроты и одышки. Эти критерии оказались мало чувствительными при обострениях неинфекционной природы, например, при эозинофильных вариантах ХОБЛ, в связи с чем была предложена модифицированная версия (Trappenburg J.C.A. et al., 2011), включающая один большой критерий, к разряду которых отнесены 3 выше упомянутых симптома Anthonisen N.R., и один малый критерий (кашель, хрипы, выделения из носа, боль в горле или лихорадка). Более точным способом считается метод ежедневного мониторинга с использованием анкеты "Обострения хронических легочных заболеваний" (EXACT), или карточки лондонского дневника ХОБЛ (Leidy N.K. et al., 2011), который используется в основном в клинических исследованиях.

Характеристики и исходы обострений, которые фиксируются при использовании каждого из этих диагностических критериев обострений, сильно различаются, что диктует поиск точных диагностических и прогностических биомаркеров, дополняющих клинические характеристики.

Согласно рекомендациям GOLD выделяют 3 степени тяжести обострения ХОБЛ (табл. 1.2.1).

Таблица 1.2.1 – Классификация тяжести обострения ХОБЛ

Тяжесть	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое требует консультации больного врачом
Тяжелая	Пациент/ врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

Обострение ХОБЛ ассоциировано с продукцией провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , IL-8, IL-6, лиганда хемокина - 5 (CCL5/RANTES), TNF α) и индуцированного IFN- γ белка (IP-10/CXCL10) через активацию ядерного фактора kB, которые приводят к рекрутированию нейтрофилов, макрофагов, NK-клеток, Т-клеток и дендритных клеток в дыхательных путях (Harper-Owen R., Bhowmik A., 2000; Seemungal T.A. et al., 2000; Rohde G. et al., 2008; Walters E.H., Griffiths A., 2009; Almansa R. et al., 2011; Bafadhel M. et al., 2011), а также с дегрануляцией и некрозом нейтрофильных клеток, вследствие чего происходит высвобождение нейтрофильной эластазы и матриксных металлопротеиназ, способных вызывать значительные повреждения в легких и дыхательных путях (Schneider D. et al., 2010). Клиническое разрешение симптомов обострения связано с постепенным снижением концентрации медиаторов нейтрофильного воспаления дыхательных путей, в то время как при некупирующихся обострениях наблюдается устойчиво высокий уровень провоспалительных медиаторов (Murphy T.F. et al., 2005).

В соответствии с данными литературы, в 20% случаев обострение ХОБЛ связано с эозинофильным обострением (Saetta M. et al., 1994; Siva R., et al., 2007; Couillard S. et al., 2017). Действительно, биопсия дыхательных путей и мокрота, взятые во время острого обострения, показывают повышенное количество эозинофилов по сравнению со стабильной ХОБЛ. Эозинофилы

продуцируют эозинофильный катионный белок и эозинофильную пероксидазу, которые токсичны для эпителия бронхов и индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление в дыхательных путях (Saha S., Brightling C.E., 2006).

Выявлены факторы риска и триггеры обострений ХОБЛ: это загрязнение воздуха, бронхоэктазы, микроорганизмы и предшествующие обострения.

Загрязнение воздуха

Опубликованы данные, показывающие, что загрязнение воздуха значительно увеличивает риск обострений (DeVries R. et al., 2016). Даже кратковременное воздействие основных загрязнителей воздуха может значительно увеличить риск обострений ХОБЛ (Li J. et al., 2016).

Бронхоэктазы

Метаанализ шести обсервационных исследований продемонстрировал корреляцию между выявлением бронхоэктазов при компьютерной томографии высокого разрешения у пациентов с ХОБЛ и частотой обострений: наличие бронхоэктазов увеличивало частоту обострений в год в 1,54 раза (Ni Y. et al., 2015). Поскольку у этих пациентов с бронхоэктазами наблюдалась выраженная хроническая колонизация патогенными микроорганизмами (отношение шансов 7,33) и более высокая частота выделения *Pseudomonas aeruginosa* (отношение шансов 3,5), такой вариант коинфекции рассматривается как высокий риск развития частых обострений ХОБЛ.

Микроорганизмы

У больных ХОБЛ могут быть признаки хронической колонизации нижних дыхательных путей бактериями, но обнаружение бактерий в мокроте больных ХОБЛ не означает, что в целом у этих больных выше риск обострений. Более ранние исследования не обнаружили различий между показателями выделения бактерий из мокроты при стабильном течении заболевания и обострении (Gump D.W. et al., 1976). Более поздние исследования обнаружили связь между обострением и выделением нового штамма бактериального патогена (Sethi S. et al., 2002). Результаты исследования Карнаушкиной М.А. и

соавторов (2017) показали, что эпизоды обострения и частота обострений при ХОБЛ ассоциированы со сдвигами, происходящими в составе орофарингеальной микробиоты. В другом исследовании получены данные о снижении частоты обострений ХОБЛ у больных, длительно получавших лечение антибиотиками группы макролидов, что свидетельствует об ассоциации обострений с бактериальными инфекциями (Albert R.K. et al., 2011). Вирусные инфекции являются еще более важным фактором риска обострений ХОБЛ. В исследовании случай–контроль вирусные респираторные патогены чаще (в 56%) обнаруживались в дыхательных путях госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ, по сравнению с пациентами со стабильным течением заболевания (в 19%) (Rohde G. et al., 2003). Наиболее часто обнаруживались пикорнавирусы (36%), вирус гриппа А (25%), респираторно-синцитиальный вирус (22%) и парагрипп (10%). Обзор 24 исследований вирусных инфекций при обострениях ХОБЛ (с 2001 по 2015 гг.) показал, что частота обнаружения вирусов в дыхательных путях составляет 22-64% (Hewitt R. et al., 2016). В настоящее время считают, что обострения ХОБЛ связаны преимущественно с вирусными или бактериальными респираторными инфекциями, которые усиливают воспалительный процесс в дыхательных путях и секрецию слизи (Whittaker Brown S.-A., Braman S., 2020; MacLeod M. et al., 2021).

Предшествующие обострения

В исследовании Suissa S. и соавторов показано, что риск последующего тяжелого обострения был увеличен в три раза после второго тяжелого обострения и в 24 раза после 10-го по отношению к первому (Suissa S. et al., 2012). Кроме того, медиана времени от одного до следующего обострения, потребовавшего госпитализацию пациента, уменьшилась по сравнению с временными интервалами между предыдущими обострениями. Получены убедительные данные, что наиболее важным предиктором частых обострений является наличие обострений в анамнезе (Hurst J.R. et al., 2010).

Лечение обострений ХОБЛ требует колоссальных финансовых затрат. Например, в Соединенных Штатах прямые расходы на лечение обострений ХОБЛ составили 32 млрд долларов в 2010 году, дополнительные косвенные расходы (в связи с выплатами из-за потери трудоспособности) составили 20,4 млрд долларов (Guarascio A.J. et al., 2013). В другом исследовании, проведенном в США, показано, что лечение обострений ХОБЛ в стационарных условиях в 2012 г. обошлось в 40 млрд долларов США (Agency for Healthcare Research and Quality. Center for financing, access and cost trends, 2012).

Обострение, связанное с усилением воспаления дыхательных путей и избыточной продукцией слизи, является основной причиной неблагоприятных исходов и смертности при ХОБЛ (Whittaker Brown S.-A., Braman S., 2020). Исследования показали, что у 14% пациентов, получивших лечение по поводу обострения ХОБЛ, не происходило восстановления клинико-функциональных показателей до уровня, который был до обострения, в течение 5 недель. При этом у части больных показатели вовсе не возвращались к исходному уровню (Seemungal T.A. et al., 2000). В ряде исследований продемонстрировано отрицательное влияние обострений на функциональные показатели легких (Casanova C. et al 2011). Donaldson G.C. и соавторы (2002) обнаружили, что у пациентов с частыми обострениями в анамнезе наблюдается ускоренный темп снижения ОФВ₁, примерно на 25%. Другая группа исследователей доказала, что влияние обострений на снижение ОФВ₁ было наибольшим у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ (GOLD 1): каждый эпизод обострения ХОБЛ вызывал дополнительное снижение значения ОФВ₁ на 23 мл/год (Dransfield M.T. et al., 2016). В соответствии с другими данными, в группе пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести наблюдалось повторное обострение у 22% больных в течение 50 дней после первого обострения. Видимо, первоначальное обострение благоприятствует развитию повторного обострения (Perera W.R. et al., 2017). 3-х-месячная смертность после лечения обострения ХОБЛ, потребовавшего госпитализацию для стационарного лечения, превышает 15% (Vogelmeier C.F. et al., 2017; National Institute for Health and Care Excellence

(NICE Guideline Updates Team (UK), 2018). Пациенты, испытывающие частые обострения заболевания, находятся в группе повышенного риска будущих обострений, инфарктов миокарда, мозговых инсультов и смертности (Donaldson G.C. et al., 2010; Corlateanu A. et al., 2016; Kunisaki K.M. et al., 2018). Поэтому считается важным не допустить первого обострения после постановки диагноза ХОБЛ. Если же пациент перенес одно тяжелое обострение, то чрезвычайно важно не допустить следующих обострений (Shah T. et al., 2015). Обострения являются основной причиной смертности, а риск смертности увеличивается с частотой обострений (Soler-Cataluña J.J. et al., 2005). По данным канадских исследователей, после первого тяжелого обострения ХОБЛ, потребовавшего госпитализацию пациента, 50% больных умирают после выписки из стационара в течение 3-6 лет и 75% в течение 7,7 лет (Groenewegen K.H. et al., 2003). Риск смертности резко возрастает в первые 7 дней после госпитализации и постепенно снижается в течение последующих 3 месяцев. С каждым новым госпитализированным обострением риск смерти повышался, а интервал между госпитализациями со временем сокращался.

Итак, обострения ХОБЛ связаны с вирусными, бактериальными инфекциями, загрязнением дыхательных путей. Важную роль в развитии обострений играют дефекты противоинфекционной защиты (дисфункция макрофагов, ответственных за первую линию обороны в дыхательных путях, несостоятельность противовирусной защиты, связанной с системой интерферонов (Taylor A.E. et al., 2010; Berenson C.S. et al., 2013; Niemstra P.S., 2013).

При планировании превентивных мер по профилактике прогрессирования заболевания необходимо учитывать факторы, которые могут способствовать обострениям и прогрессированию ХОБЛ. В этой связи разработаны предикторы неблагоприятного течения и неблагоприятного исхода ХОБЛ, определяемые как в момент обострения, так и вне обострения.

1.3. Способы прогнозирования исходов хронической обструктивной болезни легких вне обострения на первичном этапе оказания медицинской помощи

Лабораторные показатели, оценочные шкалы САТ или mMRC, а также базовая спирометрия могут быть использованы в качестве предикторов снижения функции легких, прогрессирования и неблагоприятных исходов ХОБЛ (Martin A.L. et al., 2016; Chan H.P. et al., 2017). Отечественные исследователи показали, что шкала оценки САТ обладает хорошей прогностической способностью и может быть использована для проведения скрининга ранних стадий ХОБЛ в амбулаторных условиях (Долбин С.С., 2019). Определение групповой принадлежности пациента в зависимости от степени ограничения воздушного потока позволяет прогнозировать риск смертельного исхода, осложнений, количества госпитализаций (табл. 1.3.1).

Таблица 1.3.1 – Риски осложнений, госпитализаций и смертности при ХОБЛ (адаптировано из: Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.), табл. 2.6.)

Степень тяжести по спирометрической классификации GOLD	Количество осложнений (в год)	Количество госпитализаций (в год)	Смертность в течение 3 лет
GOLD 1: легкая	?	?	?
GOLD 2: средней тяжести	0,7–0,9	0,11–0,20	11%
GOLD 3: тяжелая	1,1–1,3	0,25–0,30	15%
GOLD 4: крайне тяжелая	1,2–2,0	0,40–0,54	24%

Все чаще используются модели клинического прогнозирования для руководства при оказании медицинской помощи больным хроническими заболеваниями легких. Причем интерес к таким моделям проявляют не только медицинские и социальные работники, оказывающие помощь пациентам, но и сами пациенты, которые проявляют высокий интерес к прогностической информации о будущем риске смертности (Weissman G.E. et al., 2020). Большинство прогностических моделей, описанных в литературе, были разработаны на выборке пациентов с ХОБЛ, обследованных в амбулаторных условиях.

Таблица 1.3.2 – Прогностические модели исходов ХОБЛ

Авторы	Название модели (индекса)	Уравнение модели	Прогнозируемый исход	Предикторы
Celli B.R. et al., 2004	BODE	—	Смертельный исход	ИМТ, ОФВ ₁ , mMRC, 6 МШП
Puhan M.A. et al., 2009	ADO	$y = -0.012 \times \text{ОФВ}_1 (\% \text{ должного}) + 0.193 \times \text{mMRC} + 0.027 \times \text{возраст} - 3.436$	Смертельный исход в течение 3-х лет	Возраст, ОФВ ₁ , mMRC
Puhan M.A. et al., 2009	Обновленный BODE	$y = -0.013 \times \text{ИМТ} - 0.005 \times \text{ОФВ}_1 (\% \text{ должного}) + 0.146 \times \text{mMRC} - 0.005 \times 6 \text{МШП} + 1.483$	Смертельный исход в течение 3-х лет	ИМТ, ОФВ ₁ , mMRC, 6 МШП
Puhan M.A. et al., 2012	Обновленный ADO	$y = -0.288 \times \text{ОФВ}_1 (\% \text{ должного}) + 0.2585 \times \text{mMRC} + 0.0703 \times \text{возраст} - 5.640$	Смертельный исход в течение 3-х лет	Возраст, ОФВ ₁ , mMRC
Puhan M.A. et al., 2012	Расширенный ADO	—	Смертельный исход в течение 3-х лет	Возраст, ОФВ ₁ , средний балл по шкале mMRC, ИМТ, ССЗ, пол
Bertens L.C.M. et al., 2013	Отсутствует	$y = 1.62 \times (\text{число предыдущих обострений}) - 0.05 \times \text{ОФВ}_1 (\% \text{ predicted}) + 0.12 \times (2 \times \log(\text{пачко-лет курения})) + 0.65 \times (\text{присутствие сосудистого заболевания}) - 1.33$	Обострение ХОБЛ в течение 2-х лет	ОФВ ₁ , предыдущие обострения, курение, сосудистые заболевания
Boeck L. et al., 2016	B-AE-D	$y = 0.97 \times (18.5 \leq \text{BMI} < 21) + 1.45 \times (\text{BMI} < 18.5) + 0.45 \times (\text{previous severe exacerbations} = 1) + 1.22 \times (\text{previous severe exacerbations} \geq 2) + 0.97 \times (\text{mMRC} = 3) + 1.67 \times (\text{mMRC} = 4) + \text{constant}$	Смертельный исход в течение 2-х лет	ИМТ, предыдущие обострения, mMRC
Boeck L. et al., 2016	B-AE-D-C	$y = 0.97 \times (18.5 \leq \text{BMI} < 21) + 1.45 \times (\text{BMI} < 18.5) + 0.45 \times (\text{previous severe exacerbations} = 1) + 1.22 \times (\text{previous severe exacerbations} \geq 2) + 0.97 \times (\text{mMRC} = 3) + 1.67 \times (\text{mMRC} = 4) + 0.50 \times (20 \leq \text{cortisol} < 40) + 1.58 \times (\text{cortisol} \geq 40) + \text{constant}$	Смертельный исход в течение 2-х лет	ИМТ, предыдущие обострения, mMRC, сывороточный кортизол

Примечания: 6 МШП – тест с 6-минутной ходьбой; ИМТ – индекс масс тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 сек; mMRC - шкала Modified Medical Research Council Scale.

Наиболее часто в качестве исхода рассматривалась смертность. Часто используемыми предикторами в этих моделях были возраст, ОФВ₁, курение,

индекс массы тела (ИМТ), половая принадлежность, число обострений, предыдущие госпитализации, наличие сахарного диабета (Bellou V. et al., 2019). В табл. 1.3.2 представлены известные из литературных источников прогностические модели, предназначенные для использования в амбулаторных условиях при ХОБЛ.

Классическим способом прогнозирования исхода ХОБЛ является индекс BODE (Celli B.R. et al., 2004), включающий 4 показателя в баллах: ИМТ (Body mass index) (значения менее 21 кг/м^2 соответствует 1 баллу, более $21 \text{ кг/м}^2 - 0$), спирометрический показатель – ОФВ_1 в % от должного, снижение которого отражает выраженность бронхиальной обструкции (Obstruction), значение шкалы MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale), характеризующее выраженность одышки (Dyspnea) и расстояние, пройденное при выполнении 6-минутной шаговой пробы (табл. 1.3.3). Суммарное количество баллов может колебаться в пределах от 0 до 10. Максимальное число баллов соответствует высокому риску наступления смертельного исхода.

Таблица 1.3.3 – Баллы для подсчета индекса BODE

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
ОФВ_1 (% от должных значений)	>65	50-64	36-49	<35
Дистанция в 6-минутной шаговой пробе	>350	250-349	150-249	<149
Тяжесть одышки по шкале MRC	0-1	2	3	4
ИМТ (кг/м^2)	>21	<21		

Ключевым недостатком данного метода является то, что подсчет индекса BODE включает проведение 6-минутной шаговой пробы, условием проведения которой является стабилизация ХОБЛ, и, следовательно, данный прогностический метод невозможно использовать во время обострения заболевания на госпитальном этапе лечения. Другим недостатком является то, что данный способ предполагает анализ лишь клинико-функциональных

признаков ХОБЛ и не учитывает патогенетически значимые показатели заболевания, что снижает точность прогностической эффективности способа. Кроме того, данный метод прогнозирования исхода ХОБЛ в большей степени подходит для прогноза тяжелого течения заболевания, так как в качестве одного из предикторов неблагоприятного исхода предлагается снижение ИМТ – внелегочного признака, характерного для больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD3, GOLD4). Несмотря на эти отрицательные стороны, индекс рекомендован GOLD для прогнозирования смертности и для принятия клинических решений о трансплантации легких и наблюдений за пациентами после выписки из стационара (Vogelmeier C.F. et al., 2017). Предложен обновленный индекс BODE (Puhan M.A. et al., 2009), который прошел внешнюю проверку, имеет низкий риск предвзятой оценки, благодаря чему обладает явными преимуществами перед классическим индексом BODE. Кроме того, модели ADO, B-AE-D, B-AE-D-C, расширенный ADO, обновленный ADO и модель, разработанная Bertens L.C.M. и соавторами, также прошли внешнюю проверку и признаны надежными предикторами смертельного исхода при ХОБЛ (Bellou V. et al., 2019).

Модели, разработанные для прогнозирования исходов ХОБЛ в амбулаторных условиях – просты и удобны для использования, они включают или демографические показатели, или клинико-инструментальные данные. Однако данные простые модели характеризуются недостаточно эффективной прогностической способностью из-за малой чувствительности и специфичности (Bloom C.I. et al., 2019), в связи с чем ведется дальнейший поиск прогностических критериев при ХОБЛ.

1.4. Способы прогнозирования исходов хронической обструктивной болезни легких у пациентов с обострением заболевания. Роль биологических маркеров

В соответствии с результатами исследований Beeh К.М. и соавторов, частые обострения приводили к трехкратному увеличению смертности (Beeh К.М. et al., 2013). Наиболее важным прогностическим фактором была госпитализация, связанная с обострением. В частности, реадмиссия в течение 30 дней после обострения ХОБЛ коррелировала с повышенным риском смертности (Guerrero M. et al., 2016).

В предыдущем разделе обсуждались возможности прогнозирования исхода ХОБЛ при использовании спектра клинических и лабораторно-инструментальных показателей, доступных для исследования на уровне первичного, амбулаторного, звена оказания медицинской помощи пациентам ХОБЛ вне обострения. Основные модели прогнозирования, используемые в настоящее время в клинической практике, например индекс BODE, рассчитаны на использование у больных со стабильным течением заболевания. Хотя известно, что обострения являются основными причинами смерти или госпитализации пациентов с ХОБЛ (Miravittles M. et al., 2000), но мало внимания уделяется поиску предикторов исходов ХОБЛ, которые можно было бы использовать в период обострения заболевания больного (Dijk W.D. et al., 2011; Flattet Y. et al., 2017). Выявление пациентов с высоким риском смерти во время эпизода обострения ХОБЛ позволит оптимизировать использование имеющихся ресурсов и выделить пациентов, которым необходимо усилить терапию, чтобы отдалить наступление смертельного исхода.

В связи с выше указанным, интерес представляют литературные данные по изучению прогностических маркеров, определенных у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ. Предикторами, встречающимися в большинстве прогностических моделей, были $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, показатели тяжелых симптомов при использовании Респираторного опросника Святого

Георгия, шкал mMRC и САТ. Однако сообщается, что у больных с тяжелой степенью обострения ХОБЛ могут быть искажения оценки тяжелых симптомов при использовании Респираторного опросника Святого Георгия, mMRC и САТ, что делает их малопригодными для прогнозирования (Choi J. et al., 2021). В последние годы становится больше сторонников мнения, что спирометрические показатели ($ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$) мало информативны в контроле динамики, прогнозировании исхода ХОБЛ, так как не коррелируют с общим состоянием больных и симптомами заболевания (Jones P.W., 2009; Han M.K. et al., 2013). В настоящее время выявление изменений в дистальных дыхательных путях при ХОБЛ включает измерение различных физиологических параметров, таких как газовый транспорт или использование компьютерной томографии (с высоким разрешением). Ряд авторов получили результаты, показывающие, что показатель диффузионной способности легких для окиси углерода (D_{LCO}) превосходит показатель $ОФВ_1$ по прогностической значимости (Balasubramanian A. et al., 2019; Choi J. et al., 2021). Однако такие исследования не всегда специфичны для небольших аномалий дыхательных путей и часто требуют использования специализированного оборудования, что ограничивает их применение в клинической практике.

В одномерных исследованиях получены данные о связи высокого уровня С-реактивного белка, эозинопении и тромбоцитопении с неблагоприятным исходом при тяжелом обострении ХОБЛ (Chang C. et al., 2014; Rahimi-Rad M.H. et al., 2015; Rahimi-Rad M.H., Soltani S. et al., 2015). Особого внимания заслуживает исследование Flattet Y. и соавторов, посвященное изучению исходов ХОБЛ у больных спустя 5 лет после госпитализации по поводу обострения заболевания (Flattet Y. et al., 2017). Данное исследование было посвящено изучению влияния демографических, клинических и биологических параметров на первичный исход после завершения лечения в стационаре и на вторичный исход через 5 лет после первичной госпитализации. Проведя многомерный анализ, авторы пришли к выводу, что значимыми предикторами смертельного исхода являются: пожилой возраст, исходное сопутствующее

заболевание – рак и высокий уровень прокальцитонина в крови. Другие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) и тяжесть нарушения функции легких не были значимыми.

В работе Bellou V. и соавторов (2019) проанализировано 155 прогностических моделей, предназначенных для госпитализированных в стационар больных ХОБЛ. Предикторами, встречающимися в большинстве прогностических моделей, были возраст, пол, парциальное давление углекислого газа, предыдущие госпитализации, продолжительность пребывания в больнице, индекс сопутствующей патологии Чарльсона, сердечная недостаточность, ИМТ и сывороточный альбумин. 31 (20%) модель (из общего числа 155) была разработана для прогнозирования риска госпитализации в отделения интенсивной терапии в связи с тяжестью заболевания, 22 модели – для прогнозирования смертности, 6 - необходимости искусственной вентиляции легких и 1 – продолжительности искусственной вентиляции легких. Наиболее часто используемыми предикторами были возраст (n=12), шкала Глазго или Японская шкала комы (n=9), шкала APACHE II (n=8), половая принадлежность (n=6), pH крови (n=6), уровень гемоглобина (n=6), уровень сывороточного альбумина (n=6), сердечная недостаточность (n=6) и гипертония (n=6). Анализируя данные 155 моделей, авторы пришли к выводу, что ни одна из них не удовлетворяет требованиям, предъявляемым в настоящее время к прогностическим моделям (Bellou V. et al., 2019). Таким образом, авторы не обнаружили ни одной корректно разработанной прогностической модели для госпитализированных больных ХОБЛ. В этой связи острой проблемой современной медицины продолжает оставаться поиск новых специфических и чувствительных предикторов для госпитализированных больных ХОБЛ. В последние годы большое внимание уделяется поиску биологических маркеров ранней диагностики и прогноза при многих заболеваниях. Биомаркеры указывают как на нормальные физиологические процессы, так и на патологические процессы, и динамическое их исследование может быть использовано для оценки клинического

прогрессирования заболевания, мониторинга реакции на терапевтическое вмешательство, а также для понимания основных механизмов патогенеза заболевания. Воздействие токсикантов, таких как длительное вдыхание сигаретного дыма, может влиять на биомаркеры, оказывая прямое воздействие на эпителий дистальных дыхательных путей (Seiler C.L. et al. 2020). Биомаркеры, обнаруживаемые в мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) отражают процессы, происходящие на местном уровне в легких, тогда как биомаркеры крови более показательны для системного процесса. При поиске новых биомаркеров ХОБЛ следует учитывать, что биомаркер должен быть связан с патофизиологическими факторами заболевания. Наряду с этим, биомаркер должен легко определяться в биологических субстратах. В качестве биомаркеров ХОБЛ определены ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), IL-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1, IL-1 β , фактор некроза опухоли (TNF)- α и воспалительный белок макрофагов (MIP) - 1 β , матриксные металлопротеиназы-9 и -12 (MMP-9, -12), фибриноген, С-реактивный белок (Demedts I.K. et al., 2006; Koutsokera A. et al., 2013; Holz O. et al., 2014; Linder R. et al., 2015; Wang H. et al., 2016; Waschki B. et al., 2017; Seiler C.L. et al. 2020).

Многие потенциальные биомаркеры были протестированы с целью прогнозирования развития обострений и смертельного исхода ХОБЛ. Так, квалификационный консорциум биомаркеров фонда ХОБЛ показал, что пациенты с повышенным уровнем фибриногена имеют почти двукратный повышенный риск смерти от любой причины в течение 3 лет (Miller B.E. et al., 2016). По данным другого исследования (Mohan M. et al., 2021), уровень фибриногена можно использовать как предиктор тяжелых обострений ХОБЛ и смертельных исходов. Основываясь на доложенных данных, Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США квалифицировало фибриноген плазмы как прогностический биомаркер смертности от всех причин и обострений ХОБЛ. Около 90 биомаркеров были протестированы в двух когортах пациентов в двух крупных исследованиях - SPIROMICS

(Subpopulations and Intermediate Outcomes Measures in COPD Study) и COPDGene (Genetic Epidemiology of COPD) (Keene J.D. et al., 2017). Ни в одном из этих исследований не удалось подтвердить прогностическую ценность такого биомаркера, как фибриноген. Лишь протеогликан декорин и α_2 -макроглобулин проявили свойства предикторов повторного обострения ХОБЛ. Другим широко изучаемым параметром является количество эозинофилов. Показано, что увеличение содержания эозинофилов в крови связано с повышенным риском обострений ХОБЛ (Bafadhel M. et al., 2012). В другом исследовании было показано, что чем больше в крови пациентов с ХОБЛ содержание эозинофилов, тем больше число обострений в течение года (Pascoe S. et al., 2015). Число обострений уменьшалось при использовании ингаляционного кортикостероида. Пациенты с количеством эозинофилов в крови >300 клеток в 1 мкл имели более высокую частоту обострений после полной отмены ингаляционных кортикостероидов (David B. et al., 2021). Однако другие авторы получили противоположный результат. Так, Tinè M. и соавторы (2019), основываясь на том факте, что антиэозинофильная терапия (МКАТ против IL-5), не смогла уменьшить обострения у пациентов с ХОБЛ с высоким содержанием эозинофилов в крови, ставят под сомнение прогностическую роль эозинофилов при ХОБЛ. Кроме того, снижение эозинофилов может быть вредным, поскольку пациенты с ХОБЛ с относительно высоким содержанием эозинофилов имеют лучшую функцию легких, лучшее качество жизни, меньше инфекций и более длительную выживаемость. Эти эффекты, вероятно, связаны с ролью эозинофилов в иммунном ответе против патогенов. Следовательно, требуется продолжение исследований для выяснения причин высокого содержания эозинофилов, их вариаций и неоднозначного их влияния на характер течения и исход ХОБЛ. К сожалению, к настоящему времени не известны биологические маркеры, которые обладали бы достаточно хорошими прогностическими качествами при ХОБЛ.

РЕЗЮМЕ

ХОБЛ, системное заболевание, включает различные фенотипы, что затрудняет прогнозирование прогрессирования и исходов заболевания (Vestbo J., et al., 2014; Criner G.J. et al., 2015; Han M.K. et al., 2017; Kim V., 2018). Обострения ХОБЛ – это эпизоды ухудшения симптомов, которые имеют значительные неблагоприятные последствия для пациентов. Обострения ХОБЛ – гетерогенные события, связанные с воспалением дыхательных путей и системным воспалением. Они вызываются преимущественно респираторными вирусами и бактериями, которые поражают нижние дыхательные пути и усиливают воспаление дыхательных путей. Встречаются чаще у пациентов с более агрессивным, прогрессирующим течением заболевания. Профилактика и смягчение обострений – ключевые цели лечения ХОБЛ. Установление факторов неблагоприятного исхода ХОБЛ может помочь уточнить патогенетические механизмы прогрессирования ХОБЛ и лечь в основу разработки программ предотвращения неблагоприятного исхода ХОБЛ на ранних стадиях заболевания. В распоряжении клиницистов имеются модели, пригодные для прогнозирования неблагоприятного течения и смертельных исходов ХОБЛ в амбулаторных условиях, в роли предикторов в которых используются преимущественно показатели клинико-функциональных исследований, доступных в амбулаторных условиях.

Однако к настоящему времени отсутствуют общепринятые прогностические модели прогнозирования исходов ХОБЛ у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ, что диктует необходимость поиска прогностических моделей данного заболевания. Учитывая, что многие проявления ХОБЛ, определяющие развитие осложнений, неблагоприятных исходов заболевания, связаны с системным воспалением, с усилением тромбообразования, биопредикторы следует искать среди иммунологических показателей, провоспалительных цитокинов, показателей системы гемостаза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Описание дизайна исследования

Исследование было начато в 2005 году, окончено в 2020 году и включало два этапа.

На первом этапе (в 2005-2006 гг.) было проведено обследование пациентов с диагнозом ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, которые госпитализировались впервые в пульмонологическое отделение при БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР по поводу первого обострения заболевания, наступившего с момента постановки диагноза. Исследовали физикальный, функциональный статус пациентов с ХОБЛ, анамнестические данные, проводили общепринятые для больных ХОБЛ лабораторно-инструментальные исследования. Кроме того проводили иммунологические исследования, оценку показателей системы гемостаза. В исследование включали лишь тех пациентов и здоровых лиц, которые подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании Местного этического комитета, функционирующего на медицинском факультете ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова". В клиническое исследование были включены 116 пациентов, за которыми наблюдали в течение 15 лет. Больным ХОБЛ проводили общеклинические (физикальные, инструментальные, лабораторные) и специальные (иммунологические) методы обследования. В качестве контрольной группы служила когорта, включающая 40 практически здоровых лиц.

Второй этап был проведен в 2020 году на основе анализа 15-летней выживаемости пациентов при изучении данных из программы «Мониторинг рождаемости и смертности» Республиканской медицинской информационной системы Чувашской Республики и информационной системы Территориального фонда обязательного медицинского страхования Чувашской

Республики. Были изучены амбулаторные карты пациентов, включенных в исследование на первом этапе и состоящих на диспансерном учете у пульмонолога в поликлинике БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР. С целью дальнейшего продолжения исследования когорты включенных в исследование больных была разделена на две группы. В первую группу были включены выжившие, а в другую – умершие к 2020 году пациенты. Было проведено ретроспективное сравнение изучаемых показателей, определенных в момент обострения ХОБЛ в 2005-2006 гг., в данных группах пациентов. Кроме того, исследовали корреляционные взаимоотношения между изучаемыми показателями, а также корреляцию смертельного исхода с изучаемыми клиническими, функциональными и лабораторными показателями. Показатели, коррелировавшие со смертельным исходом, были подвергнуты ROC-анализу (построение характеристических кривых) и бинарному логистическому регрессионному анализу с целью формирования регрессионной модели (формулы), позволяющей определить вероятность смертельного исхода.

2.2. Материал и методы

Когорта обследованных больных состояла из 116 человек. Диагноз ХОБЛ был поставлен в соответствии с рекомендациями международного стратегического документа по ХОБЛ – GOLD (Halbert R.J. et al., 2006). При этом ориентировались на основной диагностический критерий ХОБЛ – снижение отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ ниже 70%. Согласно положению GOLD данный показатель определялся после проведения пациентам ингаляции β_2 -агониста короткого действия – сальбутамола (2 дозы). Обострение ХОБЛ констатировали при обнаружении критериев Anthonisen: усиления кашля, одышки и увеличении объема или гнойности мокроты (Anthonisen N.R. et al., 1987).

При отборе пациентов руководствовались следующими критериями включения:

- 1) ХОБЛ легкая и среднетяжелая в соответствии со спирометрической классификацией ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$, $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ для больных GOLD1 и $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$ для больных GOLD2),
- 2) первое обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации после установления диагноза,
- 3) отсутствие в анамнезе фактов применения антибиотиков, глюкокортикостероидов в течение 2 недель до начала исследования,
- 3) информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования служили:

- 1) ХОБЛ тяжелая и крайне тяжелая (GOLD3 и GOLD4),
- 2) микобактериальная инфекция,
- 3) бронхоэктазы,
- 4) неврологические заболевания,
- 5) дисфункции органов сердечно-сосудистой системы, печени и почек,
- 6) психические заболевания,
- 7) сахарный диабет,
- 8) когнитивные нарушения.

Участникам исследования проводили стандартные для больных пульмонологического профиля клинические, инструментальные и лабораторные исследования, а также специальные (иммунологические) методы обследования.

Больным отобранной для исследования когорты определяли степень тяжести в соответствии со спирометрической классификацией GOLD 2011 г. (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.), 2012) по постдилатационным значениям ОФВ_1 :

Степени тяжести

GOLD1: легкая – $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$,

GOLD2: среднетяжелая – $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$,

GOLD3: тяжелая – $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$,

GOLD4: крайне тяжелая – $ОФВ_1 < 30\%$.

У всех больных установлено обострение ХОБЛ и степень обострения по критериям Anthonisen N.R. (Anthonisen N.R. et al., 1987). Обострение расценивали как тяжелое в тех случаях, когда обнаруживались у пациента большие критерии: усиление одышки, увеличение количества и гнойности отделяемой мокроты. Обострению средней тяжести соответствовало присутствие любых двух из трех обозначенных выше больших критериев. Сочетание одного большого критерия с одним или несколькими малыми критериями (кашель, хрипы, лихорадка, инфекции верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней, увеличение частоты дыхательных движений на 20% и более и увеличение частоты сердечных сокращений на 20 % и более) давало основание для установления легкой степени обострения.

Проводили дифференциацию типа обострения заболевания – I типа (инфекционного) и II (неинфекционного) по клинико-лабораторным показателям. I тип проявляется развитием воспалительного синдрома: повышением температуры тела, увеличением гнойности и количества мокроты, изменением лабораторных тестов – острофазовых показателей (лейкоцитоз, увеличение уровня С-реактивного белка, повышение скорости оседания эритроцитов). К признакам II типа обострения относятся такие, как усиление одышки, внелегочные проявления (общая слабость, подавленное настроение, снижение аппетита, плохой сон).

Группа исследования содержала преимущественно больных со смешанным типом ХОБЛ, в то время как с бронхитическим типом ХОБЛ было 4 человека, с эмфизематозным – 2 человека.

Степень одышки у пациентов оценивали по 4-балльной шкале Британского Совета по проведению научных исследований в области медицины – mMRC (Чучалин, А.Г., 2003), в результате установлено преобладание средней степени выраженности одышки (у 97 человек) в группе обследованных больных, редко наблюдалась одышка легкой степени – у 12 человек и еще реже тяжелая степень одышки (лишь у 7 человек).

Использовали индекс ADO для интегральной оценки тяжести состояния пациентов (табл. 2.2.1).

Таблица 2.2.1 – Критерии интегральной оценки тяжести ХОБЛ по индексу ADO (по Авдееву С.Н., 2010)

Показатель	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
ОФВ ₁ , в % от должного	>65	36-64	<36			
Степень одышки по шкале mMRC, баллы	0-1	2	3	4		
Возраст, годы	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90

Статус курящего человека оценивали путем расчета индекса курильщика (ИК) (Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., 1998):

$$\frac{\text{Количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения в годах}}{20} = \text{ИК (пачка-лет)}.$$

ИК, составляющий более 10 пачка-лет, расценивали как достоверный риск развития ХОБЛ.

Для объективации степени ограничения физических возможностей пациента проводили тест с 6-минутной ходьбой. Тест заключается в том, что больному предлагают пройти по коридору в привычном темпе максимальное расстояние в течение 6 мин. До проведения теста и после него оценивали сатурацию крови кислородом при помощи оксиметра и число сердечных сокращений. Пациент прекращал ходьбу при выраженном усилении одышки, возникновении головной боли, тяжести в грудной клетке, сердцебиения, болей в ногах и снижения сатурации крови кислородом до 80-86%. Пройденное тестируемым пациентом расстояние в метрах соотносили с должным и высчитывали относительную величину в процентах.

Формулы для расчета должных величин (ДВ):

Для мужчин:

$$\text{ДВ} = 5,75 \times \text{рост (см)} - 5,02 \times \text{возраст (годы)} - 1,76 \times \text{масса (кг)} - 309;$$

$$\text{Нижняя граница нормы} = \text{ДВ} - 153\text{м}$$

Для женщин:

$$\text{ДВ} = 2,11 \times \text{рост (см)} - 2,29 \times \text{масса (кг)} - 5,78 \times \text{возраст (годы)} + 667;$$

Нижняя граница нормы = ДВ – 139м.

Инструментальные методы исследования включали: спирографию, электрокардиографию, эхокардиоскопию, фибробронхоскопию, рентгенографию органов грудной клетки, при наличии показаний рентгенконтрастную бронхографию.

Исследование функции внешнего дыхания включало проведение спирометрии с бронходилатационным тестом (путем ингаляции β_2 – агониста сальбутамола в дозе 400 мкг и повторной спирометрии через 15 мин).

Фибробронхоскопическое исследование проводилось с использованием фибробронхоскопа BF-P20 D («Olympus», Япония). За 30 минут до исследования пациенту внутримышечно вводили 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата. Анестезию задней стенки глотки проводили опрыскиванием 2% раствора лидокаина 1,0 мл трехкратно с интервалом в 5 минут, анестезию трахеи – 2% раствором лидокаина 8,0 мл. Процедуру выполняли в положении больного сидя в специальном бронхологическом кабинете эндоскопического отделения. После проведения диагностической бронхоскопии производили забор БАЖ из участка лёгкого путем продвижения бронхоскопа до «заклинивания» в сегментарный или субсегментарный бронх. Аспирированную жидкость подвергали цитологическому и иммунологическому исследованию. Образцы БАЖ, предназначенные для определения иммуноглобулинов и цитокинов, замораживали и хранили при -70°C .

Обзорная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях проводилась при поступлении в стационар всем больным для исключения инфильтративно-деструктивных поражений легких и визуализации выраженности эмфизематозного поражения легких.

Электрокардиографическое исследование проводилось с помощью электрокардиографа «Dixion ECG-1006» по 12 отведениям. При анализе электрокардиограмм особое внимание уделялось выявлению признаков перегрузки правых отделов сердца с целью выявления легочной гипертензии.

Эхокардиография проводилась с помощью аппарата «Aloka Alpha-5» в

двухмерном режиме с целью измерения давления в легочной артерии и выявления степени легочной гипертензии. Оценивали: систолическую и диастолическую функции правого и левого желудочков, степень гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, среднее гемодинамическое давление в легочной артерии.

Сатурацию (=насыщение) крови кислородом (SaO_2) измеряли с помощью портативного пульсоксиметра «Окситест-1». По уровню снижения сатурации крови кислородом (табл. 2.2.2) устанавливали степень дыхательной недостаточности (ДН).

Таблица 2.2.2 – Степени тяжести дыхательной недостаточности (по Чучалину А.Г., 2007)

Степень ДН	PaO_2 , мм рт.ст.	SaO_2 , %
Норма	≥ 80	$\geq 95\%$
I степень	60-79	90-94%
II степень	40-59	75-89%
III степень	< 40	$< 75\%$

После оценки клинических, функциональных показателей и забора биосубстратов на лабораторные исследования всем больным назначали медикаментозную терапию. В соответствии с существующими международными и национальными рекомендациями по ведению больных ХОБЛ (Авдеев С.Н. и др., 2017; Визель А.А. и др., 2018; Визель И.Ю., Визель А.А., 2019; Halbert R.J. et al., 2006), в процессе стационарного лечения преобладающее большинство пациентов, ввиду установления связи обострения с бактериальной инфекцией, получало антибиотики, бронхолитики короткого действия (сальбутамол или ипратропия бромид) и муколитики. Перед выпиской больных переводили на длительно действующие бронхолитические препараты (преимущественно тиотропия бромид).

Общеклинические лабораторные исследования (проведение общего анализа крови, общего анализа мочи, общего анализа мокроты), **биохимические исследования, цитологическое исследование БАЗ** проводили по общепринятым унифицированным методикам исследований

(Меньшиков В.В., 2008; Камышников В.С., 2017). Все виды лабораторных исследований были выполнены в Республиканской централизованной клинико-диагностической лаборатории БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии.

Особое внимание уделяли исследованию системы гемостаза и иммунологическим исследованиям у участников исследования.

Показатели гемостазиограммы

В состав гемостазиограммы были включены следующие показатели: фибриноген, фибринолитическая активность крови (ФАК), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), «Парус»-тест.

Кровь для исследования забирали натошак путем пункции локтевой вены.

Для стабилизации крови использовали буферированный 3,8% раствор цитрата натрия. Соотношение объемов крови и цитрата натрия составляло 9:1.

Использовали рутинные методы, используемые в клинической практике (Меньшиков В.В., 2008).

- АЧТВ позволяет оценить время образования сгустка при активации контактной фазы в присутствии фосфолипидов и кальция (в составе каолин-кефалин-кальциевой смеси). Позволяет оценить состояние факторов «внутреннего пути» активации ключевого фактора (X) свертывания крови, на котором перекрещиваются «внутренний» и «внешний пути» каскада свертывания крови. Референсные значения – 25 – 36 с.

- ПТВ характеризуют скорость образования фибринового сгустка в безтромбоцитарной цитратной плазме за счет активации фактора VII и инициации «внешнего» пути образования фермента протромбиназы с помощью добавления тромбопластина, содержащего тканевой фактор (фактор III) и фосфолипиды. Протромбиназа активирует каскад образования тромбина → фибрина из фибриногена. Референсные значения – 11 – 18 с.

- Тромбиновое время – время образования фибринового сгустка при добавлении тромбина, характеризует конечный этап свертывания крови – взаимодействие тромбина с фибриногеном. Референсные значения – 14 – 17 с.

- Фибриноген в плазме определяли по Клауссу с применением гематокоагулографа ГКГМ4-02. При этом добавляли избыточное количество тромбина (для исключения влияния антитромбинов) к 10-кратно разведенной плазме обследуемого пациента и оценивали время образования сгустка при температуре 37°C, зависящее в этих условиях лишь от концентрации фибриногена. - Фибринолитическая активность крови (ФАК) оценивалась по методу Ковальского, Копека и Ниверовского: на первом этапе добавляли в плазму обследуемого пациента закисленную уксусной кислотой дистиллированную воду и при температуре 4°C добивались осаждения осадка – эуглобулиновой фракции, содержащей факторы свертывания крови (плазминоген, протромбин, фибриноген) и фибринолиза; на втором этапе реакции эуглобулиновый осадок растворяли, при этом фибриноген превращался в фибрин; в ответ активировался фибринолизин, способный растворять фибрин. Время от момента образования фибринового сгустка до его полного растворения отражает ФАК.

-«Парус»-тест позволяет оценить активность естественных антикоагулянтов крови – протеина С, его кофактора - протеина S и резистентность фактора V к действию протеина С. Для выполнения анализа был использован полуавтоматический коагулограф. Принцип метод заключается в том, что создают условия для образования сгустка фибрина в контрольной плазме в присутствии фосфолипидов, ионов кальция, фиксируют время образование фибринового сгустка, обозначают как $K1$, в параллельно проводимом исследовании помимо фосфолипидов и раствора кальция добавляют активатор протеина С (яд гюрзы), при этом время образования фибринового сгустка удлиняется за счет инактивации протеинами С и S факторов V и VII, это время обозначают как $K2$. Время $K1$ составляет 25-45 с, время $K2$ – 70 с. По описанному принципу исследуют плазму обследуемого пациента, время обозначают $O1$ (в реакции без добавления активатора протеина С) и $O2$ (с активатором протеина С). На основании полученных значений рассчитывают нормализованное соотношение по формуле: $НО = (K1 \times O2) / (O1 \times K2) \times k$, где k – нормирующий коэффициент, прописываемый в

инструкции к набору реагентов для выполнения теста. Референсные значения НО – более 0,7. Значения ниже 0,7 соответствуют снижению содержания протеинов С и S или повышению резистентность фактора V к действию протеина C.

Иммунологические исследования включали: иммунофенотипирование мононуклеарных клеток (МНК), оценку фагоцитарной активности лейкоцитов в крови и бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ), определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови и БАЖ, определение уровней цитокинов в сыворотке крови, БАЖ и в супернатанте культуры МНК в условиях их спонтанной продукции и при активации в реакции митоген-стимулированной пролиферации.

Венозную кровь забирали утром натощак из локтевой вены в объеме 5 мл с гепарином (20 Ед/мл) для иммунофенотипирования мононуклеарных клеток (МНК), определения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса нейтрофилов, 15 мл с гепарином (10 Ед/мл) для постановки митоген-стимулированной лимфопролиферации, 4 мл в сухую пробирку для отделения сыворотки и определения содержания в сыворотке иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), цитокинов. Образцы крови центрифугировали при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, отцентрифугированную сыворотку замораживали и хранили при -70°C и размораживали перед использованием для определения иммуноглобулинов и цитокинов. ЦИК исследовали в день забора крови. МНК выделяли из венозной крови больных при центрифугировании в градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho=1,077 \text{ г/см}^3$) (Boyum A., 1968) в течение 45 мин при 400g при температуре 10°C.

Определение иммунологических показателей и цитокинов в крови и БАЖ проводили до назначения лечения и в конце стационарного лечения – на 14-е сутки.

Методы исследования иммунологических показателей:

- иммунофенотипирование МНК с целью идентификации лимфоцитов и их субпопуляций методом иммунофлюоресценции с использованием

моноклональных антител (МКАТ) CD3, CD4, CD8, CD20, CD95 («Бекмен Культер», США) на проточном цитофлюориметре Fc500 («Бекмен Культер», США) в соответствии с методиками производителя;

- метод радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Manchini G. et al., 1965) с использованием моноспецифичных сывороток и стандартов АО НПО «Микроген» с целью идентификации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgA, IgG);

- оценка фагоцитарной лейкоцитов проводилась проводилась в латекс-тесте (Хаитов Р.М. и др., 1995) с использованием взвеси лейкоцитов, которую инкубировали со стандартными частицами латекса диаметром 1,35 мкм в течение 30 мин при 37°C, затем готовили мазок, окрашивали азур-эозином и определяли фагоцитарный индекс – число фагоцитов, захвативших частицы латекса;

- изучение метаболической активности фагоцитов проводили с применением теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Хаитов Р.М. и др., 1995); для этого взвесь лейкоцитов инкубировали с раствором нитросинего тетразолия в течение 30 мин при 37°C, затем готовили мазок, окрашивали сафранином и считали процент НСТ-положительных фагоцитов; исследование проводили с нейтрофилами крови и с отмытыми фагоцитами (альвеолярными макрофагами и нейтрофилами) БАЖ;

- метод осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) с целью определения концентрации ЦИК (Гриневич Ю.А., Алферов А.Н., 1981);

- изучение *in vitro* спонтанной и стимулированной продукции цитокинов: IL-4 (цитокин, продуцируемый Th2-клетками) и IFN- γ (цитокин, продуцируемый Th1-клетками) с использованием метода митоген-стимулированной пролиферации МНК под влиянием поликлонального митогена Т-лимфоцитов – фитогемагглютинаина (ФГА) «Difco» (США) 5 мг/мл; взвесь выделенных МНК из венозной крови больных дважды отмывали центрифугированием в растворе Хенкса и ресуспендировали до концентрации 10^6 в 1 мл в обогащенной среде RPMI 1640 («Sigma») с L-глутамином, содержащей 10% человеческой инактивированной сыворотки АВ(IV) группы,

10 мМ буфера HEPES («Sigma») и 80 мкг/мл гентамицина сульфата; клетки культивировали в 96-луночных планшетах при 37°C во влажной среде, содержащей 5% CO₂ в течение 24 часов в двух вариантах – без добавления ФГА (для определения спонтанной продукции цитокинов) и с добавлением ФГА (для определения стимулированной продукции цитокинов); отделяли супернатанты культур МНК из лунок планшет для последующего определения содержания в них цитокинов, замораживали и хранили при -70°C;

- метод твердофазного иммуноферментного анализа в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента с использованием стандартных наборов («Цитокин», Санкт-Петербург) с целью определения концентрации цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN- γ в сыворотке крови, в супернатантах культур МНК и БАЖ в соответствии с инструкциями производителя.

2.3. Методы, использованные при статистической обработке результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения количественных параметров использовался критерий Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные выражали в виде M (*средняя арифметическая*) \pm SD (*среднеквадратичное отклонение*). При ненормальном распределении значений показателей данные выражали в виде Me ($P_{25} - P_{75}$), где Me – *медиана*, ($P_{25} - P_{75}$) – *межквартильный размах значений показателей*. Для оценки статистической значимости различий в двух независимых выборках показателей с нормальным распределением значений применяли t-критерий Стьюдента (p), а в сопряженных выборках – парный критерий Стьюдента. При асимметричном распределении применяли непараметрический критерий оценки статистически значимых различий Манна-Уитни в независимых выборках и критерий Вилкоксона при сравнении сопряженных показателей. Степень статистической значимости разницы

дихотомических (альтернативных) показателей обследованных оценивали по критерию χ^2 . Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r).

Для интегральной оценки диагностических качеств изучаемых показателей применяли логистический бинарный регрессионный анализ (Hosmer D.W. Jr. et al., 2013) и ROC-анализ (построение характеристических кривых) с помощью программы «MedCalc» (MedCalc Software, Бельгия). Показатели, коррелировавшие со смертельным исходом, были подвергнуты ROC-анализу, в результате которого оценивалась прогностическая ценность каждого из этих показателей. Для повышения прогностической эффективности пять отобранных показателей двух групп больных ХОБЛ – выживших и умерших (в течение 15 лет после обследования в период обострения заболевания) анализировали методом бинарного логистического регрессионного анализа с целью формирования регрессионной модели (формула), позволяющей определить вероятность смертельного исхода. Затем для изучения прогностических характеристик показателя вероятности смертельного исхода P проводили вторую серию ROC-анализа с определением AUC (area under the ROC curve – площадь под РОК-кривой) и порога (cut-off) значений показателя вероятности смертельного исхода, обеспечивающего сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности предложенной прогностической модели. Чувствительность определяли как долю пациентов, у которых данный тест правильно спрогнозировал летальный исход в ближайшие 15 лет жизни. Специфичность определяли по доле больных, которым не был прогнозирован смертельный исход в группе выживших больных.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

3.1. Структура отдаленных исходов ХОБЛ. Сравнение демографических, клинических, лабораторных и функциональных показателей у умерших и выживших больных хронической обструктивной болезнью легких

В группу исследования было отобрано 116 больных ХОБЛ, поступивших на стационарное лечение в период обострения заболевания (табл. 3.1.1). По возрастному и гендерному составу группа больных не отличалась от контрольной группы. В группе ХОБЛ было существенно больше курящих, индекс курения у всех больных был выше 10 пачка-лет. Спирометрические показатели, характеризующие проходимость дыхательных путей, указывали на значительное ограничение скорости воздушного потока в группе больных. В обследуемой когорте больных 2 человека имели значения $ОФВ_1$ более 80% (GOLD1) и 114 человек в пределах от 50 до 80% (GOLD2), что свидетельствовало о преобладании среди обследованных больных ХОБЛ среднетяжелой степени.

Таблица 3.1.1 – Исходная клинико-функциональная и демографическая характеристика групп выживших и умерших больных ХОБЛ (по состоянию на 2005 - 2006 гг.)

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	Больные ХОБЛ	
Количество	40	116	
Пол (мужчина/женщина)	31/9	92/24	NS
Курящие/прекратившие табакокурение/не курящие	5/13/22	49/57/10	$\chi^2 < 0,001$
Возраст (года)	$53,6 \pm 6,7$	$56,9 \pm 8,28$	NS
Индекс курения (пачка/год)	$8,2 \pm 2,2$	$21,8 \pm 6,7$	$p < 0,001$
$ОФВ_1^*$	$99,6 \pm 10,5$	$58,4 \pm 8,9$	$p < 0,001$
$ОФВ_1/ФЖЕЛ^*$	$97,5 \pm 10,8$	$65,2 \pm 9,34$	$p < 0,001$
$МОС25^*$	$102,1 \pm 11,1$	$48,24 \pm 17,96$	$p < 0,001$

Окончание табл. 3.1.1

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	Больные ХОБЛ	
МОС50*	99,5±10,7	29,75±18,28	p<0,001
МОС75*	94,2±12,3	26,10±17,74	p<0,001
GOLD1/GOLD2	-	2/114	-
Тяжелое обострение, число больных (%)	-	53 (46%)	-
Среднетяжелое обострение, число больных (%)	-	54 (47%)	-
Легкое обострение, число больных (%)	-	9 (7%)	-
I тип обострения, число больных (%)	-	82 (71%)	-
II тип обострения, число больных (%)	-	34 (29%)	-
Одышка mMRC (баллы)	-	2,04±0,69	-
Индекс ADO (баллы)	-	3,11±0,44	-
Дистанция в 6-минутной шаговой пробе	-	325±42	-
SaO ₂ , %	98,2±11,3	91,0±11,2	p<0,001
Дыхательная недостаточность по значению SaO ₂ I степени, число больных (%)	-	55 (47%)	-
Дыхательная недостаточность по значению SaO ₂ II степени, число больных (%)	-	53 (46%)	-
Отсутствие дыхательной недостаточности по значению SaO ₂ , число больных (%)	-	8 (7%)	-

Примечания: * – значения показателей определены после ингаляции бронхолитика сальбутамола и выражены в процентах от рассчитанных должных величин; p – степень статистической значимости различий количественных показателей в обследованных группах; χ^2 – степень статистической значимости различий качественных (категориальных) показателей в обследованных группах; NS – различие статистически не значимо ($p>0,05$, $\chi^2>0,05$).

В исследованной группе больных тяжелое обострение зафиксировано у 53 человек (45,7%), средней тяжести – у 54 человек (46,6%), легкое – у 9 (7,7%), следовательно, преобладали пациенты с тяжелым и среднетяжелым обострением.

У 82 (70,7%) пациентов наблюдалось обострение заболевания по I типу, у 34 (29,3%) – преимущественно по II.

Результаты исследования показали, что к моменту завершения исследования в 2020 году (в среднем через 15 лет от начала наблюдения) из 116 пациентов с исходно легкой и среднетяжелой ХОБЛ в живых остались 44 пациента – 37,9% от общего числа больных (табл. 3.1.2).

Таблица 3.1.2 Исходная клинико-демографическая и функциональная характеристика групп выживших и умерших больных ХОБЛ (по состоянию на 2005 - 2006 гг.)

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	Больные ХОБЛ		
		Умершие	Выжившие	
Количество	40	72	44	
Пол (мужчина/женщина)	31/9	55/17	37/7	$\chi^2 > 0,05$
Курящие, (%) / бывшие курильщики / не курящие	5/13/22	37(51,3%)/27/8	12(27,2%)/30/2	$\chi^2 < 0,01$
Возраст (года)	53,6 ± 6,7	57,55 ± 8,35	55,54 ± 6,09	p > 0,05
Индекс курения (пачка/год)	8,2 ± 2,2	20,3 ± 6,5	22,2 ± 4,3	p > 0,05
ОФВ ₁ *	99,6 ± 10,5	54,85 ± 8,20	65,85 ± 8,90	p < 0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ*	97,5 ± 10,8	62,09 ± 9,75	68,94 ± 8,39	p < 0,001
МОС25*	102,1 ± 11,1	49,24 ± 7,96	47,66 ± 6,26	p > 0,05
МОС50*	99,5 ± 10,7	27,75 ± 9,28	32,64 ± 6,59	p < 0,01
МОС75*	94,2 ± 12,3	25,10 ± 5,74	29,73 ± 6,06	p < 0,001
GOLD1/GOLD2	-	1/71	1/43	$\chi^2 > 0,05$
Тяжелое обострение, число больных (%)	-	33 (45,8%)	20 (45,4%)	$\chi^2 > 0,05$
Среднетяжелое обострение число больных (%)	-	36 (50%)	18 (40,9%)	$\chi^2 > 0,05$
Легкое обострение, число больных (%)	-	3 (4,2%)	6 (13,7%)	$\chi^2 > 0,05$
I тип обострения, число больных (%)	-	50 (69%)	32 (73%)	$\chi^2 > 0,05$
II тип обострения, число больных (%)	-	22 (31%)	12 (27%)	$\chi^2 > 0,05$
Одышка по шкале mMRC (баллы)	-	2,2 ± 0,8	1,9 ± 0,9	p > 0,05
Индекс ADO (баллы)	-	3,2 ± 0,45	3,0 ± 0,38	p > 0,05
SaO ₂	98,2 ± 11,3	96 ± 12,3	95 ± 9,9	p > 0,05
Дистанция в 6-минутной шаговой пробе	-	320 ± 45	340 ± 42	p < 0,05

Примечания: * - значения показателей определены после ингаляции бронхолитика сальбутамола и выражены в процентах от рассчитанных должных величин; p – степень статистической значимости различий количественных показателей в группах больных ХОБЛ; χ^2 - степень статистической значимости различий качественных (категориальных) показателей в группах больных ХОБЛ.

В составе группы умерших пациентов оказалось больше курящих – в 1,9 раза (в процентном выражении), по сравнению с группой выживших. Гендерно-возрастные различия между группами выживших и умерших отсутствовали. У умерших оказались сниженными относительно показателей выживших средние значения ОФВ₁ (в 1,20 раза), ОФВ₁ /ФЖЕЛ (в 1,10 раза), МОС₅₀ (1,18 раза) и МОС₇₅ (в 1,18 раза), хотя не было различий по представленности в составах групп больных GOLD1 и GOLD2. По типу и степени тяжести обострения группы больных не различались. Не обнаружено различий по степени выраженности одышки по шкале mMRC, а также по индексу ADO и SaO₂. Однако имелось умеренное различие в результатах 6-минутной шаговой пробы: в группе умерших среднее расстояние было меньше, чем в группе выживших.

Изучение структуры причин летальных исходов ХОБЛ показало, что наиболее часто встречающейся причиной (у 19 чел., в 26,4% случаев) являлись сердечно-сосудистые заболевания (острый инфаркт миокарда, аритмия, сердечная недостаточность) (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Структура причин смертности у больных ХОБЛ

Причина смерти	Гендерная принадлежность	Число больных	χ^2	Возраст	χ^2
ХОБЛ	Мужчины	9	>0,05	68,6±7,2	>0,05
	Женщины	-		-	
Пневмония	Мужчины	4	>0,05	70,2±7,4	>0,05
	Женщины	1		75,0	
Рак легких	Мужчины	10	>0,05	73,4±8,2	>0,05
	Женщины	-		-	
Сердечно-сосудистые заболевания	Мужчины	16	>0,05	73,2±7,8	>0,05
	Женщины	3		74,4±7,1	
Сахарный диабет	Мужчины	1	<0,01	64	>0,05
	Женщины	2		74,1±6,1	
Церебро-васкулярные заболевания	Мужчины	11	>0,05	70,6±8,6	>0,05
	Женщины	1		72,0	
Прочие причины	Мужчины	7	>0,05	72,4±7,3	>0,05
	Женщины	1		68	
Не известны причины	Мужчины	6	>0,05	67,2±7,1	>0,05
	Женщины	-		-	
ИТОГО	Мужчины	64	72	71,7±8,5	>0,05
	Женщины	8		73,1±7,3	

На втором месте по частоте встречаемости (у 12 чел., в 16,7%) были церебро-васкулярные заболевания (церебральный инсульт, инфаркт головного мозга), на третьем – рак легких (в 13,8%), на четвертом – ХОБЛ и ее проявления

(эмфизема, бронхоэктазы, пневмосклероз, легочное сердце, дыхательная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность) – в 12,5% случаев, на пятом – пневмонии (в 6,9%). На прочие заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, грипп, цирроз печени, рак желудка и поджелудочной железы) приходилось 11,1% случаев, а в 8,3% не удалось выяснить причины смертельного исхода. Выявлено гендерное различие в частоте встречаемости такой причины, как сахарный диабет. Так, у женщин эта причина встречалась достоверно чаще, чем у мужчин. Хотя данное заболевание было критерием исключения из исследования, оно диагностировалось в процессе наблюдения за больными. Возрастные различия в частоте встречаемости отдельных причин смертельного исхода не прослеживались.

Средняя продолжительность интервала жизни пациентов с момента установления диагноза ХОБЛ до наступления смертельного исхода составила $12,5 \pm 1,8$ года, а средняя продолжительность жизни $72,1 \pm 8,3$ года.

Корреляционный анализ выявил связь смертельного исхода с табакокурением ($r=0,38$, $p_{rs}=0,005$), с ОФВ₁ ($r=-0,54$, $p_{rs}=0,001$), ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,50$, $p_{rs}=0,0012$), МОС50 ($r=-0,30$, $p_{rs}=0,01$), МОС75 ($r=-0,34$, $p_{rs}=0,0013$), с расстоянием в 6-минутном шаговом тесте ($r=-0,30$, $p_{rs}=0,01$).

Анализ результатов исследования выявил ряд существенных отклонений в показателях общего анализа крови в группе больных ХОБЛ относительно значений контрольной группы. В частности, у больных были повышены показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до $19,1 \pm 14,3$ ($p<0,001$) и содержания лейкоцитов до $7,63 \pm 2,53 \times 10^9/\text{л}$ ($p<0,001$) за счет увеличенного количества нейтрофилов до $4,03 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ ($p<0,001$), эозинофилов до $0,24 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($p<0,001$) и моноцитов до $0,59 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ($p<0,001$).

Основываясь на приведенных данных, можно думать, что обострение ХОБЛ ассоциировано с активацией воспалительного процесса, обусловленного инфекцией, в котором нельзя исключить и роль аллергического компонента, связанного с пролиферативной активностью эозинофилов.

3.2. Клинико-патогенетическая роль иммунологических факторов и изменений в гемостазе при хронической обструктивной болезни легких

3.2.1. Особенности функционирования иммунной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на местном и системном уровнях: проблема взаимовлияний

Обнаруживались значительные изменения в иммунологических показателях крови больных ХОБЛ, затрагивающие как адаптивный, так и врожденный иммунитет (табл. 3.2.1.1). Изменения в адаптивном звене иммунного ответа проявлялись уменьшением относительно показателей контрольной группы содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и Т-хелперных клеток ($CD3^+CD4^+$) на фоне повышения в сыворотке крови уровней IgM, IgA, IgE и ЦИК. Что касается врожденного иммунитета, он отличался повышением содержания в крови абсолютного числа моноцитов, нейтрофилов, в том числе фагоцитирующих нейтрофилов, что свидетельствует о стимуляции врожденного иммунитета.

Для цитокинового профиля больных ХОБЛ было характерно повышение уровней циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов – $IL-1\beta$ и $IL-8$, а также связанных с активностью Т-хелперных клеток (Th1 и Th2) цитокинов – $IFN-\gamma$ и $IL-4$ соответственно. Было определено отношение уровня $IFN-\gamma$ к уровню $IL-4$ с целью ориентировочной оценки преобладающего типа адаптивного иммунитета. У больных среднее значение $IFN-\gamma/IL-4$ было выше, чем у здоровых, что позволяет думать о преобладании функции Th1-клеток. Результаты исследования цитокинов в супернатанте суточной культуры лимфоцитов указывали на повышенные уровни $IFN-\gamma$ и $IL-4$ при ХОБЛ. Средний показатель $IFN-\gamma/IL-4$ был выше, чем у здоровых, что подтвердило предположение о преобладании функции Th1-клеток.

Таблица 3.2.1.1 – Показатели иммунного статуса и цитокинового профиля у больных ХОБЛ и здоровых лиц

Показатель	Контрольная группа (здоровые) n=40	Больные ХОБЛ n=116	P _{m-w}
	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	
Кровь			
CD3 ⁺ - клетки, %	62 (56 – 72)	57 (47 – 62)	0,001
CD20 ⁺ - клетки, %	14 (7 – 24)	16 (8 – 24)	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ - клетки, %	37 (30 – 44)	33 (24 – 37)	0,01
CD3 ⁺ CD8 ⁺ - клетки, %	24 (15 – 31)	23 (17 – 29)	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,5 (1,2 – 2,0)	1,43 (1,1 – 1,9)	NS
IgM, г/л	1,14 (0,5 – 1,8)	1,63 (0,9 – 2,9)	0,001
IgG, г/л	11,6 (7 – 16)	12,3 (7 – 17)	NS
IgA, г/л	1,76 (0,7 – 2,6)	3,12 (1,1 – 5,4)	0,001
IgE общий, МЕ/л	36,2 (17 – 52)	70,8 (22 – 152)	0,001
ЦИК, у. ед.	8,6 (4 – 16)	13,29 (8 – 32)	0,001
Фагоцитарный индекс, %	64 (40 – 90)	52,0 (32 – 58)	0,001
Абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов, ×10 ⁶ /л	1930 (1500-2300)	2097 (1700 – 2700)	0,010
IL-1β, пг/мл	0,4 (0,1 – 25,2)	202,7 (5 – 400)	0,001
IL-4, пг/мл	1,8 (0,5 - 4,2)	9,83 (5 – 13)	0,001
IL-8, пг/мл	17 (12,1 - 45)	46,8 (18 – 73)	0,001
IFN-γ, пг/мл	6,2 (1,5 – 9,5)	112 (61– 167)	0,001
IFN-γ/IL-4	3,5 (2,9 – 4,1)	11,3 (9 – 15)	0,001
Супернатанты культуральных МНК			
IL-4, пг/мл	14,6 (10 – 21)	24,7 (19 – 31)	0,001
IFN-γ, пг/мл	17,95 (12 – 25)	41,5 (23 – 62)	0,001
IFN-γ/IL-4	1,2 (0,7– 1,4)	1,7 (1,2 – 2,4)	0,001

Примечания: p_{m-w} – степень статистической значимости различий между показателями больных и здоровых по непараметрическому критерию Манна-Уитни; NS – различие статистически не значимо (p_{m-w} > 0,05).

В качестве контрольных показателей БАЖ использовали показатели здоровых лиц, известные из литературных источников (табл. 3.2.1.2). Результаты цитологического и иммунологического исследования БАЖ выявили у больных ХОБЛ преобладание нейтрофильных клеток на фоне уменьшения числа лимфоцитов, повышение уровней иммуноглобулинов и цитокинов, увеличение значения IFN-γ/IL-4.

Таблица 3.2.1.2 – Показатели цитологического и иммунологического исследования БАЖ у больных ХОБЛ

Показатель	Референсные значения	Больные ХОБЛ n=116	P
	M±SD	M±SD	
Нейтрофилы, %	4,1±0,49 ^[17]	60,35±21,31	<0,001
ФИН, %	34,05±3,1 ^[17]	21,61±12,6	<0,001
НСТН, %	-	6,21±3,62	
Альвеолярные макрофаги, %	64,60±2,04 ^[17]	12,95±9,36	<0,001
ФИМ, %	55,5±3,3 ^[17]	31,23±17,54	>0,05
НСТМ, %	50,6±16,2 ^[17]	19,12±10,20	<0,001
Лимфоциты, %	27,6±1,8 ^[90]	3,1±0,8	<0,001
IgG, г/л	0,45±0,04 ^[17]	6,47±1,38	<0,001
IgA, г/л	0,2±0,02 ^[17]	2,24±0,73	<0,001
IgM, г/л	0 ^[17]	15,16±4,01	<0,001
IgE, МЕ/мл	-	15,5±12,3	-
IL-1β, г/л	28,31±7,99 ^[16]	570,3±254,3	<0,001
IL-4, пг/мл	5,81±1,33 ^[16]	48,7±14,4	<0,001
IL-8, пг/мл	132,0±17,76 ^[16]	3806±2002	<0,001
IFN-γ, г/л	2,30±0,10 ^[16]	501±172	<0,001
IFN-γ/IL-4	-	47,62±17,62	-

Примечания: ФИН – фагоцитарный индекс нейтрофилов; НСТН – показатель НСТ-теста нейтрофилов; ФИМ – фагоцитарный индекс макрофагов; НСТМ – показатель НСТ-теста макрофагов; p – степень статистической значимости различий между показателями больных и здоровых по t-критерию Стьюдента.

Число клеток моноцитарно-макрофагального ряда было уменьшено, по сравнению с показателем здоровых. Показатели фагоцитарной активности оказались сниженными как у нейтрофилов, так и у макрофагов.

Корреляционный анализ выявил ряд взаимосвязей между показателями БАЖ (табл. 3.2.1.3).

Таблица 3.2.1.3 – Статистически значимые корреляционные связи уровней цитокинов и иммуноглобулинов

	IgG	IgM	IgA	IgE	IL-1β	IL-4	IL-8	IFN-γ
IgG				-0,63 ⁶⁻⁶				
IgM								
IgA		0,64 ⁶⁻⁶						
IgE			-0,59 ⁶⁻⁶	0,60 ^{6-с}	0,57 ⁶⁻⁶ 0,60 ^{6-с}	0,79 ⁶⁻⁶	0,53 ^{6-с}	0,90 ⁶⁻⁶

Окончание табл. 3.2.1.3

	IgG	IgM	IgA	IgE	IL-1 β	IL-4	IL-8	IFN- γ
IL-1 β				0,68 ^{c-c}				
IL-4				0,61 ^{c-c}	0,52 ^{б-б}		0,59 ^{б-б}	0,63 ^{б-б}
IL-8				0,87 ^{б-б} 0,82 ^{c-c}		0,63 ^{б-с}		0,69 ^{б-б}
IFN- γ	-0,62 ^{б-б}		-0,53 ^{б-б}	-0,57 ^{c-c} 0,61 ^{б-с}		0,85 ^{б-с}		

Примечания: в ячейках таблицы числовые значения обозначают коэффициент корреляции по Спирмену (r_s); верхние индексы обозначают: ^{б-б} – корреляционную связь между показателями БАЖ, ^{c-c} – связь между показателями сыворотки крови, ^{б-с} – связь между показателем БАЖ и показателем сыворотки крови

Обращает внимание тот факт, что все связи между уровнями цитокинов в БАЖ были прямыми. Уровни IgA и IgM в БАЖ коррелировали положительно, однако уровень IgE находился в обратно пропорциональной зависимости от уровней IgG и IgA. Меньшее число связей обнаружено между сывороточными показателями: всего 4 связи. И во всех них фигурирует уровень IgE, который коррелировал положительно с уровнями трех цитокинов (IL-1 β , IL-4 и IL-8) и отрицательно с уровнем IFN- γ . Не было выявлено ни одной корреляционной связи между сывороточными уровнями цитокинов. Все связи между показателями сыворотки крови и БАЖ носили положительный характер.

3.2.2. Динамика иммунологических и функциональных показателей в процессе лечения обострения хронической обструктивной болезни легких

Сравнение иммунологических показателей больных ХОБЛ в динамике – до и после завершения лечения в стационаре показало, что в ходе лечения уменьшалось число палочкоядерных нейтрофилов, Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперных клеток (CD3⁺CD4⁺). При этом повышался значительно уровень IgA. Существенно снижались уровни циркулирующих в крови цитокинов - IL-1 β , IL-8 и IFN- γ . Лишь уровень IL-4, определенный в конце стационарного лечения не отличался от уровня, определенного в начале лечения (табл. 3.2.2.1).

Таблица 3.2.2.1 – Динамика иммунологических показателей у пациентов с обострением ХОБЛ в процессе лечения

Показатель	Здоровые n=40	Больные ХОБЛ n=116		
		До лечения	14-й день лечения	
	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,38±0,96	7,63±2,53 ^{***}	7,98±1,21 ^{***}	NS
Нейтрофилы п/я, %	4,7±2,4	5,78±3,97 [*]	4,66±2,94	p<0,05
Нейтрофилы с/я, %	52,5±5,6	49,78±13,30	49,25±10,48	NS
Лимфоциты, %	31,2±7,23	33,50±11,96	32,82±11,52	NS
CD3 ⁺ -клетки, %	62 (56 – 72)	57 (47 – 62) ^{***}	51 (41 – 55) ^{***}	P _w <0,01
CD20 ⁺ -клетки, %	14 (7 – 24)	16 (8 – 24)	15 (9 – 20)	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки, %	37 (30 – 44)	33 (24 – 37) ^{**}	30 (21 – 34) ^{***}	P _w <0,01
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки, %	24 (15 – 31)	23 (17 – 29)	23 (17 – 27)	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,5 (1,2 – 2,0)	1,43 (1,1 – 1,9)	1,39 (1,0 – 1,45)	P _w <0,05
IgM, г/л	1,14 (0,5 – 1,8)	1,63 (0,9- 2,9) ^{***}	1,62 (1,0 – 2,2) ^{***}	NS
IgG, г/л	11,6 (7 – 16)	12,3 (7 – 17)	11,20 (8,5 – 15)	NS
IgA, г/л	1,76 (0,7 – 2,6)	3,1 (1,1 – 5,4) ^{***}	5,12 (1,4 – 7,1) ^{***}	P _w <0,001
IgE общий, МЕ/л	36,2 (17 – 52)	70,8 (22–152) ^{***}	70,7 (34 – 152) ^{***}	NS
ЦИК, у. ед.	8,6 (4 – 16)	13,29 (8 – 32) ^{***}	12,48±8,80 ^{***}	NS
Фагоцитарный индекс, %	64,2 (40 – 90)	52,0 (32 – 58) ^{***}	52,55 (33 – 61) ^{***}	NS
IL-1β, пг/мл	0,4 (0,1 – 25,2)	202 (34–400) ^{***}	135 (40 – 220) ^{***}	P _w <0,001
IL-4, пг/мл	1,8 (0,5 - 4,2)	9,83 (5 – 13) ^{***}	10,5 (5,9–16,9) ^{***}	NS
IL-8, пг/мл	17 (12,1 - 25)	46,8 (23 – 73) ^{***}	27,5 (18 – 56) ^{***}	P _w <0,001
IFN-γ, пг/мл	6,2 (1,5 – 9,5)	112 (61–167) ^{***}	105 (38 – 133) ^{***}	P _w <0,01
IFN-γ/ IL-4	3,5 (2,9 – 4,1)	11,3 (9 – 15) ^{***}	10,2 (7,5 – 13) ^{***}	NS

Примечания: п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные, p – степень статистической значимости изменений значений показателей больных в динамике в ходе лечения по парному критерию Стьюдента для показателей с правильным распределением; p_w – степень статистической значимости изменений значений показателей больных в динамике в ходе лечения по непараметрическому критерию Вилкоксона для показателей с неправильным распределением; звездочками обозначены степени статистической значимости различий показателей больных относительно значений здоровых по t-критерию Стьюдента (или по непараметрическому критерию Манна-Уитни для показателей с неправильным распределением): * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Анализ показателей функции внешнего дыхания позволил установить, что все скоростные показатели у больных были ниже, чем у здоровых, и перед лечением, и в конце госпитализации (табл. 3.2.2.2). Причем данные показатели не претерпевали существенных изменений в результате лечения.

Таблица 3.2.2.2 – Динамика скоростных показателей функции внешнего дыхания у пациентов с обострением ХОБЛ в процессе лечения

Показатель	Здоровые n=40	Больные ХОБЛ n=116		p
		До лечения	14-й день лечения	
	M±SD	M±SD	M±SD	
ОФВ ₁	99,6±10,5	58,4±8,9***	60,35±12,51***	NS
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	97,5±10,8	65,2±9,34***	64,66±11,36***	NS
МОС25	102,1±11,1	48,24±17,96***	49,14±13,28***	NS
МОС50	99,5±10,7	29,75±18,28***	31,43±9,25***	NS
МОС75	94,2±12,3	26,10±17,74***	28,88±15,23***	NS

Примечания: спирометрические показатели определены после ингаляции пациентам бронхолитика и представлены в % от должных величин; МОС - максимальная объемная скорость воздуха; p – степень статистической значимости изменений значений показателей больных в динамике в ходе лечения по парному критерию Стьюдента; звездочками обозначены степени статистической значимости различий показателей больных относительно значений здоровых по t-критерию Стьюдента: *** - p<0,001.

Сравнение показателей местного иммунитета до лечения и на 14-й день пребывания в стационаре показало, что в процессе лечения не происходило нивелирования иммунологических сдвигов, характерных для обострения ХОБЛ (табл. 3.2.2.3). Напротив, усугублялось увеличение числа нейтрофилов и уменьшение макрофагов. Исходно повышенные уровни IgM и sIgA несколько снижались, но усиливалась продукция IgG. Уровни цитокинов, за исключением IL-4, снижались в процессе лечения относительно исходных значений, однако при этом продолжали значительно превышать соответствующие уровни здоровых лиц.

На основе полученных данных можно сделать вывод, что существующие стандартные методы терапии прерывают вызванное обострением ХОБЛ нейтрофильное воспаление, но не способны восстановить иммунологические изменения и улучшить функциональное состояние легких.

Таблица 3.2.2.3 – Показатели цитологического и иммунологического исследования БАЖ у больных ХОБЛ

Показатель	Здоровые	Больные ХОБЛ n=116		p
		до лечения	14-й день лечения	
	M±SD	M±SD	M±SD	
Нейтрофилы, %	4,1±0,49 ^[17]	60,35±21,31 ^{***}	80,02±13,47 ^{***}	0,001
ФИН, %	34,05±3,1 ^[17]	21,52±12,6 ^{***}	25,38±17,02 ^{***}	NS
НСТН, %	-	6,21±3,62	5,97±3,13	NS
Макрофаги, %	64,60±2,04 ^[17]	12,95±9,36 ^{***}	9,82±7,13 ^{***}	0,01
Эозинофилы, %	0,2(0 – 1,3) ^[97]	1,75(0 – 8) ^{***}	1,0(0-7,2) ^{***}	NS
ФИМ, %	55,5±3,3 ^[17]	31,23±17,54 ^{***}	37,09±25,28	0,05
НСТМ, %	50,6±16,2 ^[17]	19,12±10,20 ^{***}	27,68±10,41 ^{***}	0,001
Лимфоциты, %	27,6±1,8 ^[90]	3,1±0,8 ^{***}	4,75±5,59 ^{***}	0,01
sIgA, нг/мл	7200±1000 ^[38]	63159±22287 ^{***}	39671±12872 ^{***}	<0,001
IgG, г/л	0,45±0,04 ^[17]	6,47±1,38 ^{***}	12,33±20,31	0,001
IgA, г/л	0,2±0,02 ^[17]	2,24±0,73 ^{***}	2,35±3,31 ^{***}	NS
IgM, г/л	0 ^[17]	15,16±4,01 ^{***}	10,7±816,33 ^{***}	0,001
IgE, МЕ/мл	-	15,5±12,3	2,55±2,64 ^{***}	0,001
IL-1β, г/л	28,31±7,99 ^[16]	570,3±254,3 ^{***}	421,5±198,7 ^{***}	0,001
IL-4, пг/мл	5,81±1,33 ^[16]	48,7±14,4 ^{***}	59,91±56,88 ^{***}	NS
IL-8, пг/мл	132,0±17,76 ^[16]	3806±2002 ^{***}	2926±2522 ^{***}	0,01
IFN-γ, г/л	2,30±0,10 ^[16]	501±172 ^{***}	279±104 ^{***}	0,001
IFN-γ/IL-4	-	10,5±4,6	4,6±2,4	0,001

Примечания: p – степень статистической значимости изменений значений показателей больных в динамике в ходе лечения по парному критерию Стьюдента; звездочками обозначены степени статистической значимости различий показателей больных относительно значений здоровых по t-критерию Стьюдента: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; показатели содержания эозинофилов представлены в виде медианы и межквартильного размаха ввиду неправильности распределения значений.

3.2.3. Роль иммунологических факторов в неблагоприятном исходе хронической обструктивной болезни легких

Ретроспективное изучение показателей общего анализа мокроты не выявило различий в значениях показателей у умерших и выживших больных в период госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в 2005-2006 гг. (табл. 3.2.3.1). Однако обнаруживались определенные различия в показателях БАЖ. У выживших пациентов цитограмма БАЖ отличалась более высоким содержанием макрофагов и увеличенным числом НСТ-положительных клеток этой популяции при уменьшенном содержании нейтрофилов. При этом у умерших пациентов были выше уровни sIgA, IgA и IgM, а уровень IgG, напротив, ниже. Что касается содержания в БАЖ цитокинов, то уровни всех исследованных цитокинов у умерших превышали соответствующие показатели у выживших пациентов. Соотношение уровней основных цитокинов – IFN-γ и IL-4, характеризующих активность Th1- и Th2-клеток соответственно, было выше в группе умерших больных.

Таблица 3.2.3.1 – Показатели лабораторного анализа мокроты и БАЖ у умерших и выживших больных ХОБЛ

Показатель	Здоровые n=40	ХОБЛ		p
		Умершие больные n=72	Выжившие больные n=44	
	M±SD	M±SD	M±SD	
Мокрота				
Лейкоциты, 10 ⁶ /мл	0,5±0,2	47,70±38,41 ^{***}	41,62±32,04 ^{***}	>0,05
Альвеолярные макрофаги, 10 ⁶ /мл	0,8±0,3	7,33±4,09 ^{***}	6,7±14,71 ^{***}	>0,05
БАЖ				
Нейтрофилы,%	4,1±0,49 ^[17]	66,68±31,94 ^{***}	46,82±18,50 ^{***}	<0,01
ФИН, %	34,05±3,1 ^[17]	21,56±13,8 ^{***}	20,43±11,85 ^{***}	>0,05
НСТН, %	-	5,63±3,45	6,98±4,65	>0,05
Альвеолярные макрофаги, %	64,60±2,04 ^[17]	9,928±8,46 ^{***}	19,28±16,21 ^{***}	<0,01
Мастоциты, %	0,06±0,16 ^[166]	0,25±0,60 ^{***}	0,22±0,61 ^{***}	>0,05
ФИМ, %	55,5±3,3 ^[17]	30,44±17,37 ^{***}	33,16±17,99 ^{***}	>0,05
НСТМ, %	50,6±16,2 ^[17]	16,79±9,03 ^{***}	25,23±14,9 ^{***}	<0,05
sIgA, нг/мл	7200±1000 ^[38]	63159±22287 ^{***}	39671±12872 ^{***}	<0,001

Окончание табл. 3.2.3.1

Показатель	Здоровые n=40	ХОБЛ		p
		Умершие больные n=72	Выжившие больные n=44	
	M±SD	M±SD	M±SD	
IgG, г/л	0,45±0,04 ^[17]	4,33±1,11 ^{***}	9,70±2,00 ^{***}	<0,001
IgA, г/л	0,2±0,02 ^[17]	2,98±0,71 ^{***}	1,44±0,75 ^{***}	<0,001
IgM, г/л	0 ^[17]	17,86±4,78 ^{***}	9,46±2,89 ^{***}	<0,001
IL-1β, г/л	28,31±7,99 ^[16]	614,0±228,4	404,6±114,9	<0,001
IL-4, пг/мл	5,9±1,0 ^[16]	56,2±18,2 ^{***}	35,6±8,1 ^{***}	<0,001
IL-8, пг/мл	159±23 ^[16]	4230±2406 ^{***}	2703±1156 ^{***}	<0,001
IFN-γ, г/л	2,30±0,10 ^[16]	633±202 ^{***}	171±60 ^{***}	<0,001
IFN-γ/IL-4	-	11,32±2,31	4,82±1,12	<0,001

Примечания: ФИМ – фагоцитарный индекс макрофагов; НСТМ – показатель НСТ-теста макрофагов; p – уровень статистической значимости различия между значениями показателей групп пациентов; звездочками отмечено отличие относительно группы здоровых (*** - p<0,001).

Выявлен ряд различий в показателях гемограмм между обследованными группами больных (табл. 3.2.3.2). Так, у умерших больных показатели содержания нейтрофилов, СОЭ превышали соответствующие показатели у выживших, в то время как число лимфоцитов и моноцитов было ниже.

Таблица 3.2.3.2 – Статистически значимые различия в показателях гемограммы в группах умерших и выживших больных ХОБЛ

Показатель	Здоровые n=40	ХОБЛ		p
		Умершие больные n=72	Выжившие больные n=44	
	M±SD	M±SD	M±SD	
Лейкоциты, абс.	5,38±0,96	7,75±2,69 ^{***}	6,58±2,15 ^{**}	0,019
Нейтрофилы п/я, %	4,7±2,4	7,37±5,14 ^{***}	4,67±4,33	0,005
Нейтрофилы с/я, %	52,5±5,6	51,43±13,18	45,71±12,01 ^{**}	0,019
Нейтрофилы с/я, абс.	2,84±0,66	3,68±2,03 ^{**}	2,88±1,15	0,014
Лимфоциты, абс.	1,65±0,28	1,98±0,47 ^{***}	2,31±0,98 ^{***}	0,022
Моноциты, %	4,52±1,90	6,38±2,79 ^{***}	8,41±3,80 ^{***}	0,002
Моноциты, абс.	0,22±0,08	0,41±0,19 ^{***}	0,53±0,27 ^{***}	0,007
СОЭ, мм/ч	6,5±3,1	23,68±21,60 ^{***}	13,65±10,55 ^{***}	0,003

Примечания: п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные, абс. – абсолютное значение ($\times 10^9/\text{л}$); p – уровень статистической значимости различий между значениями показателей групп пациентов; ** - p<0,01, *** - p<0,001 – отличия относительно группы здоровых.

В связи с установленными различиями в значениях соотношении IFN- γ /IL-4 между выжившими и умершими пациентами особый интерес заслуживает анализ популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов (табл. 3.2.3.3), выявивший у умерших превышение числа клеток с хелперным фенотипом относительно показателя группы выживших пациентов.

Таблица 3.2.3.3 – Основные показатели адаптивного иммунитета и цитокинового профиля у умерших и выживших больных ХОБЛ

Показатель	Здоровые n=40	ХОБЛ		P _{m-w}
		Умершие больные n=72	Выжившие больные n=44	
	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	Me(P ₂₅ – P ₇₅)	
Кровь				
CD3 ⁺ , %	62 (56 – 72)	60 (50 – 68)	52 (40 – 53)***	0,001
CD20 ⁺ , %	14 (7 – 24)	16 (10 – 22)	17 (8 – 26)	0,648
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	37 (30 – 44)	37 (27 – 47)	29 (21 – 37)***	0,001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	24 (15 – 31)	23 (19 – 27)	25 (18 – 32)	0,138
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,5 (1,2 – 2,0)	1,6 (0,9 – 2,3)	1,26 (0,8 – 1,5)***	0,001
IgM, г/л	1,1 (0,5 – 1,8)	1,78(0,8 – 2,7)***	1,39 (1,0 – 1,86)***	0,009
IgG, г/л	11,6 (7 – 16)	12,4 (7,3 – 17,6)	12,3(8,1 – 16,6)	0,923
IgA, г/л	1,7 (0,7 – 2,6)	3,4 (1,2– 5,6)***	2,6 (1,1 – 3,9)**	0,006
ЦИК, у. ед.	8,6 (4 – 16)	14,1 (4 – 24)***	10,4(3 – 16)	0,040
IL-1β, пг/мл	0,4 (0,1-25,2)	204 (6 – 490)***	196 (8 – 450)***	0,915
IL-4, пг/мл	1,8 (0,5 - 4,2)	11,7 (7 – 16,5)***	7,8 (6,1 – 9,6)***	0,001
IL-8, пг/мл	17 (12,1 - 45)	49 (25 – 64)***	43 (24– 57)***	0,062
IFN-γ, пг/мл	6,2 (1,5 – 9,5)	125 (53 – 190)***	86,4(73 – 99)***	0,018
IFN-γ/ IL-4	3,5 (2,9 – 4,1)	11,3(6,1–16,6)***	11,1 (8 – 14,2)***	NS
Супернатанты культуральных МНК				
IL-4 спонт.	14,6 (10 – 21)	26,6 (22 – 31)***	19,5(16,2 – 25,6)**	0,001
IL-4 стимул.	15,2 (12 – 18)	29,5 (25 – 34)***	21,5 (17 – 26)***	0,001
IFN-γ спонт.	17,9 (12 – 25)	46 (36 – 55,6)***	20,6 (17 – 34)*	0,001
IFN-γ стимул.	73,9(43-95)°°°	213(170–253)***°°°	220 (168 – 272)***°°°	NS
IFN-γ/IL-4 спонт.	1,2 (0,7– 1,4)	1,8 (1,3 – 2,3)**	1,11 (0,8 – 1,4)	0,001
IFN-γ/IL-4 стимул.	4,6(3,3-5,6)°°°	7,3(6,1 – 8,7)***°°°	10,5 (8,7 – 11,2)***	0,001

Примечание: p_{m-w} – степень статистической значимости различий между значениями показателей групп пациентов; звездочками отмечены статистически значимые различия показателей в группах больных относительно здоровых по критерию манна-Уитни (* - p_{m-w}<0,05; ** - p_{m-w}<0,01; *** - p_{m-w}<0,001); кружочками отмечены статистически значимые различия стимулированных уровней цитокинов и их соотношений относительно соответствующих спонтанных уровней по критерию Вилкоксона (°°° - p_w<0,001); спонт. – концентрация цитокина в супернатанте интактных культур МНК; стимул. – концентрация цитокина в супернатанте ФГА-стимулированных культур МНК.

Кроме того, у умерших обнаруживались повышенные уровни сывороточных IgM, IgA и ЦИК. Сравнение показателей цитокинового профиля показало, что у умерших пациентов были более высокие уровни циркулирующих в крови цитокинов - IFN- γ и IL-4 по сравнению с таковыми у выживших больных. Уровни других цитокинов не различались в группах.

Результаты изучения содержания цитокинов в супернатанте культивированных в течение 24 часов МНК демонстрировали превышение спонтанных уровней IL-4 и IFN- γ , а также митоген-стимулированного уровня IL-4 в группе умерших больных относительно показателей выживших. Примечательно, что продукция IL-4 не повышалась в ответ на стимуляцию митогеном ФГА ни у здоровых, ни в группах больных, в то время как стимулированные уровни другого цитокина – IFN- γ – превышали спонтанные уровни в 4,2 раза у здоровых, в 4,6 раза в группе умерших и в 10 раз в группе выживших больных. При этом отношение IFN- γ /IL-4 в условиях спонтанной продукции цитокинов в культурах МНК было повышено у умерших больных относительно показателя здоровых, а у выживших не отличалось от аналогичного показателя группы здоровых лиц. В то же время значение IFN- γ /IL-4 в стимулированных культурах у умерших было меньше, по сравнению с показателем в группе выживших пациентов.

В результате корреляционного анализа выявлена связь основных спирометрических показателей с иммунологическими параметрами (табл. 3.2.3.4). Обнаруживались обратные связи между рядом показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС75), с одной стороны, и с содержанием в крови, Т-клеток (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), нейтрофилов, концентрации ЦИК и IgE, уровня IL-4 – с другой. Кроме того, выявлялась тесная отрицательная связь ОФВ₁ со значением IFN- γ /IL-4_(БАЗ) и менее тесная - со значением IFN- γ _(БАЗ).

Таблица 3.2.3.4 – Статистически значимые корреляционные связи между функциональными и иммунологическими показателями у больных ХОБЛ

Показатель спирограммы	Иммунологический показатель	r	p<
До лечения			
ОФВ ₁	Лимфоциты, %	0,62	0,001
	Нейтрофилы с/я, %	-0,52	0,001
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ - клетки, %	-0,63	0,001
	IFN- γ (БАЖ)	-0,52	0,001
	IFN- γ /IL-4 (БАЖ)	-0,71	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Лимфоциты, %	0,62	0,001
	Нейтрофилы п/я, абс	-0,44	0,001
	Нейтрофилы с/я, %	-0,52	0,001
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ - клетки, %	-0,21	0,05
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	-0,32	0,01
	IL-4	-0,35	0,05
МОС75	ЦИК	-0,32	0,01
	IL-4	-0,45	0,01
На 14-й день стационарного лечения			
ОФВ ₁	Лимфоциты, %	0,45	0,01
	CD3 ⁺ - клетки, %	-0,40	0,01
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ - клетки, %	-0,48	0,01
	IgE общий	-0,86	0,001
	IL-4	-0,8	0,001
МОС75	Лимфоциты, %	0,63	0,001
	CD3 ⁺ - клетки, %	-0,69	0,001
	IL-4	-0,80	0,05

Примечания: здесь и в табл. 3.2.3.5 п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные, абс. – абсолютное значение в 1 л ($\times 10^9$ /л); БАЖ – бронхоальвеолярная жидкость.

С показателем смертельного исхода коррелировали положительно в средне выраженной степени относительные числа сегментоядерных нейтрофилов и CD3⁺CD4⁺ - клеток, уровень IFN γ (БАЖ), значения отношения IFN γ /IL-4 (БАЖ) (табл. 3.2.3.5).

Таблица 3.2.3.5 – Статистически значимые корреляционные связи клинко-функциональных и лабораторных показателей с показателем смертельного исхода

	Показатель	r _s	p _r <
Смертельный исход	Нейтрофилы с/я, %	0,65	0,001
	Нейтрофилы с/я, абс.	0,29	0,001
	IFN- γ (БАЖ)	0,51	0,001
	IFN- γ /IL-4 (БАЖ)	0,72	0,001
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ - клетки, %	0,61	0,001
	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	0,20	0,031

Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что неблагоприятный исход ХОБЛ связан с увеличением числа нейтрофильных клеток в БАЖ, крови, преобладанием активации Th1-клеточно-опосредованного компонента адаптивного иммунитета на местном уровне и активацией как клеточного, так и гуморального механизмов адаптивного иммунитета на системном уровне. Усиление активности врожденного иммунитета при обострении ХОБЛ, проявляющееся увеличением числа макрофагов и их метаболической активности, ассоциировано с долговременной выживаемостью больных (15 и более лет).

3.2.4. Связь показателей системы гемостаза с отдаленными исходами хронической обструктивной болезни легких

В результате изучения показателей гемостазиограмм, определенных при поступлении больных в стационар, установлено, что у выживших нет значительных отличий от показателей здоровых лиц. Лишь среднее значение НО в «Парус»-тесте было несколько больше, чем у здоровых. Данное изменение в гемостазиограмме, не подтвержденное другими показателями, не имеет клинического значения. Другая ситуация в показателях гемостазиограмм у умерших больных: они значительно отличались от показателей здоровых лиц и выживших больных (табл. 3.2.4.1).

Таблица 3.2.4.1– Показатели системы гемостаза у умерших и выживших больных ХОБЛ

Показатель		Здоровые n=40	Группа умерших больных n=72	Группа выживших больных n=44	Р
			M±SD	M±SD	
Фибриноген, г/л	До лечения	3,3±1,7	4,90±0,82 ^{***}	3,18±0,79	0,001
	14-й день		3,89±1,51 ^{^^}	3,31±0,84	0,010
ФАК, мин	До лечения	215±66	237,3±51,7 [*]	204,0±65,8	0,010
	14-й день		243,3±58,0 [*]	208,6±49,2	0,001
ПТВ, с.	До лечения	14,92±2,3	16,53±2,03 ^{***}	15,70±1,6	0,05
	14-й день		25,21±4,71 ^{***^^}	17,05±4,31 ^{**}	0,001
АЧТВ, с.	До лечения	34,7±8,81	37,25±7,09	36,27±9,81	NS
	14-й день		38,38±11,7	38,86±11,79	NS

Окончание табл. 3.2.4.1

Показатель		Здоровые n=40	Группа умерших больных n=72	Группа выживших больных n=44	Р
			M±SD	M±SD	
«Парус»-тест, НО	До лечения	0,81±0,24	1,02±0,25 ^{***}	0,91±0,17 [*]	0,010
	14-й день		0,93±0,26 ^{**}	0,87±0,20	NS
ТВ, с.	До лечения	17,3±3,94	17,75±3,15	17,08±4,19	NS
	14-й день		18,10±3,57	17,40±4,28	NS

Примечания: ФАК – фибринолитическая активность крови, ПТВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, НО – нормализованное соотношение; р – степень статистической значимости различий показателей между группами больных ХОБЛ по критерию Стьюдента; звездочками обозначены степени статистической значимости различий показателей больных относительно значений здоровых по t-критерию Стьюдента (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$); треугольниками отмечена степень статистической значимости изменений значений показателей больных в динамике в ходе лечения по парному критерию Стьюдента (^{^^} - $p<0,001$).

Так, у умерших больных был выше уровень фибриногена не только по сравнению с выжившими пациентами, но и здоровыми лицами. В этой же группе больных наблюдалось увеличение продолжительности ФАК относительно показателя выживших, удлинение ПТВ, которое превышало значения и здоровых лиц, и выживших больных. Под влиянием стационарного курса лечения, уровень фибриногена значительно снижался и переставал отличаться от показателя здоровых лиц. ФАК и НО «Парус»-теста оставались и в конце стационарного лечения на значениях, значительно превышающих показатели здоровых, а исходно повышенное среднее значение ПТВ увеличивалось к концу лечения и продолжало оставаться выше значения здоровых.

В ходе корреляционного анализа выявлена связь показателей гемостазиограммы с функциональными показателями легких. Больше всего выявлено корреляционных связей с функциональными показателями легких у значения ФАК (табл. 3.2.4.2). Так ФАК имел отрицательные связи с ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ и МОС75. Уровень фибриногена так же отрицательно коррелировал ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Значения ТВ коррелировали

положительно с ЖЕЛ, а ПТВ – отрицательно с ОФВ₁/ФЖЕЛ. НО, вычисленное для результата «Парус»-теста, имело отрицательные связи с МОС25 и МОС50.

Таблица 3.2.4.2 – Статистически значимые корреляционные связи показателей гемостазиограммы с функциональными показателями легких

Спирометрический показатель	Показатель гемостазиограммы	r _s	p _r
ЖЕЛ	ТВ	0,32	0,004
ОФВ ₁	Фибриноген	-0,37	0,001
	ФАК	-0,36	0,002
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ПТВ	- 0,21	0,03
	Фибриноген	-0,37	0,01
	ФАК	-0,41	0,001
МОС25	«Парус»-тест, НО	-0,30	0,022
МОС50	«Парус»-тест, НО	-0,33	0,027
МОС75	ФАК	-0,40	0,001

Примечания: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС – максимальная объемная скорость, ТВ – тромбиновое время, ФАК – фибринолитическая активность крови, ПТВ – протромбиновое время, НО – нормализованное соотношение.

Значения фибриногена, ФАК, ПТВ и НО «Парус»-теста были связаны прямо с показателем смертельного исхода (табл. 3.2.4.3).

Таблица 3.2.4.3 – Статистически значимые корреляционные связи показателей гемостазиограммы с показателем смертельного исхода

Смертельный исход	Показатель	r _s	p _r
	ПТВ	0,33	0,001
	Фибриноген	0,36	0,001
	ФАК	0,59	0,001
	«Парус»-тест, НО	0,31	0,021

Примечания: ПТВ – протромбиновое время, ФАК – фибринолитическая активность крови, НО – нормализованное соотношение.

В связи с известными литературными сведениями о связи склонности к тромбообразованию с системным воспалением (Levi M. et al., 2004) особый интерес представляют результаты изучения взаимосвязей между иммунологическими показателями и параметрами гемостазиограммы (табл. 3.2.4.4), из которых следует наличие у больных ХОБЛ прямых связей между измененными у умерших больных коагулологическими показателями (повышенные значения ФАК, фибриногена, ПТВ, «Парус»-теста) и теми или иными маркерами воспаления (лейкоциты крови, сегментоядерные нейтрофилы

крови, циркулирующие в крови провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-8, бронхоальвеолярные уровни IgM, IgA, sIgA, IFN γ /IL-4, показатели метаболической активности бронхоальвеолярных фагоцитов – НСТМ, НСТН).

Таблица 3.2.4.4 – Статистически значимые корреляционные связи показателей гемостазиограммы с иммунологическими показателями

Иммунологический показатель	Показатель гемостазиограммы	r _s	p _r
Кровь:			
Лейкоциты	ПТВ	0,29	0,003
	ФАК	0,24	0,012
	«Парус»-тест, НО	0,77	0,001
	ТВ	-0,31	0,004
Нейтрофилы п/я, %	ФАК	0,28	0,004
Нейтрофилы с/я, %	ПТВ	0,34	0,001
	Фибриноген	0,80	0,001
	«Парус»-тест, НО	0,27	0,017
IL-4	ФАК	-0,49	0,001
IFN γ	ТВ	-0,31	0,041
IL-8	«Парус»-тест, НО	0,62	0,000
IL-1 β	«Парус»-тест, НО	0,57	0,000
Мокрота:			
Макрофаги	ПТВ	0,41	0,019
	«Парус»-тест, НО	-0,57	0,003
БАЖ:			
Нейтрофилы	«Парус»-тест, НО	0,31	0,022
	ТВ	-0,30	0,029
НСТМ	Фибриноген	0,42	0,017
	АЧТВ	-0,70	0,000
НСТН	ПТВ	0,36	0,006
sIgA	«Парус»-тест, НО	0,25	0,040
IgG	«Парус»-тест, НО	-0,64	0,000
sIgA	АЧТВ	-0,36	0,001
IgA	ПТВ	0,38	0,000
	Фибриноген	0,31	0,005
IgM	ПТВ	0,38	0,001
	Фибриноген	0,34	0,002
IFN γ /IL-4	«Парус»-тест, НО	0,33	0,030

Примечания: п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные, НСТМ – НСТ-положительные макрофаги, НСТН – НСТ-положительные нейтрофилы, ПТВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время, ФАК – фибринолитическая активность крови, НО – нормализованное соотношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Таким образом, из представленных данных следует, что изменения в системе свертывания крови у больных ХОБЛ связаны с иммунологическими, спирометрическими показателями и способны влиять на отдаленный исход заболевания. В группе умерших обнаружены значительные изменения в системе свертывания крови, большинство из которых не возвращалось к норме к концу стационарного лечения.

3.3. Обсуждение результатов изучения клинико-патогенетической роли иммунологических факторов и изменений в гемостазе при хронической обструктивной болезни легких

Проведено двухэтапное обследование больных ХОБЛ. На 1 этапе осуществляли отбор пациентов с первым эпизодом обострения ХОБЛ после установления диагноза, госпитализированных в пульмонологическое отделение в 2005-2006 гг. Больным проводили клинико-функциональные, иммунологические, коагулологические исследования. В составе исследуемой когорты преобладали больные со среднетяжелой ХОБЛ.

Системное воспаление и иммунологические изменения на системном уровне у пациентов с обострением ХОБЛ

Анализ показателей общего анализа крови позволил выявить, что обострение ХОБЛ ассоциировано с активацией воспалительного процесса (повышение СОЭ, лейкоцитоз за счет нейтрофилеза, моноцитоза), обусловленного инфекцией, в котором нельзя исключить и роль аллергического компонента (увеличение эозинофилов).

Обнаруживались значительные изменения иммунологических показателей в крови, характер которых укладывался в картину активации врожденного иммунитета (с участием моноцитов и нейтрофилов) в сочетании с индукцией активности адаптивного иммунитета (см. табл 3.2.1.1). Обнаруженное повышение в сыворотке крови уровней IgM, IgA, IgE и ЦИК свидетельствует об активации гуморального звена адаптивного иммунитета,

что может быть связано с аутоиммунными процессами, происходящими в легких при ХОБЛ. Согласно литературным данным, при ХОБЛ наблюдается продукция аутоантител к эластину, к антигенам эпителия дыхательных путей, что может быть инициировано длительным табакокурением (Cheng G. et al., 2016; Daffa N.I. et al., 2015). Повышенный уровень ЦИК указывает на участие в патологических процессах иммунокомплексного механизма повреждения тканей органов дыхания при ХОБЛ. Кроме того, нельзя исключать вклад в иммунопатологический воспалительный процесс при ХОБЛ и реактинового, IgE-опосредованного механизма повреждения тканей, что подтверждается увеличением числа эозинофилов и уровня IgE в крови. Другие авторы описали эозинофильный фенотип ХОБЛ, отличающийся тяжелым течением заболевания (Hastie A.T. et al., 2017; Winter N.A., 2021).

Активация воспалительного процесса при обострении ХОБЛ ассоциирована со стимуляцией клеток врожденного иммунитета, об этом свидетельствует увеличение в крови абсолютного числа нейтрофилов, в том числе фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины. Действительно, у больных ХОБЛ оказались повышенными уровни циркулирующих в крови раннего провоспалительного цитокина – IL-1 β и хемоаттрактанта с провоспалительным эффектом – IL-8. Были повышены относительно группы здоровых лиц уровни IL-4 (цитокин, продуцируемый Т-хелперными клетками 2-го типа – Th2) и IFN- γ (основной цитокин Т-хелперных клеток 1-го типа – Th1- клеток), что наводит на мысль об активации при ХОБЛ как Th2/гуморального, так и Th1/клеточного звеньев адаптивного иммунитета. Однако, обнаруженное в результате исследования увеличение соотношения IFN- γ / IL-4 позволяет думать о преобладании активности клеточного компонента адаптивного иммунитета. С целью определения преобладающего типа продукции цитокинов было проведено определение содержания IFN- γ и IL-4 в супернатанте 24-часовых культур лимфоцитов. Результаты этого исследования демонстрировали повышенные уровни IFN- γ и IL-4 при ХОБЛ. При этом среднее значение соотношения IFN-

$\gamma/\text{IL-4}$ также оказалось выше, чем у здоровых, что подтвердило предположение о преобладании в адаптивном иммунном ответе больных активности Th1-клеточного звена. Уменьшенное содержание в крови общего числа Т-лимфоцитов (CD3^+) и Т-хелперных клеток ($\text{CD3}^+\text{CD4}^+$) можно объяснить тем, что данные клетки покидают кровяное русло и оказываются в очаге воспалительного процесса – в дистальных бронхах и легких. Этому находим подтверждение в данных других авторов, обнаруживших скопления лимфоидных клеток в дыхательных путях и ткани легких у больных ХОБЛ, сопутствующие аутоиммунным процессам клеточного типа (Forsslund H. et al., 2016; Tam A. et al., 2020).

Таким образом, характер изменений иммунологических показателей на системном уровне у больных ХОБЛ укладывается в картину активации врожденного иммунитета (с участием моноцитов и нейтрофилов) в сочетании с индукцией активности адаптивного иммунитета с преобладанием функции его клеточной составляющей, а также участие в воспалительном процессе IgE-опосредованного аллергического компонента. В целом такой же характер иммунного реагирования на обострение ХОБЛ нами был установлен на местном уровне.

Иммунологические изменения на местном уровне у пациентов с обострением ХОБЛ

Результаты цитологического и иммунологического исследования демонстрировали преобладание в БАЗ больных нейтрофильных клеток, повышение уровней иммуноглобулинов и цитокинов, увеличение значения $\text{IFN-}\gamma/\text{IL-4}$ (см. табл. 3.2.1.1). Исключением являлся характер изменения числа клеток моноцитарно-макрофагального ряда, которое было уменьшено в БАЗ, по сравнению с показателем здоровых, в то время как в крови оно было увеличено.

По всей видимости, иммунные реакции, характерные для обострения ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне. Это касается продукции раннего провоспалительного цитокина $\text{IL-1}\beta$, хемоаттрактанта IL-8 ,

патогенетически значимого IFN- γ , уровни которых в БАЖ превышают их сывороточные уровни в 2,82 раза, в 81 раз и в 4,5 раза соответственно. Значительное повышение уровня IgM в БАЖ обусловлено скорее всего местным усилением продукции данного класса иммуноглобулинов на бронхоальвеолярном уровне, среднее значение содержания IgM в БАЖ превышало в 9,3 раза аналогичный показатель в сыворотке крови. Обращает внимание наличие достаточно большого количества корреляционных связей между показателями БАЖ, в том числе прямые связи между уровнями цитокинов, между уровнями иммуноглобулинов (см. табл. 3.2.1.3). Меньшее число связей обнаружено между показателями БАЖ и сыворотки крови и всего лишь четыре корреляции – между иммунологическими показателями, определенными в сыворотке крови. Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи большинства показателей БАЖ между собой, в отличие от сывороточных показателей.

Таким образом, иммунные реакции, характерные для обострения ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне и впоследствии приобретают системный характер. Наиболее важным звеном иммунопатогенеза заболевания является активация Th1-опосредованного хронического воспаления, маркеры которого прослеживаются на местном и системном уровнях. Выявленные иммунологические сдвиги, по всей видимости, связаны с инфекцией, вызывающей обострение ХОБЛ. В период обострения ХОБЛ у двух третей пациентов обнаруживают в нижних дыхательных путях бактерии, вирусы или их сочетание: при этом аэробные бактерии выделяются у половины пациентов, респираторные вирусы выделяются у одной трети, а бактериально-вирусная ассоциация у одной четверти больных (Wilkinson T.M. et al., 2006). Обострению ХОБЛ обычно предшествует присоединение нового штамма бактерий *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Moraxella catarrhalis* (Sethi S. et al., 2011). Что касается вирусов, среди них наиболее часто ассоциируется с обострениями ХОБЛ риновирусная инфекция, тогда как коронавирус, вирус парагриппа, аденовирус, вирус гриппа обнаруживаются

реже (Mohan A. et al., 2010). Особенно неблагоприятны обострения, которые связаны с коинфекцией, вызванной ассоциацией вирусов и бактерий. В этих случаях наблюдается более высокая бактериальная нагрузка, увеличение содержания эозинофилов в мокроте, выраженные функциональные нарушения в легких и увеличивается длительность стационарного лечения и число госпитализаций (Wilkinson T.M. et al., 2006).

***Динамика функциональных и иммунологических показателей
в процессе стационарного лечения у пациентов с обострением ХОБЛ***

Сравнение иммунологических показателей больных ХОБЛ в динамике – до и после завершения лечения в стационаре показало, что в процессе лечения не подвергались обратному развитию иммунологические сдвиги, характерные для обострения ХОБЛ, более того, усугублялась количественная недостаточность клеточного компонента адаптивного иммунитета, гуморальное звено активировалось за счет повышения продукции IgA, связанного, как известно, с инфекцией респираторного тракта (см. табл. 3.2.2.1). Лишь уровни цитокинов, за исключением IL-4, снижались в процессе лечения относительно исходных значений, однако при этом продолжали значительно превышать соответствующие уровни здоровых лиц.

Сравнение показателей местного иммунитета до лечения и 14-й день пребывания в стационаре подтверждало отсутствие нивелирования иммунологических сдвигов в процессе стационарного лечения. Напротив, усугублялось увеличение числа нейтрофилов и уменьшение макрофагов. Исходно повышенные уровни IgM и sIgA несколько снижались, но усиливалась продукция IgG (см. табл. 3.2.2.3). Уровни цитокинов, за исключением IL-4, снижались в процессе лечения относительно исходных значений, однако при этом продолжали значительно превышать соответствующие уровни здоровых лиц.

Анализ показателей функции внешнего дыхания позволил установить, что все скоростные показатели у больных были ниже, чем у здоровых как перед

лечением, так и в конце госпитализации. В процессе лечения не происходило заметного улучшения функционального состояния легких (см. табл. 3.2.2.2).

Таким образом, результаты исследования системного и местного иммунитета свидетельствуют о том, что за период стационарного лечения не происходит обратное развитие иммунологических сдвигов, связанных с первым обострением ХОБЛ. Если бы вызванные обострением иммунологические сдвиги были обусловлены лишь присоединением инфекции, можно было бы рассчитывать на то, что входящие в стандартный комплекс лечения антимикробные препараты прервали бы воспалительный процесс и связанные с ним иммунологические события. Действительно, к концу госпитализации число палочкоядерных нейтрофилов возвращалось к нормальному значению, что свидетельствует о прекращении нейтрофильного воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. Однако сдвиги в гуморальном и клеточном звеньях адаптивного иммунитета не исчезали, что позволяет думать о продолжающем персистирующем воспалении и развитии аутоиммунных процессов с участием клеточного адаптивного иммунитета у больных ХОБЛ (Forsslund H. et al., 2016; Tam A. et al., 2020). Развитие аутоиммунных процессов при ХОБЛ во многом связано с табакокурением, являющимся основной причиной развития данного заболевания (Sigari N. et al., 2015). Однако отказ от табакокурения у лиц с развившейся ХОБЛ не вызывает обратного развития заболевания (Whittaker Brown, S.-A., Braman S., 2020). Определенный вклад в поддержание персистирующего системного воспаления при ХОБЛ вносит IgE-опосредованный (атопический) компонент повреждения тканей легких, что подтверждается существенным превышением уровня IgE показателя взрослых на всем протяжении стационарного лечения больных. Атопия может рассматриваться как триггерный фактор ХОБЛ. Известно, что табакокурение на фоне атопии повышает риск развития ХОБЛ. По данным Jamieson D.B. и соавторов (2013), наличие аллергической сенсibilизации обуславливает увеличение выраженности респираторных симптомов и учащение частоты обострений ХОБЛ.

Отсутствие улучшения функционального состояния легких, видимо, объясняется продолжающимся воспалительным процессом аутоиммунной природы в легких и респираторном тракте. Результаты корреляционного анализа подтвердили связь основных спирометрических показателей с иммунологическими параметрами (см. табл. 3.2.3.4). Обнаруживались отрицательные связи между показателями, характеризующим проходимость дыхательных путей – (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ), с одной стороны, и с содержанием в крови Т-клеток (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), уровней ЦИК, IgE, IL-4 и содержания нейтрофилов, а также IFN- γ _(БАЗ), IFN- γ /IL-4_(БАЗ) – с другой, на основании чего можно сделать вывод об ухудшении бронхиальной проходимости под влиянием реактинового, иммунокомплексного, Т-клеточного и нейтрофильного компонентов системной реакции у больных ХОБЛ. Стандартный комплекс терапии, включающий антимикробные препараты, способен купировать нейтрофильное воспаление, но мало действует на иммунопатологические процессы, связанные с механизмами адаптивного иммунитета.

Обострения являются основной причиной смертности, а риск смертности увеличивается с частотой обострений (Soler-Cataluña J.J. et al., 2005). Поэтому считается важным не допустить первого обострения после постановки диагноза ХОБЛ. Если же пациент перенес одно тяжелое обострение, то чрезвычайно важно не допустить следующих обострений (Shah T. et al., 2015).

Особенности врожденного и адаптивного иммунитета у умерших пациентов

На 2-м этапе проведенного нами исследования (в 2020 году) был проведен анализ 15-летней выживаемости пациентов. В результате установлено, что через 15 лет от первого после постановки диагноза ХОБЛ обострения, потребовавшего стационарное лечение, смертельный исход зарегистрирован у 72 пациентов (62%) из 116, при этом средний интервал жизни пациентов с момента установления диагноза ХОБЛ до смертельного исхода составил 12,5±1,8 года. По данным канадских исследователей, после первого тяжелого обострения ХОБЛ, потребовавшего госпитализацию

пациента, 50% больных умирают после выписки из стационара в течение 3-6 лет и 75% в течение 7,7 лет (Groenewegen K.H. et al., 2003). Более низкий показатель смертности, установленный в нашем исследовании, по-видимому, связан с тем, что в группу обследования отбирали больных лишь с легкой и среднетяжелой ХОБЛ. К тому же показания для госпитализации в нашей стране менее жесткие, чем в американских государствах, и зачастую госпитализируются в стационар пациенты не только с тяжелым, но и среднетяжелым обострением. Среди включенных в наше исследование больных лишь 46% имели тяжелое обострение ХОБЛ. В соответствии с нашими данными, в структуре причин летальных исходов ведущее место занимают сердечно-сосудистые (26,4%) и церебро-васкулярные (16,7%) заболевания (см. табл. 3.1.3), что в целом не противоречит имеющимся в литературе данным (Sin D.D, et al., 2006; Almagro P, et al., 2020).

С целью дальнейшего продолжения исследования когорты включенных в исследование больных была разделена на две группы. В первую группу были включены выжившие (44 чел.), а в другую – умершие (72 чел.) к 2020 году пациенты, и было проведено ретроспективное сравнение изучаемых показателей, определенных в момент обострения ХОБЛ в 2005-2006 гг., в данных группах пациентов.

Среди умерших пациентов оказалось больше число курящих. У них же были существенно меньше все изучаемые скоростные показатели легких – ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₅₀, МОС₇₅, за исключением МОС₂₅. Было меньше расстояние в 6-минутной шаговой пробе (см. табл. 3.1.2).

Результаты изучения продукции цитокинов в культурах МНК *in vitro* показали, что МНК (лимфоциты, моноциты) у пациентов с обострением ХОБЛ находились в активированном состоянии, о чем свидетельствовали повышенные относительно показателей здоровых спонтанные уровни IL-4 и IFN- γ (см. табл. 3.2.3.3). Данные показатели в группе умерших выше, следовательно, МНК активированы в большей степени, чем у выживших. Тот факт, что соотношение IFN- γ /IL-4 в условиях спонтанной продукции цитокинов выше у умерших, по сравнению с показателями здоровых и выживших

больных, свидетельствует о преимущественном синтезе у умерших $\text{IFN-}\gamma$, продуцируемого в основном активированными Th1 -клетками. В результате стимуляции митогеном ФГА соотношение $\text{IFN-}\gamma/\text{IL-4}$ повышается у умерших в 4 раза, в то время как у выживших в 9,3 раза. Эти данные позволяют думать о том, что МНК у умерших изначально находятся в состоянии выраженной активности, и стимуляция их митогеном не вызывает значительного прироста продукции $\text{IFN-}\gamma$, а у выживших больных МНК умеренно активированы и способны при обработке ФГА отвечать усиленным образованием данного цитокина. Основной вывод из результатов изучения продукции цитокинов в культурах МНК *in vitro* заключается в том, что иммунный ответ у умерших больных поляризован по клеточному типу, опосредованному Th1 -клетками. Это подтверждается особенностями цитокинового профиля БАЖ у умерших – существенным преобладанием содержания $\text{IFN-}\gamma$ (в 3,7 раза превышающего уровень в группе выживших больных), обуславливающим превышение у умерших среднего значения $\text{IFN-}\gamma/\text{IL-4}$ более чем вдвое соответствующего показателя у выживших (см. табл. 3.2.3.1). Активация Th1 -функции у больных ХОБЛ может быть связана с аутоиммунным поражением дыхательных путей и паренхимы легких, индуцированным поллютантами. Ранее было доказано, что в иммунопатогенезе ХОБЛ большую роль играет дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, накопление в легочной ткани CD4^+ - Т-хелперных клеток, в частности Th1 и Th17 субпопуляций (Forsslund, H. et al., 2016; Tam A. et al., 2020). Существенно повышенное соотношение $\text{CD3}^+\text{CD4}^+/\text{CD3}^+\text{CD8}^+$, обнаруженное у умерших больных (рис. 4), также может быть связано с активацией Th1 -клеток.

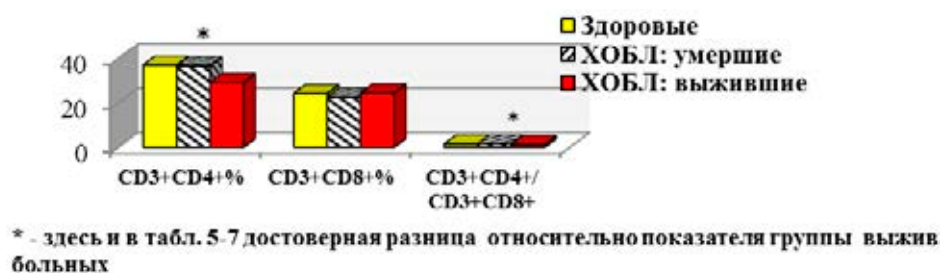


Рис. 4 - Содержание иммунорегуляторных клеток в крови у больных ХОБЛ

С прогрессированием заболевания первоначальное воспаление легких становится системным, вызывая глубокие изменения в функциях иммунных клеток и на организменном уровне с развитием сердечно-сосудистых осложнений, анорексии, саркопении (Tuder R.M. et al., 2012; Byun M.K. et al., 2017). Выявленные на местном уровне особенности продукции цитокинов, свидетельствующие о поляризации иммунного ответа у умерших по типу преобладания активности Th1-клеток, нивелируются на системном уровне. Так, анализ уровней циркулирующих в крови цитокинов показал, что у умерших умеренно повышены, относительно показателей группы выживших, уровни цитокинов IL-4, IFN- γ , а среднее значение соотношения IFN- γ / IL-4 не отличается от значения аналогичного показателя у выживших больных (рис. 5).

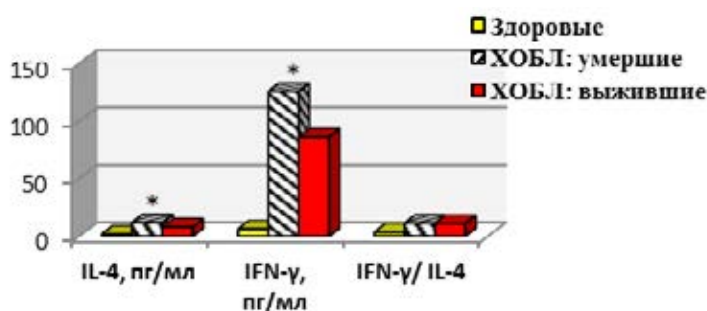


Рис. 5 - Уровни циркулирующих в крови цитокинов у больных ХОБЛ

К тому же у умерших были повышенными относительно значений у выживших спонтанные и стимулированные уровни IL-4 в супернатантах культур МНК, что позволяет думать об активации и гуморального компонента адаптивного иммунитета, связанного с функцией Th2-клеток. Действительно рядом автором были представлены данные, свидетельствующие об участии аутоиммунных реакций гуморального типа в развитии эмфиземы легких, повреждении дыхательных путей при ХОБЛ (Lee S.H. et al., 2007; Cheng G. et al., 2016). В частности, Lee S.H. и соавторы сообщили об обнаружении антител против эластина, внеклеточного белка, важного для целостности легких (Lee S.H. et al., 2007). Другая группа исследователей опубликовала в 2016 году данные об обнаружении у больных ХОБЛ циркулирующих в крови антител IgG и IgA, направленных против эпителиальных клеток бронхов. Авторы привели

доказательства корреляции повышения уровней выявленных антител с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ – GOLD3 и GOLD4 (Cheng G. et al., 2016).

Следствием активации гуморального иммунитета у умерших является обнаруженное в ходе исследования повышение уровней IgM и IgA в БАЖ на фоне снижения IgG. Эти данные свидетельствуют об активации выработки ранних иммуноглобулинов – IgM, а также характерных для поражения слизистой оболочки респираторного тракта IgA. Обнаруженные особенности гуморального звена иммунитета на системном уровне (повышение уровней циркулирующих в крови IgM и IgA) (рис. 6) подтверждают иммунологические закономерности, выявленные на местном уровне.

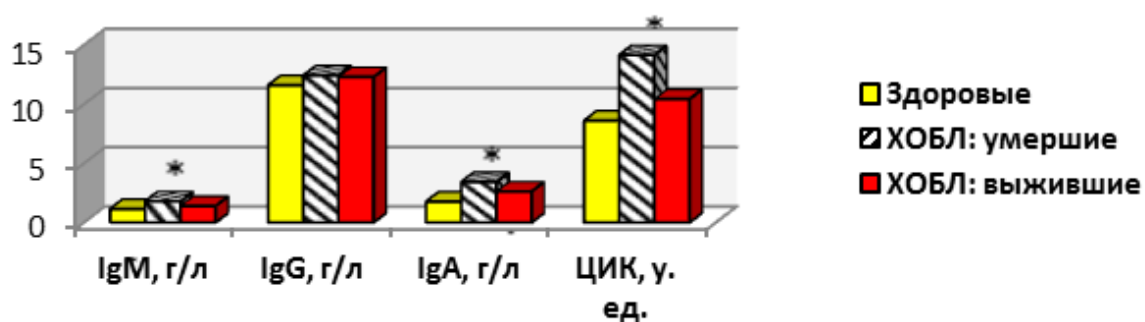


Рис. 6 - Уровни циркулирующих в крови иммуноглобулинов и ЦИК у больных ХОБЛ

Более выраженная активация гуморального адаптивного иммунитета у умерших, по сравнению с выжившими, по всей видимости, связана с более выраженной реакцией на бактериальную инфекцию в период обострения в условиях недостаточной активации врожденного иммунитета. О последней свидетельствуют: снижение содержания и метаболической активности альвеолярных макрофагов в БАЖ (уменьшение числа НСТ-положительных клеток), уменьшение числа моноцитов в периферической крови, по сравнению с показателями выживших пациентов. При этом у умерших было увеличено содержание нейтрофильных лейкоцитов в БАЖ и крови. Нейтрофилы являются первыми защитными клетками, рекрутируемыми в ткани после инфекции, где, как считалось, их роль заключается в устранении вторгающихся патогенов с помощью таких механизмов, как генерация активных форм кислорода и

высвобождение предварительно сформированных окислителей и протеолитических ферментов из гранул (Ravindran M. et al., 2019). Однако активированные в ответ на инфекцию или на продукцию провоспалительных цитокинов нейтрофилы разрушаются и высвобождают из гранул ДНК, гистоновые белки, протеолитические ферменты, которые организуются во внеклеточном пространстве в виде объемных сетеподобных структур (NETs), получивших название «нейтрофильные внеклеточные ловушки». Гистоны в составе подобных сетеподобных структур обладают выраженным цитотоксическим действием на эндотелиальные и эпителиальные клетки. При достаточно большом накоплении этих структур усиливается воспалительный процесс, разрушаются клетки и ткани легких. Описанное повреждение тканей, опосредованное нейтрофилами, известно как «парадокс нейтрофильных клеток», при котором защищающие клетки становятся «врагами» (Castanheira F.V.S., Kubes P., 2019). Согласно результатам исследования Dicker A.J. и соавторов (2018), накопление нейтрофильных внеклеточных ловушек в мокроте у больных ХОБЛ связано с нарушением фагоцитарной функции нейтрофилов, высоким риском обострений и прогрессированием заболевания. Кроме того, нейтрофилы при ХОБЛ могут быть мишенями аутоиммунных реакций. Об этом свидетельствует обнаружение у больных ХОБЛ аутоантител IgG против ряда специфических белков нейтрофильных гранул, таких как CTSH, FUCA2, LTF, MMP9, PLAUR, PRTN3, TIMP2 и TNFSF14, в то время как у здоровых курящих, не болеющих ХОБЛ, подобного рода антитела отсутствовали (Ma A. et al., 2020). Возможно, что при дегрануляции нейтрофилов, возникающей в результате их фагоцитарной функции в легких при обострении ХОБЛ в ответ на инфекцию, высвобождаются белки нейтрофильных гранул, выступающие в роли аутоантигенов, что усиливает соответствующие аутоиммунные реакции.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали связь исхода ХОБЛ с иммунологическими механизмами, реализующимися на местном и системном уровнях. Обнаружены некоторые различия между местными и системными реакциями иммунной системы. У

умерших пациентов выявлена выраженная поляризация иммунного ответа по типу преобладания Th1-функции на местном уровне, а на системном уровне активированы и клеточный, и гуморальный механизмы адаптивного иммунитета, что позволяет предположить, что активация гуморального иммунитета развивается позже. Можно думать, что активация гуморального иммунитета на системном уровне является результатом какой-то сопутствующей патологии, которая затем поражает легкие. Однако правомочно и другое предположение, что активация иммунитета на системном уровне (повышение содержания циркулирующих в крови цитокинов, иммуноглобулинов) связана с проникновением цитокинов из дыхательных путей вследствие активации местного иммунитета. Мы считаем, что верно последнее предположение, т.к. представленные выше данные по изучению взаимоотношений между системным и местным иммунитетом дали основание считать, что, иммунные реакции, характерные для ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне и впоследствии приобретают системный характер.

Особенности системы гемостаза у умерших пациентов

В связи с известными из литературы данными о влиянии табакокурения на систему гемостаза и высокой частоте распространенности тромбоэмболических осложнений у больных ХОБЛ (Tapson V.F., 2005) нами проведено сравнительное изучение показателей гемостазиограмм в группах умерших и выживших пациентов. В результате выявлены значительные изменения в системе свертывания крови у умерших больных в момент обострения заболевания в 2005-2006 гг. (рис. 7).

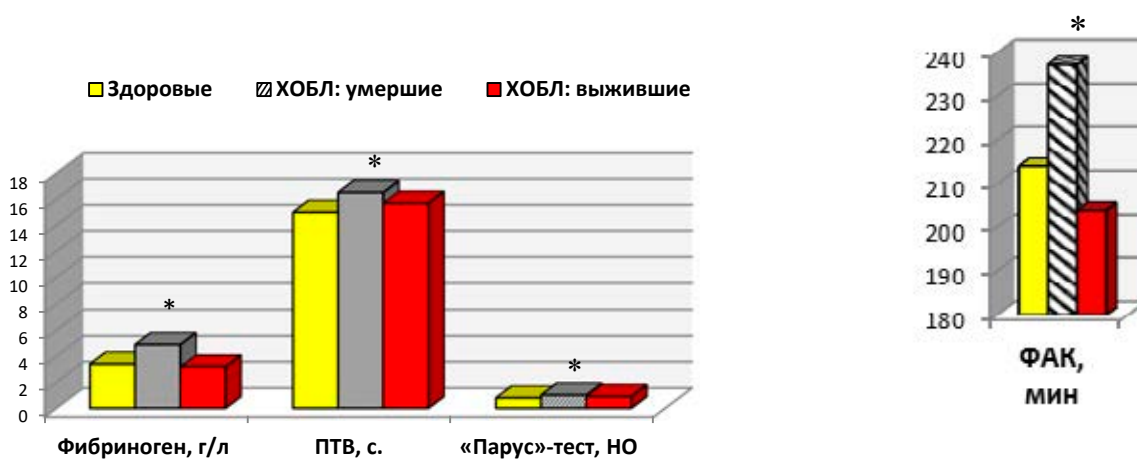


Рис. 7 - Показатели системы гемостаза у больных ХОБЛ

В частности, у умерших был выше уровень фибриногена. Фибриноген – фактор I в системе свертывания крови, под влиянием тромбина он превращается в фибрин, участвующий в тромбообразовании. К тому же он является белком острой фазы. Увеличение его содержания в крови повышает вязкость крови и коррелирует с ростом тромботических осложнений. Показано, что уровни фибриногена в плазме крови повышены у курильщиков и еще больше повышаются во время острого обострения ХОБЛ под действием провоспалительных цитокинов (Tapson V.F., 2005). У умерших больных было увеличено также значение другого показателя системы гемостаза – ФАК, которая оценивается по времени растворения фибринового сгустка в эуглобулиновом осадке (Меньшиков В.В., 2008). Увеличение данного времени соответствует угнетению процессов фибринолиза, что, вероятнее всего, связано с избыточным содержанием фибриногена и дисбалансом в калликреин-кининовой системе, обусловленным хроническим воспалением, в группе умерших больных с обострением ХОБЛ. Известно, что гиперфибриногенемия обуславливает торможение фибринолиза. Фибринолиз инициируется на фибриновых волокнах при превращении неактивного плазминогена (Plg) в плазмин (Pn), или фибринолизин, под действием тканевого активатора Plg (t-PA) и активатора Plg урокиназного типа (u-PA). Pn расщепляет фибрин. Однако есть биологически активные вещества, способные ослаблять фибринолиз. Это

ингибитор активатора Plg - 1 (PAI-1) и $\alpha 2$ -антиплазмин ($\alpha 2$ -AP). Первый из них способен подавлять активность (t-PA) (u-PA), второй – активность Pn. Обнаружен и другой фактор, опосредующий свое действие на фибринолиз косвенно – ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor - TAFIa), который отщепляет С-концевые остатки лизина с поверхности фибрина, блокируя участки связывания Plg и t-PA на фибрине (Van De Craen B. et al., 2012).

Наиболее значимым ингибитором фибринолиза считают PAI-1, изменения содержания которого связаны с рядом патологических состояний. В нескольких исследованиях сообщалось о связи между уровнями PAI-1 в сыворотке крови и мокроте у пациентов с ХОБЛ (Wang H. et al., 2016; Waschki B. et al., 2017). С учетом предполагаемого ингибирования репарации альвеолярного эпителия PAI-можно думать, что повышенные уровни ингибитора протеазы способствуют развитию патологии дистальных дыхательных путей. Уровни PAI-1 в мокроте были повышены у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ и здоровыми некурящими 1 (Lazar M.H. et al., 2004). Авторы последнего исследования предположили, что уровни PAI-1 тесно связаны с активацией в макрофагах мокроты сигнального пути продукции провоспалительных цитокинов через индукцию активности ядерного фактора транскрипции NF- κ B в ответ на окислительный стресс. Таким образом, PAI-1 оказывает при ХОБЛ множественное влияние: не только угнетает фибринолиз, усиливая склонность к тромбообразованию, но и участвует в повреждении дистальных отделов респираторного тракта.

Выявленные у пациентов с обострением ХОБЛ изменения состояния фибринолиза и повышение уровня фибриногена могут быть вызваны влиянием курения и провоспалительных цитокинов, связанных с обострением ХОБЛ. Параллельно изменениям в системе гемостаза, свидетельствующим о хроническом ДВС-синдроме, срабатывают защитные антикоагулянтные реакции, способствующие снижению свертываемости крови, о чем свидетельствует увеличение ПТВ и НО в «Парус»-тесте. Удлинение ПТВ

свидетельствует о недостаточной активности «внешнего» пути свертывания крови, ключевым компонентом которого является фактор VII. При этом значения показателей АЧТВ и ТВ не отличались от соответствующих показателей у выживших пациентов и здоровых лиц, на основании чего можно думать факторы свертывания крови «внутреннего» пути и конечного этапа, связанного с системой «протромбин – тромбин» не страдают. Следовательно, у умерших больных имелось избирательное нарушение активации фактора VII.

«Парус»-тест дает информацию об антикоагулянтной системе протеина С, состоящей из протеина S, связанной с мембранами эндотелия и протеина С. Протеин S является кофактором протеина С. Протеины С и S разрушают активированные факторы Va и VIIIa. У умерших повышено относительно здоровых и выживших больных значение НО в «Парус»-тесте, хотя и у выживших этот показатель был несколько повышен относительно контрольных показателей, но не столь значительно, как у умерших. Повышение НО свидетельствует о повышенной активности системы протеина С и усилении разрушения факторов Va и VIIIa, что обуславливает гипокоагуляцию, подтверждением чего является и удлинение ПТВ. Повышение активности системы протеина С может быть вторичным, защитным механизмом в ответ на избыточное образование тромбина, который, как известно, является активатором неактивной формы протеина С (Preston R. J. et al., 2006).

При этом в группе выживших больных не выявлялись заметные изменения в гемостазиограмме. Приведенные данные по изучению показателей гемостазиограмм в группах больных ХОБЛ свидетельствуют о сложных разнонаправленных механизмах изменений, происходящих в системе гемостаза. Другие исследователи также обнаружили тромбофилию при ХОБЛ: повышенные уровни факторов свертывания крови (факторы II, V, VII, X, D-димер и фибриноген) (Mannino D.M. et al., 2015; Miller B.E. et al., 2016). Ранее в литературе были представлены данные о связи высоких уровней факторов свертывания крови с развитием сердечно-сосудистых и сердечно-легочных заболеваний (Vazzana N. et al., 2012), с развитием венозной тромбоэмболии при

обострении ХОБЛ (Wedzicha J.A., Hurst J.R., 2007; Shapira-Rootman M. et al., 2015; Børvik T. et al., 2016; Aleva F.E. et al., 2017; Couturaud F. et al., 2021).

Наиболее убедительные данные об отрицательной роли факторов свертывания крови в выживаемости больных ХОБЛ получены по фибриногену, который используется как биомаркер – предиктор обострений ХОБЛ и смертности больных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Miller B.E. et al., 2016). Thomas B. и Yuvarajan S. (2016) представили данные о том, что уровень фибриногена связан с тяжестью обструкции. Kim T.H. и соавт. (2018) представили убедительные данные о том, что более высокие уровни фибриногена (>350 мг/дл) были связаны с частыми обострениями и тяжестью ХОБЛ. Высокие уровни таких факторов свертывания крови, как факторы II, V, X были связаны с низким уровнем ОФВ₁ (Mannino D.M. et al., 2015). Вследствие изменений в системе гемостаза по типу повышенного тромбообразования при ХОБЛ увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (Lankeit M., Held M., 2016). Опубликованы данные, что до 63,5% пациентов с ХОБЛ умирают от сопутствующих заболеваний системы кровообращения (Abduganieva E. et al., 2019). У этих пациентов установлены повышенные уровни фрагментов протромбина, IL-6 и СРБ, что указывает на связь ХОБЛ с гиперкоагуляцией и хроническим системным воспалением (Jankowski M. et al., 2011). Основываясь на данных о связи ХОБЛ с повышенными уровнями факторов свертывания крови и маркеров воспаления, авторы рассматривают системное воспаление как возможный механизм гиперкоагуляции. В этой связи нами проведен корреляционный анализ между иммунологическими показателями, маркерами воспаления и параметрами гемостазиограммы (см. табл. 3.2.4.4)., который выявил наличие у больных ХОБЛ прямых связей между измененными у умерших больных коагулологическими показателями (повышенные значения ФАК, фибриногена, ПТВ, «Парус»-теста) и маркерами воспаления (лейкоциты крови, сегментоядерные нейтрофилы крови, циркулирующие в крови провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-8, бронхоальвеолярные уровни IgM,

IgA, sIgA, IFN γ /IL-4, показатели метаболической активности бронхоальвеолярных фагоцитов). Обнаруженное в группе умерших больных отсутствие восстановления в процессе стационарного лечения измененных показателей гемостазиограммы до нормальных значений связано, по всей видимости, с тем, что не восстанавливаются до уровня здоровых и иммунологические показатели.

Резюме

Итак, активация разных звеньев иммунного ответа, реализующихся в нейтрофильном воспалении, в Т-клеточном, реактивном и иммунотоксическом повреждении тканей легких и дыхательных путей, а также и тромбофилия, обусловленная воспалительным процессом, являются основными звеньями патогенеза обострения ХОБЛ, они не исчезают и к концу стационарного лечения. Скорее всего, эти же иммунологические изменения поддерживают умеренно выраженное системное воспаление вне обострения ХОБЛ (Sinden N.J., Stockley R.A., 2010) и вместе с изменениями в системе гемостаза обуславливают развитие сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных заболеваний, являющихся основными причинами отдаленного летального исхода ХОБЛ. Очевидно, существующие подходы к лечению обострения ХОБЛ не имеют патогенетической направленности и поэтому не обеспечивают эффективного купирования ни иммунологических, ни коагулологических сдвигов, обнаруживаемых при ХОБЛ.

3.4. Прогностическое значение клинико-функциональных и патогенетически значимых лабораторных показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких

Обострение, связанное с усилением воспаления дыхательных путей и избыточной продукцией слизи, является основной причиной неблагоприятных исходов и смертности при ХОБЛ (Wang C. et al., 2020). Поэтому профилактика первого обострения и смягчение обострений является главной целью при

лечении больных ХОБЛ. Смертельный исход преимущественно наблюдается у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. При этом даже при своевременном установлении риска неблагоприятного исхода возможность предотвращения смертельного исхода очень мала. Легкая и среднетяжелая ХОБЛ (GOLD1, GOLD 2) в целом характеризуются меньшей летальностью, и своевременно предпринятые меры по профилактике обострений заболевания могут предотвратить прогрессирование и неблагоприятный исход. Установление факторов неблагоприятного исхода ХОБЛ может помочь уточнить патогенетические механизмы прогрессирования ХОБЛ и лечь в основу разработки программ предотвращения неблагоприятного исхода ХОБЛ на ранних стадиях заболевания. В связи с этим ведется активный поиск прогностических маркеров ХОБЛ (Козловский В.И. и др., 2015; Гирсдорф С. и др., 2016; Celli B.R. et al. 2004; Martin A.L. et al., 2016; Chan H.P. et al., 2017; Bellou V. et al., 2019). Обзор данных литературы по предикторам исхода ХОБЛ показал, что большинство предикторов пригодны для прогнозирования тяжелого течения заболевания (GOLD3, GOLD4), когда имеются выраженные системные проявления заболевания (саркопения, остеопороз, дефицит массы тела) и присоединяется сердечно-сосудистая патология (Козловский В.И. и др., 2015; Смирнова Л.Е и др., 2020). К тому же предложенные к сегодняшнему дню способы прогнозирования основываются лишь на клинико-функциональных признаках ХОБЛ и не учитывают патогенетически значимые показатели заболевания, в частности, иммунологические, коагулологические, что снижает точность их прогностической способности.

Большинство прогностических моделей, описанных в литературе, были разработаны на выборке пациентов с ХОБЛ, обследованных в амбулаторных условиях. Часто используемыми предикторами в этих моделях были возраст, ОФВ₁, курение, индекс массы тела (ИМТ), пол, число обострений, предыдущие госпитализации, наличие сахарного диабета (Bellou V. et al., 2019). Классическим способом прогнозирования исхода ХОБЛ является индекс BODE (Celli B.R. et al., 2004), включающий 4 показателя: ИМТ, ОФВ₁ в % от

должного, значение шкалы MRC и расстояние, пройденное при выполнении 6-минутной шаговой пробы. Недостатками этого способа является то, что он может быть использован лишь при стабильной ХОБЛ, вне обострения и в большей степени подходит для прогноза тяжелого течения ХОБЛ, когда имеется снижение ИМТ. Предложен обновленный индекс BODE (Puhan M.A. et al., 2009), который прошел внешнюю проверку, имеет низкий риск предвзятой оценки и вследствие этого обладает явными преимуществами перед первоначально предложенным индексом BODE. Кроме того, модели ADO (Puhan M.A. et al., 2009), B-AE-D (Boeck L. et al., 2016), B-AE-D-C (Boeck L. et al., 2016), расширенный ADO (Puhan M.A. et al., 2012) и модель, разработанная Bertens L.C.M. и соавторами (2013) также прошли внешнюю проверку и признаны надежными предикторами смертельного исхода при ХОБЛ (Bellou V. et al., 2019) и могут быть использованы в амбулаторных условиях.

Хотя известно, что обострения являются основными причинами смерти или госпитализации пациентов с ХОБЛ (Miravittles M. et al., 2000), но мало внимания уделяется поиску предикторов исходов ХОБЛ, которые можно было бы выявить в период обострения заболевания, приводящего к госпитализации больного (Dijk W.D. et al., 2011; Flattet Y. et al., 2017). Выявление пациентов с высоким риском смерти во время эпизода обострения ХОБЛ может позволить оптимально использовать имеющиеся ресурсы и помочь обнаружить пациентов, которым необходимо усилить терапию, чтобы отдалить наступление смертельного исхода. Bellou V. и соавторы (2019) проанализировали 155 прогностических моделей для госпитализированных больных с обострением ХОБЛ, из них 22 модели были предназначены для прогнозирования смертельного исхода. При этом авторы не обнаружили ни одной корректно разработанной прогностической модели для госпитализированных больных ХОБЛ. В этой связи острой проблемой современной медицины является поиск новых специфических и чувствительных предикторов ХОБЛ для госпитализированных больных ХОБЛ. В последние годы большое внимание уделяется поиску биологических маркеров ранней диагностики и прогноза при

многих заболеваниях. Биомаркеры указывают как на нормальные физиологические процессы, так и на патологические процессы, и динамическое их исследование может быть использовано для оценки клинического прогрессирования заболевания, мониторинга реакции на терапевтическое вмешательство, а также для понимания основных механизмов патогенеза заболевания.

В руководящих принципах GOLD рекомендуется использовать многомерные модели для оценки прогностического профиля и облегчения наблюдения за пациентами вместо отдельных предикторов, таких как спирометрия или только частота обострений (Vogelmeier C.F. et al., 2017).

Представленные в литературе способы прогнозируют краткосрочную (до 1 года) и среднесрочную (от 2 лет до 5) летальность от ХОБЛ. Отсутствуют способы прогнозирования отдаленного исхода (в течение 15 лет) у больных с нетяжелым проявлением ХОБЛ, с сохранением ОФВ₁ более 50% от должных величин, то есть у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ (GOLD1, GOLD2). При раннем прогнозировании высокого риска смертельного исхода сохраняется шанс на отдаление сроков наступления смерти за счет коррекции схемы лечения, направленной на уменьшение частоты обострений путем усиления антимикробной и патогенетической терапии.

В предыдущих разделах были представлены результаты сравнительного изучения клинических, функциональных, иммунологических и коагулологических показателей двух групп больных – умерших и выживших в течение 15-летнего периода клинического наблюдения. Так, для группы умерших в течение 15 лет больных были характерны более выраженные изменения в спирограмме, свидетельствующие о нарушении бронхиальной проходимости. При этом отклонения в лабораторных показателях демонстрировали более глубокие изменения в содержании цитокинов в БАЖ и крови, популяционном и субпопуляционном составе клеток крови, в гемостазиограмме, свидетельствующие в целом об активации воспалительного процесса на системном уровне, о преобладании активации клеточного

механизма адаптивного иммунитета на местном уровне, сдвиге в системе гемостаза в сторону преобладания гиперкоагуляции.

Корреляционный анализ выявил связь основного патофизиологического проявления ХОБЛ – ограничения скорости воздушного потока с повышением цитокинового индекса $IFN-\gamma/IL-4$ (БАЖ), увеличением числа нейтрофильных клеток в периферической крови и содержания Т-хелперных клеток в крови, а также с показателями в системе гемостаза – с повышением уровня фибриногена и увеличением ФАК (см. табл. 3.2.3.4 и 3.2.4.2). Летальный исход ХОБЛ в течение 15 лет коррелировал с рядом лабораторных показателей (уровнем $IFN-\gamma$ (БАЖ), значением соотношения $IFN-\gamma/IL-4$ (БАЖ), относительным содержанием в крови Т-хелперных клеток и нейтрофилов, с уровнем фибриногена, ФАК), а также с клинико-функциональными показателями ($ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, МОС50, МОС75, с расстоянием в 6-минутном шаговом тесте) и табакокурением, что побудило к поиску нового способа прогнозирования долгосрочных исходов ХОБЛ.

В связи с рекомендациями GOLD нами был использован для изучения прогностических возможностей показателей, коррелировавших со смертельным исходом, математический метод. Одним из адекватных методов математического анализа, позволяющим оценить связь между исходом заболевания и факторами риска, является метод логистической регрессии (Григорьев С.Г. и др., 2016). Мы использовали бинарную логистическую регрессию (Hosmer D.W. Jr. et al., 2013) в составе компьютерной программы «MedCalc Software» (Бельгия), в которой применяется набор независимых переменных (потенциальных предикторов, влияющих на исход заболевания) и зависимая переменная, являющаяся бинарной, принимающей только два значения – «1» или «0» в нашем случае. Цифрой «1» был закодирован смертельный исход, «0» – благополучный исход, отсутствие смертельного случая. Цель логистической регрессии состоит в том, чтобы найти наиболее подходящую (биологически обоснованную) модель для описания взаимосвязи между зависимой бинарной переменной и набором независимых переменных – потенциальных предикторов. Математический анализ на основе логистической

регрессии позволяет генерировать коэффициенты, их стандартные ошибки и уровни значимости, используемые при создании модели для прогнозирования исхода заболевания. При этом использовалась формула общего вида: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность наступления исхода,

$$Z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n$$

a_0, a_1, a_2, \dots – коэффициенты логистической регрессии,

x_1, x_2, x_3, \dots – значения последовательно вводимых независимых перемен

В качестве потенциальных предикторов рассматривали показатели, коррелировавшие со смертельным исходом. Было отобрано 7 показателей, проявивших среднюю или высокую степень корреляционной связи с показателем «смертельный исход»: ОФВ₁, IFN γ /IL-4_(БАЖ), ФАК, CD3⁺CD4⁺-клетки (в %), нейтрофилы сегментоядерные (в %), концентрация фибриногена и уровень IFN- γ _(БАЖ). Каждый показатель вводили в модель методом пошагового прямого включения, если суммирующий уровень значимости при его добавлении имел $p < 0,05$.

Из семи показателей было отобрано 5 потенциальных предикторов отдаленного исхода ХОБЛ – летальности: ОФВ₁, IFN γ /IL-4_(БАЖ), ФАК, CD3⁺CD4⁺-клетки (в %), нейтрофилы сегментоядерные (в %). В табл. 3.4.1 приведены генерированные для каждого показателя коэффициент регрессии, его стандартная ошибка и показатель значимости.

Таблица 3.4.1– Коэффициенты регрессии и их стандартные ошибки [Coefficients and Standard Errors]

Предиктор	Coefficient	Std. Error	P
ОФВ ₁	-0,3799	0,1204	0,0016
IFN- γ /IL-4 _(БАЖ)	0,6004	0,2208	0,0065
ФАК	0,06417	0,02213	0,0037
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки %	0,7468	0,2673	0,0052
Нейтрофилы с/я %	0,5951	0,2247	0,0081
Constant	-53,0571		

Примечания: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФАК – фибринолитическая активность крови, с/я – сегментоядерные

Данные предикторы были внесены в модель (формулу) прогнозирования отдаленного исхода ХОБЛ:

$$Z = -53,0571 - 0,3799 \times X_{\text{ОФВ}_1} + 0,6004 \times X_{\text{IFN-}\gamma/\text{IL-4 (БАЖ)}} + 0,06417 \times X_{\text{ФАК}} + 0,7468 \times X_{\text{CD3CD4\%}} + 0,5951 \times X_{\text{нейтр. с/я\%}},$$

где -53,0571 – константа, соответствующая теоретическому значению Z при нулевых значениях всех предикторов смертельного исхода ХОБЛ;

-0,3799; 0,6004; 0,06417; 0,7468; 0,5951 – коэффициенты предикторов;

$X_{\text{ОФВ}_1}$ – значение ОФВ₁ в % от должного значения,

$X_{\text{IFN-}\gamma/\text{IL-4 (БАЖ)}}$ – значение соотношения IFN γ / IL-4 в бронхоальвеолярной жидкости,

$X_{\text{ФАК}}$ – значение фибринолитической активности крови в минутах,

$X_{\text{CD3CD4\%}}$ – число CD3⁺CD4⁺ – клеток в % в периферической крови,

$X_{\text{нейтр. с/я\%}}$ – число сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови в %, затем полученное значение Z внесли в формулу для вычисления показателя P :

$$P = 1 / (1 + e^{-(-53,0571 - 0,3799 \times X_{\text{ОФВ}_1} + 0,6004 \times X_{\text{IFN-}\gamma/\text{IL-4 (БАЖ)}} + 0,06417 \times X_{\text{ФАК}} + 0,7468 \times X_{\text{CD3CD4\%}} + 0,5951 \times X_{\text{нейтр. с/я\%}})}) \times 100\%,$$

где P – вероятность смертельного исхода, e – основание натурального логарифма, равно 2,718.

Показатель Chi-square (Хи-квадрат) служил характеристикой того, насколько независимые переменные (потенциальные предикторы) влияют на показатель исхода. Данный показатель составил 125,759 при пяти степенях свободы и высокой значимости (табл. 3.4.2).

Таблица 3.4.2 – Общие характеристики модели [Overall Model Fit]

Null model -2 Log Likelihood	152,165
Full model -2 Log Likelihood	26,406
Chi-square	125,759
DF	5
Significance level	$P < 0,0001$

Используемая программа рассчитала соотношение шансов (табл. 3.4.3).

Таблица 3.4.3 – Показатели отношения шансов и прироста шансов

Предиктор	Отношение шансов	Прирост шансов, %
ОФВ ₁	0,6839	-31,61
IFN- γ /IL-4 _(БАЖ)	1,8228	+82,28
ФАК	1,0663	+6,63
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки %	2,1103	+111,03
Нейтрофилы с/я %	1,8132	+81,32

Отношение шансов (ОШ) показывает, во сколько раз увеличивается (или снижается при дробном значении ОШ) зависимый показатель (вероятность смертельного исхода ХОБЛ), когда независимый показатель увеличивается на 1 единицу. Например, соответственно данным табл. 3.4.3 при увеличении значения индекса IFN- γ /IL-4_(БАЖ) на 1 единицу, риск смертельного исхода повышается в 1,82 раза или на 82,28%.

Для изучения прогностической способности показателя вероятности смертельного исхода **Р** проводили ROC (Receiver Operator Characteristic)-анализ данного показателя. Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая, или «кривая ошибок» с помощью той же компьютерной программы, что и для бинарной логистической регрессии (рис. 3.4.1). Данная кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных (истинно положительных) случаев от количества неверно классифицированных отрицательных (ложноотрицательных) случаев (Файнзильберг Л.С., 2009). Доля истинно положительных случаев определяет *чувствительность (Sensitivity)* показателя, доля истинно отрицательных случаев – *специфичность (Specificity)*. Программа по проведению ROC-анализа позволяет рассчитать численный показатель площади под ROC-кривой, обозначаемой как AUC (Area Under Curve). Значения AUC в пределах 0,9-1,0 характеризуют отличное прогностическое качество показателя; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее. Приближение кривой к верхнему левому углу, соответствующему 100% чувствительности (доле истинно

положительных случаев), свидетельствует о высоком прогностическом качестве рассчитанного нами показателя **P** (рис. 3.4.1).

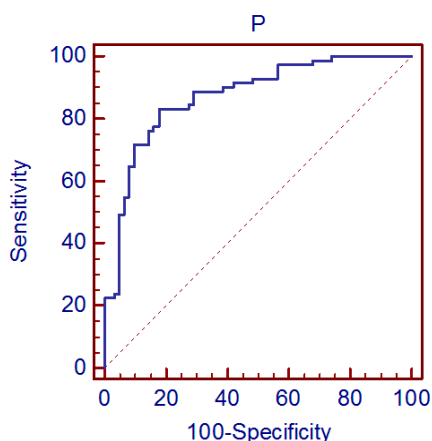


Рис. 8 – ROC-кривая показателя вероятности смертельного исхода **P** (площадь под кривой – 0,958).

Программа по проведению ROC-анализа предоставляет также возможность определять ряд показателей AUC ROC-кривой: 95% ДИ (доверительный интервал), стандартную ошибку, p – статистическую достоверность различия относительно AUC, равной 0,5. Кроме того, определяется так называемая точка отсечения (cut-off), соответствующая численному значению показателя-предиктора, обеспечивающему оптимальное соотношение чувствительности и специфичности теста. Численное значение AUC, равное 0,958, и высокая степень достоверности его отличия от площади под кривой, равной 0,5 (табл. 3.4.4), подтверждает высокую прогностическую ценность показателя вероятности смертельного исхода **P**.

Таблица 3.4.4 – Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели **P**

Парметры характеристики	Значение
AUC	0,958
Стандартная ошибка	0,0176
95% ДИ	от 0,908 до 0,985
p^* (против AUC = 0,5)	<0,0001

Примечание. p (против AUC=0,5) - уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Нами был определен порог (cut-off) значений **P**, обеспечивающий сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности предложенной прогностической модели, который составил 44,8 % (табл. 3.4.5). Значения **P** больше 44,8% свидетельствуют о высокой вероятности смертельного исхода ХОБЛ в течение ближайших 15 лет.

Таблица 3.4.5 – Характеристики ROC-кривой прогностического показателя **P**

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥ 0	100,00	94,9 - 100,0	0,00	0,0 - 5,8	1,00	
> 0	98,59	92,4 - 100,0	29,03	18,2 - 41,9	1,39	0,049
> 0	98,59	92,4 - 100,0	41,94	29,5 - 55,2	1,70	0,034
> 0	97,18	90,2 - 99,7	41,94	29,5 - 55,2	1,67	0,067
$> 0,0002$	97,18	90,2 - 99,7	54,84	41,7 - 67,5	2,15	0,051
$> 0,0002$	95,77	88,1 - 99,1	54,84	41,7 - 67,5	2,12	0,077
$> 0,0002$	95,77	88,1 - 99,1	58,06	44,8 - 70,5	2,28	0,073
$> 0,006$	94,37	86,2 - 98,4	58,06	44,8 - 70,5	2,25	0,097
$> 3,9707$	94,37	86,2 - 98,4	79,03	66,8 - 88,3	4,50	0,071
$> 8,6986$	92,96	84,3 - 97,7	79,03	66,8 - 88,3	4,43	0,089
$> 17,2416$	92,96	84,3 - 97,7	90,32	80,1 - 96,4	9,61	0,078
$> 19,8089$	90,14	80,7 - 95,9	90,32	80,1 - 96,4	9,31	0,11
$> 44,8088 *$	90,14	80,7 - 95,9	93,55	84,3 - 98,2	13,97	0,11
$> 55,5402$	87,32	77,3 - 94,0	93,55	84,3 - 98,2	13,54	0,14
$> 60,4703$	87,32	77,3 - 94,0	95,16	86,5 - 99,0	18,05	0,13
$> 62,1647$	85,92	75,6 - 93,0	95,16	86,5 - 99,0	17,76	0,15
$> 73,0311$	85,92	75,6 - 93,0	96,77	88,8 - 99,6	26,63	0,15
$> 79,612$	83,10	72,3 - 91,0	96,77	88,8 - 99,6	25,76	0,17
$> 80,3039$	83,10	72,3 - 91,0	98,39	91,3 - 100,0	51,52	0,17
$> 90,6888$	78,87	67,6 - 87,7	98,39	91,3 - 100,0	48,90	0,21
$> 91,3378$	78,87	67,6 - 87,7	100,00	94,2 - 100,0		0,21
> 100	0,00	0,0 - 5,1	100,00	94,2 - 100,0		1,00

Примечание. Звездочкой отмечено значение cut-off.

Прогностическая эффективность модели, соответствующая доле правильно предсказанных исходов, равна 91% (105 случаев из 116). Чувствительность предложенной модели составила 90,14%, специфичность – 93,55 %. Высокая чувствительность и специфичность прогностической модели достигнуты благодаря включению патогенетически значимых показателей гемостазиограммы, иммунного статуса, содержания цитокинов на местном уровне – в БАЖ.

Способ прогнозирования используется в период обострения ХОБЛ среднетяжелого течения.

Для иллюстрации возможности использования предложенной модели приводим примеры:

Пример 1. Больной А., история болезни № 476/171, дата рождения 25.06.1948 г. Госпитализирован с жалобами на кашель с отделением слизистогнойной мокроты, одышку при физической нагрузке, повышение температуры тела до 37,7°C, связанными с обострением ХОБЛ, в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии 16.02.2005. Не курит. Клинический диагноз: ХОБЛ, бронхитический тип, клиническая группа В, среднетяжелое течение (GOLD 2), обострение. Постбронходилатационное значение ОФВ₁ – 77%, Содержание цитокинов в БАЖ: IFN-γ – 290 пг/мл, IL-4 – 17 пг/мл, IFN-γ/IL-4 – 17. В крови: ФАК – 240 мин, CD3⁺CD4⁺-клетки – 25%, сегментоядерные нейтрофилы – 33%. Значения подставляем в предложенную модель:

$$Z = -53,0571 - 0,3799 \times 77 + 0,6004 \times 17 + 0,06417 \times 240 + 0,7468 \times 25 + 0,5951 \times 33 = -10,4362$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(-10,4362)}) \times 100\% = 0,0029\%.$$

Итак, P равно 0,0029%, что исключает вероятность отсроченного смертельного исхода в течение 15 лет. Действительно, при обследовании в 2020 году больной оказался жив.

Пример 2. Больной С., история болезни № 2407/258, дата рождения 18.02.1937 г. Госпитализирован с обострением ХОБЛ в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии 09.03.2005. Продолжительность периода табакокурения – 16 лет, индекс

курения – 12. Клинический диагноз: ХОБЛ, смешанный тип, клиническая группа В, среднетяжелое течение (GOLD2), обострение. Постбронходилатационное значение $ОФВ_1$ – 72%. Содержание цитокинов в БАЖ: $IFN-\gamma$ – 305,6 пг/мл, IL-4 – 21,83 пг/мл, $IFN-\gamma/IL-4$ – 14. В крови: ФАК – 80 мин, $CD3^+CD4^+$ -клетки – 43%, сегментоядерные нейтрофилы – 51%.

$$Z = -53,0571 - 0,3799 \times 72 + 0,6004 \times 14 + 0,06417 \times 80 + 0,7468 \times 43 + 0,5951 \times 51 = -3,4768$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-(3,4768)}) \times 100\% = 2,9979\%.$$

Значение P намного ниже порогового значения, равного 44,8%, что с большой вероятностью исключает возможность развития неблагоприятного исхода в течение 15 лет, что и подтвердилось в 2020 г., когда пациент был обнаружен в группе выживших.

Пример 3. Больной Э., история болезни № 826/288, дата рождения 13.01.1939 г. Госпитализирован по поводу обострения ХОБЛ в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии 23.03.2005. При поступлении в стационар жаловался на усиление выделения слизисто-гнойной мокроты, одышку при ходьбе, повышение температуры тела 38,1°C. Табакокурение – в течение 16 лет, индекс курения – 13,6. Клинический диагноз: ХОБЛ, бронхитический тип, клиническая группа В, среднетяжелое течение (GOLD 2), обострение. Постбронходилатационное значение $ОФВ_1$ – 49%. Содержание цитокинов в БАЖ: $IFN-\gamma$ – 583 пг/мл, IL-4 – 10 пг/мл, $IFN-\gamma/IL-4$ – 58,3. В крови: ФАК – 300 мин, $CD3^+CD4^+$ -клетки – 10%, сегментоядерные нейтрофилы – 55%.

$$Z = -53,0571 - 0,3799 \times 49 + 0,6004 \times 58,3 + 0,06417 \times 300 + 0,7468 \times 10 + 0,5951 \times 55 = 9,95849$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-9,95849}) \times 100\% = 99,99\%.$$

Рассчитанное значение P превышает порог 44,8%, что свидетельствует о высоком риске неблагоприятного исхода в течение 15 лет. Действительно, пациент значился в 2020г. в группе умерших пациентов. В данном случае у больного выявлен дефицит массы тела, высокий уровень продукции провоспалительного цитокина $IFN-\gamma$ в БАЖ, что свидетельствует об активации иммунного ответа по преобладанию клеточного типа адаптивного иммунитета,

подавление которой могло бы замедлить прогрессирование ХОБЛ и продлить жизнь пациента. В роли препаратов, подавляющих активность иммунного ответа, правомочно использование системных глюкокортикостероидов в период обострения на стационарном этапе. Больному следует рекомендовать на амбулаторный этап для снижения риска обострения ХОБЛ вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа.

Пример 4. Больной М., история болезни № 244/90, дата рождения 14.11.1954 г. Госпитализирован по поводу обострения ХОБЛ в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии 25.01.2005. Больной жаловался при поступлении в стационар на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку при незначительной физической нагрузке, связанные с респираторной инфекцией верхних дыхательных путей, проявившейся болью в горле, ринореей, лихорадкой до 38°C. Табакокурение – 22 года, индекс курения – 22. Клинический диагноз: ХОБЛ, смешанный тип, клиническая группа В, среднетяжелое течение (GOLD 2), обострение. Постбронходилатационное значение ОФВ₁ – 75%. Содержание цитокинов в БАЖ: IFN-γ – 510 пг/мл, IL-4 – 15 пг/мл, IFN-γ/IL-4 – 34. ФАК – 240 мин, CD3⁺CD4⁺-клетки – 31%, сегментоядерные нейтрофилы в общем анализе крови – 34%.

$$Z = -53,0571 - 0,3799 \times 75 + 0,6004 \times 34 + 0,06417 \times 240 + 0,7468 \times 31 + 0,5951 \times 34 = 3,2424$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-3,2424}) \times 100\% = 96,24\%.$$

P больше порогового значения 44,8%, что соответствует высокой вероятности летального исхода ХОБЛ в течение 15 лет. Пациент умер в 2012 году, через 7 лет после включения в группу обследования. Добавление к стандартной терапии больного, назначенной в связи с обострением ХОБЛ, было бы целесообразно назначение системной глюкокортистероидной терапии, направленной на подавление активации системного иммунного ответа, замедление аутоиммунного процесса в респираторном дереве и отдаление смертельного исхода.

Для снижения риска обострений следовало бы рекомендовать на амбулаторный этап: вакцинацию от пневмококковой инфекции и гриппа,

назначение бактериолизатов – бронхомунала, рибомунила, содержащих, как известно, лизаты потенциальных возбудителей инфекции нижних дыхательных путей.

Преимуществом предложенной прогностической модели высокая чувствительность и специфичность, что достигнуто включением в формулу (модель) иммунологических показателей и важного параметра гемостазиограммы – ФАК, являющихся маркерами патогенетических процессов при ХОБЛ. В формуле используются непрерывные предикторы, в то время как во многих моделях, разработанных другими авторами, непрерывные предикторы трансформированы в дихотомические показатели. Данная модель позволяет прогнозировать отдаленные исходы – смерть или выживание. Чтобы ее использовать в клинической практике, не следует ждать стабилизации заболевания. В формулу вносятся показатели, определенные при госпитализации пациента в связи с тяжелым обострением.

Главной целью профилактики прогрессирования ХОБЛ является предотвращение первого обострения. Если этого не удастся достичь, следует предпринять меры по предотвращению последующего обострения (Vogelmeier C.F. et al., 2017). Программа профилактических мероприятий по предупреждению обострений заболевания в настоящее время предусматривает отказ от курения, назначение персонализированной фармакотерапии (β_2 -агонисты или антихолинэстеразные препараты длительного действия, ингаляционные кортикостероиды, ингибиторы фосфодиэстеразы-4), рекомендации по вакцинации против гриппа и пневмококка, лечение гипоксемии и гиперкапнии с использованием кислородотерапии в домашних условиях. Результаты нашего исследования показали, что всех этих мер недостаточно для прерывания патогенетических механизмов, поддерживающих персистирующее воспаление при ХОБЛ. Существующие стандартные подходы к профилактике обострений ХОБЛ не имеют патогенетической направленности.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить патогенетические маркеры неблагоприятного исхода ХОБЛ, на основе которых при добавлении спирометрического показателя – ОФВ₁ была сформирована модель отдаленного исхода – летальности (в течение 15 лет) у больных с нетяжелым проявлением ХОБЛ, с сохранением ОФВ₁ более 50% от должных величин, то есть у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ (GOLD1, GOLD2). При раннем прогнозировании высокого риска смертельного исхода сохраняется шанс на отдаление сроков наступления смерти за счет коррекции схемы лечения, направленной на уменьшение частоты обострений путем назначения антимикробной и патогенетической терапии. Результаты проведенного исследования открывают перспективы для разработки новых, патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики обострений ХОБЛ, нацеленных на устранение цитокинового дисбаланса, подавление активности Т-клеточного звена иммунитета, восстановления количества макрофагов на бронхоальвеолярном уровне. К настоящему времени уже получены обнадеживающие результаты в борьбе с обострением ХОБЛ благодаря новому направлению в лечении ХОБЛ – использованию антицитокиновых препаратов на основе моноклональных антител (Меполизумаб, Бенрализумаб, Реслизумаб, Силтуксимаб, Канакинумаб), способных восстанавливать баланс провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов (MacLeod M. et al., 2021). Похоже, что мы стоим на пороге начала новой эры терапии ХОБЛ, когда в лечении больных ХОБЛ будет использоваться таргентная иммунотерапия, которая позволит скорректировать не только иммунные процессы, но и остановить системное воспаление и изменения в системе гемостаза.

ВЫВОДЫ

1. В структуре причин летального исхода ХОБЛ преобладают сердечно-сосудистые (26,4%) и цереброваскулярные (16,7%) заболевания вне зависимости от пола и возраста больных.

2. Отдаленная летальность в течение 15 лет после первого обострения ХОБЛ, потребовавшего госпитализацию, в группе больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ составляет 62%. В группе умерших пациентов больше курящих в 1,9 раза, ниже значения скоростных показателей легких – ОФВ₁ (в 1,2 раза), ОФВ₁/ЖЕЛ (в 1,1 раза), МОС50 (в 1,18 раза), МОС75 (в 1,18 раза), меньше расстояние в 6-минутной шаговой пробе на 20 м, по сравнению с соответствующими показателями у выживших больных.

3. Обнаружены различия в иммунологических показателях у умерших и выживших больных: для группы умерших больных характерно преобладание активации Th1-клеточно-опосредованного компонента адаптивного иммунитета на местном уровне и активация как клеточного, так и гуморального механизмов адаптивного иммунитета на системном уровне, увеличение числа нейтрофильных клеток и уменьшение числа моноцитов/макрофагов в бронхоальвеолярной жидкости и крови, снижение метаболической активности макрофагов в бронхоальвеолярной жидкости.

4. Изменения в системе гемостаза проявляются у умерших больных повышенными значениями ФАК и уровня фибриногена и вторичным увеличением ПТВ и НО в «Парус» - тесте.

5. Итогом исследования является разработка модели прогнозирования отдаленного летального исхода ХОБЛ по 5 предикторам: ОФВ₁ в % от должного, IFN- γ /IL-4 в бронхоальвеолярной жидкости, ФАК, числу CD3⁺CD4⁺ - клеток (%), числу сегментоядерных нейтрофилов (%) в крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для раннего прогнозирования отдаленного смертельного исхода в течение 15 лет предлагаем использовать разработанный нами «Способ раннего прогнозирования отдаленных исходов хронической обструктивной болезни легких». Данный способ используется в период обострения ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. При этом до назначения лечения в стационаре пациенту проводят:

- 1) спирометрию, определяют постбронхолитическую величину $ОФВ_1$ в процентах от должностного значения,
- 2) общий анализ крови: фиксируют относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов,
- 3) определение показателя фибринолитической активности крови традиционным эуглобулиновым методом в минутах,
- 4) диагностическую бронхоскопию, после проведения которой производят забор бронхоальвеолярной жидкости из участка лёгкого с помощью вакуумного контура путем продвижения бронхоскопа до «заклинивания» в сегментарный или субсегментарный бронх;
- 5) иммунологические исследования:
 - иммунофенотипирование лимфоцитов с использованием моноклональных антител (МКАТ) CD3 и CD4 в % в реакции прямой иммунофлюоресценции,
 - определение уровней цитокинов – IFN- γ и IL-4 в пг/мл в бронхоальвеолярной жидкости методом иммуноферментного анализа с последующим расчетом соотношения IFN- γ / IL-4.

Полученные данные вносят в формулу (модель):

$$Z = -53,0571 - 0,3799 \times X_{ОФВ_1} + 0,6004 \times X_{IFN-\gamma / IL-4_{(Б\text{АЖ})}} + 0,06417 \times X_{ФАК} + 0,7468 \times X_{CD3CD4\%} + 0,5951 \times X_{нейтр. с/я\%},$$

где -53,0571 – константа, соответствующая теоретическому значению Z при нулевых значениях всех предикторов смертельного исхода ХОБЛ;

0,3799; 0,6004; 0,06417; 0,7468; 0,5951 – коэффициенты предикторов;
 $X_{\text{ОФВ}_1}$ – значение ОФВ₁ в % от должного значения, $X_{\text{IFN}\gamma/\text{IL-4}}$ (БАЗ) –
 значение соотношения IFN- γ / IL-4 в бронхоальвеолярной жидкости, $X_{\text{ФАК}}$ –
 значение фибринолитической активности крови в минутах, X_{CD3CD4_+} –
 число CD3⁺CD4⁺ – клеток в % в крови, $X_{\text{нейтр.с/я\%}}$ – число
 сегментоядерных нейтрофилов в крови в %, затем полученное значение Z
 вносят в формулу для вычисления показателя **P**:

$P = 1 / (1 + e^{-Z}) \times 100\%$, где P – вероятность смертельного исхода, e –
 основание натурального логарифма, равно 2,718.

Значение P больше 44,8% дает основание прогнозировать
 неблагоприятный (смертельный) исход ХОБЛ у пациента в течение
 ближайших 15 лет жизни.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БАЖ – бронхоальвеолярная жидкость

ИМТ – индекс массы тела

МОС – максимальная объемная скорость

МЗ ЧР – Министерство здравоохранения Чувашской Республики

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПТВ – протромбиновое время

СРБ – С-реактивный белок

ТВ – тромбиновое время

ФАК – фибринолитическая активность крови

ФВД – функции внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ADO – индекс для интегральной оценки физических возможностей человека

CAT – COPD Assessment Test

CD (Cluster of Differentiation) – кластер дифференцировки

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – глобальная стратегия по хронической обструктивной болезни легких

IFN- γ – интерферон-гамма

IL – интерлейкин

mMRC – Modified Medical Research Council Scale

SaO₂ - сатурация крови кислородом

Th1 – Т-хелперы 1 типа

Th2 – Т-хелперы 2 типа

TLR – Толл-подобный рецептор

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

Список использованной литературы

1. Авдеев, С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ /С.Н. Авдеев //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – №2. – С. 11-16.
2. Авдеев, С.Н. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, А.А. Визель и др. / Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – №1. – С. 108-113.
3. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное руководство для практических врачей / С.Н. Авдеев – М.: Изд-во «Атмосфера», 2010. - 160 с.
4. Барабанова, Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких /Е.Н. Барабанова //Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – №2. – С. 274–282.
5. Визель, А.А. Больные хронической обструктивной болезнью легких: анализ реальной клинической практики / И.Ю. Визель, И.Н. Салахова, А.А. Визель и др. // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 35-39.
6. Визель, И.Ю. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Медицинский совет. – 2019. – Т. 15. – С. 17-21.
7. Гирсдорф, С. Прогнозирование исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Гирсдорф, М. Тамм, Д. Штольц // Патент на изобретение RU 2 688 168. – Оpubл. 27.04.2016. – Бюл. №12.
8. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.

9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского – М.: Российское респираторное общество, 2014. — 92 с.

10. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8. – № 4. – С. 36-45.

11. Гриневич, Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495.

12. Долбин, С.С. Анализ распространенности и совершенствование методологии выявления хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинической практике / С.С. Долбин, Т.В. Адашева, В.С. Задионченко, А.Г. Малявин и др. //Терапия. – 2019. – Т. 5. – № 5 (31). – С. 45-52.

13. Долбин, С.С. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких/ С.С. Долбин, Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, А.Г. Малявин и др. //Терапия. – 2020. - Т. 6. – № 5 (39). – С. 69-77.

14. Камышников, В.С., ред. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / под ред. проф. В.С.Камышникова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 720 с.

15. Карнаушкина, М.А. Метагеномный анализ состава орофарингеальной микробиоты при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких /М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, В.А. Петров, А.Г. Малявин и др. //Терапия. – 2017. – № 1 (11). – С. 83-90.

16. Козловский, В.И. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Козловский В.И., Ковтун О.М., Дусова Т.Н. и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 80-84.

17. Кокосов, А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк /А.Н. Кокосов //Тер. арх. – 2000. – №3. – Р. 75-77.

18. Меньшиков, В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Том 1. Гематологические исследования. Коагулологические исследования. Химико-микроскопические исследования /Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2008. – 448 с.

19. Мурашов, Э.Г. Цитокиновый профиль бронхоальвеолярной жидкости у больных бронхиальной астмой / Э.Г. Мурашов, С.В. Столов, А.А. Тотолян // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4. – №1. – С. 67-72.

20. Раков, А.Л. Местный клеточный и гуморальный иммунитет у больных острым бронхитом / А.Л. Раков, Д.Н. Панфилов, Б.И. Гельцер // Военно-медицинский журнал. – 2001. – №2. – С.44-49.

21. Смирнова, Л.Е. Способ оценки развития неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии при их сочетании» /Л.Е. Смирнова, Е.Н. Смирнова, М.В. Яковлева, Д.В. Алексеев Д.В. //Патент на изобретение RU 2711453. – Оpubл. 17.01.2020. – Бюл. №2.

22. Убайдуллаева, К.М. Предикторы прогрессирования и риска неблагоприятного исхода ХОБЛ / К. М. Убайдуллаева. // Молодой ученый. – 2017. – № 5.2 (139.2). – С. 55-57. – URL: <https://moluch.ru/archive/139/39771/> (дата обращения: 26.12.2021).

23. Файнзильберг, Л.С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л.С. Файнзильберг // Управляющие системы и машины. – 2009. – № 5. – С. 3-13

24. Хаитов, Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.

25. Чучалин, А.Г. Болезни легких курящего человека. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998. – С. 338.

26. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология / А.Г. Чучалин. – М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 225 с.
27. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология / А.Г. Чучалин. – М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 225 с.
28. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Г. Чучалин. – М.: Издательство «Атмосфера», 2003. – 168 с.
29. Abduganieva, E. Hypercoagulation as the main cause of death in COPD / E. Abduganieva, D. Artikov, I. Liverko // Proceedings of the ERS International Congress 2019 Abstracts. – Madrid, Spain, 2019.
30. Adeloye, D. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis / D. Adeloye, S. Chua, C. Lee C. et al. // J. Glob. Health. – 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 020415.
31. Agency for Healthcare Research and Quality. Center for financing, access and cost trends. Medical expenditure panel survey. – United States, 2012. – Available from: <http://www.ahrq.gov/> Accessed 2018 Mar 22.
32. Albert, R.K. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD / R.K. Albert, J. Connett, W.C. Bailey et al. // N. Engl. J. – 2011. – Vol. 365. – P. 689-698.
33. Aleva, F.E. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis / F.E. Aleva, L. Voets, S.O. Simons et al. // Chest. – 2017. – Vol. 151. – P. 544-554.
34. Almagro, P. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease / P. Almagro, R. Boixeda, J. Diez-Manglano et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2020. – Vol. 15. – P. 755-764.
35. Almansa, R. Host response cytokine signatures in viral and nonviral acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / R. Almansa, M. Sanchez-Garcia, A. Herrero // J. Interferon Cytokine Res. – 2011. – Vol. 31. – № 5. – P. 409-413.
36. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren et al. // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196-204.

37. Ashitani, J. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Ashitani J., Mukae H., Arimura Y., Matsukura S. //Intern. Med. – 2002. – Vol. 41. – № 3. – P. 181-185.
38. Bafadhel, M. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers /M. Bafadhel, S. McKenn, S. Terry // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 184. – № 6. – P. 662-671.
39. Bafadhel, M. 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 – 2012. – Vol. 186. – P. 48-55.
40. Balasubramanian, A. Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD / A. Balasubramanian, N.R. MacIntyre, R.J. Henderson et al. //Chest. –2019. – Vol. 156. – № 6. – P. 1111-1119.
41. Balkissoon, R. New treatment options for COPD: how do we decide phenotypes, endotypes or treatable traits? / R. Balkissoon // Chronic Obstr. Pulm. Dis. (Miami). – 2018. – Vol. 5. – № 1. – P. 72-80.
42. Barnes, P.J. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes//Eur. Respir. Monogr. – 2006. – Vol. 38. – P. 130-158.
43. Barnes, P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // Clin. Chest Med. – 2014. – Vol. 35. – P. 71–86.
44. Barnes, P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes //J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 138. – P. 16-27.
45. Bastian, A. Immunoglobulin A and secretory immunoglobulin A in the bronchoalveolar lavage from patients after lung transplantation / A. Bastian, C. Tunkel, M. Lins et al. // Clin. Transplant. – 2000. – Vol. 14. – №6. – P. 580-585.
46. Beech, A. Airway Bacteria Quantification Using Polymerase Chain Reaction Combined with Neutrophil and Eosinophil Counts Identifies Distinct COPD Endotypes / A. Beech, S. Lea, J. Li J. et al. //Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 1337.

47. Beeh, K.M. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial / K.M. Beeh, T. Glaab, S. Stowasser et al. // *Respir Res.* – 2013. – Vol. 14. – P. 116.
48. Bellou, V. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal / V. Bellou, L. Belbasis, A.K. Konstantinidis et al. // *BMJ.* – 2019. – Vol. 367. – P. 15358.
49. Berenson, C.S. Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease / C.S. Berenson, R.L. Kruzel, E. Eberhardt // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 208. – №12. – P. 2036-2045.
50. Bertens, L.C.M. Development and validation of a model to predict the risk of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / L.C.M. Bertens, J.B. Reitsma, K.G.M. Moons et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 493-499.
51. Bhat, T.A. Immune Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T.A. Bhat, L. Panzica, S.G. Kalathil, Y. Thanavala // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12. – Suppl 2. – S169-S175.
52. Bloom, C.I. Predicting COPD 1-year mortality using prognostic predictors routinely measured in primary care / C.I. Bloom, F. Ricciardi, L. Smeeth et al. // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 17. – №1. – P. 73.
53. Boeck, L. Prognostic assessment in COPD without lung function: the B-AE-D indices / L. Boeck, J.B. Soriano, M. Brusse-Keizer et al. // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 1635-1644.
54. Børvik, T. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population / T. Børvik, S.K. Brækkan, K. Enga et al. // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 473-481.
55. Bouym, A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Bouym // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21. – Suppl. 87. – P. 77-82.
56. Byun, M.K. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD / M.K. Byun, E.N. Cho, J. Chang et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 669-675.

57. Camp, P.G. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women /P.G. Camp, A. Ramírez-Venegas, R.H. Sansores et al. // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43. – №3. – P. 725-734.
58. Caramori, G. COPD immunopathology / G. Caramori, P. Casolari, A. Barczyk et al. //Semin. Immunopathol. – 2017. – Vol. 38. – P. 497–515.
59. Casanova, C. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort / C. Casanova, J.P. de Torres, A. Aguirre-Jaime // Am. J. Respir. Crit. Care. – 2011. – Vol. 184. – №9. – P. 1015-1021.
60. Castanheira, F.V.S. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation / F.V.S. Castanheira, P. Kubes // Blood. – 2019. – Vol. 133. – №20. – P. 2178-2185.
61. Celli, B.R. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, M. Decramer, J.A. Wedzicha et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191. – №7. – P.4-27.
62. Celli, B.R. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study / B.R. Celli, N.E. Thomas, J.A. Anderson // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. – №4. – P. 332-338.
63. Celli, B.R. 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. – 2004. – Vol. 350. – P. 1005-1012.
64. Chan, H.P. Role of BMI, airflow obstruction, St George's Respiratory Questionnaire and age index in prognostication of Asian COPD / H.P. Chan, A. Mukhopadhyay, Chong P.L. et al. // Respirology. – 2017. – Vol. 22. – №1. – P. 114-119.
65. Chang, C. Utility of the combination of serum highly-sensitive C-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute

exacerbation of COPD / C. Chang C., H. Zhu, N. Shen et al. // J. Bras. Pneumol. – 2014. – Vol. 40. – №5. – P. 495-503.

66. Cheng, G. Antibodies of IgG, IgA and IgM against Human Bronchial Epithelial Cell in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / G. Cheng G., N. Zhang N., Y. Wang et al. // Clin. Lab. 2016. – 2016. – Vol. 62. – №6. – P. 1101-1108.

67. Choi, J. Prognostic marker for severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}) and forced expiratory volume in one second (FEV_1) / J. Choi, J.K. Sim, J.Y. Oh et al. // BMC Pulm. Med. – 2021. – Vol. 21. – №1. – P. 152.

68. Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov et al. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2014. – Vol. 9. – P. 963-974.

69. Cook, D.G. Ethnic differences in fibrinogen levels: the role of environmental factors and the beta-fibrinogen gene / D.G. Cook, F.P. Cappuccio, R.W. Atkinson et al. // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 153. – P. 799-806.

70. Corlateanu, A. Prevalence and burden of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / A. Corlateanu, S. Covantev, A.G. Mathioudakis et al. // Respir. Investig. – 2016. – Vol. 54. – P. 387-396.

71. Cosio, M. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests / M. Cosio, H. Ghezzi, J.C. Hogg et al. // N. Eng. J. Med. – 1978. – Vol. 298. – №23. – P. 1277-1281.

72. Cosio, M.G. T lymphocytes / M.G. Cosio // In: Barnes PJ, ed. Chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. Lung biology in health and disease series. – Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2005. – Vol. 198. – P. 205-252.

73. Couillard, S. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions / S. Couillard, P. Larivee, J. Courteau, A. Vanasse // Chest. – 2017. – Vol. 151. – №2. – P. 366-373.

74. Couturaud, F. Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms / F. Couturaud, L. Bertoletti, J. Pastre et al. // JAMA. – 2021. – Vol. 325. – P. 59-68.

75. Daffa, N.I. Natural and disease-specific autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease /N.I. Daffa, P.J. Tighe, J.M. et al. // Clinical and experimental immunology. – 2015. – Vol. 180. – №1. – P. 155-163.

76. Dasgupta, A. Targeted therapy of bronchitis in obstructive airway diseases / A. Dasgupta, H. Neighbour, P. Nair // Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 140. – №3. – P. 213-222.

77. David, B. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait /B. David, M. Bafadhel, L. Koenderman L, A. De Soyza // Thorax. – 2021. – Vol. 76. – №2. – P. 188-195.

78. Demedts, I.K. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD / I.K. Demedts, A. Morel-Montero, S. Lebecque et al.// Thorax. – 2006. – Vol. 61. – №3. – P. 196.

79. DeVries, R. Low level air pollution and exacerbation of existing COPD: a case crossover analysis / R. DeVries, D. Kriebel, S. Sama // Environ. Health. – 2016. – Vol. 15. – P. 98.

80. Dey, T. Proteases and their inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease / T. Dey, J. Kalita, S. Weldon, C.C. Taggart // J. Clin. Med. – 2018. – Vol. 7. – P. 244.

81. Diagnosing COPD and predicting outcomes: Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management: Evidence review D. NICE Guideline. – No. 115. – London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2018.

82. Dicker, A.J. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.J. Dicker, M.L. Crichton, E.G. Pumphrey et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 141. – №1. – P. 117-127.

83. Dijk, W.D. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review /W.D. Dijk, L. Bemt, S. Haak-Rongen et al. // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12. – P. 151.
84. Donaldson, G.C. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD /G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith et al. // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 1091-1097.
85. Donaldson, G.C. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, A. Bhowmik // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – №10. – P. 847-852.
86. Flattet, Y. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD / Y. Flattet, N. Garin, J. Serratrice et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 467-475.
87. Forsslund, H. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes /H. Forsslund, M. Yang, M. Mikko et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* – 2016. – Vol. 12. – P. 35-48.
88. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2006. – Available from: [http://www. goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
89. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – 2020. – Available: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
90. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report) – Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. Accessed February 2, 2021.
91. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop

report (Based on an April 1998 meeting). – 2001. – Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

92. Golpe, R. Differences in systemic inflammation between cigarette and biomass smoke-induced COPD / R. Golpe, I. Martín-Robles, P. Sanjuán-López et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis. – 2017. – Vol. 12. – P. 2639-2646.

93. Groenewegen, K.H. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD / K.H. Groenewegen, A.M.W.J. Schols, E.F.M. Wouters // Chest. – 2003. – Vol. 124. – №2. – P. 459-467.

94. Guarascio, A.J. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA / A.J. Guarascio, S.M. Ray, C.K. Finch, T.H. Self // Clinicoecon. Outcomes Res. – 2013. – Vol. 5. – P. 235-245.

95. Guerrero, M. Readmission for acute exacerbation within 30 days of discharge is associated with a subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: a long-term observational study / M. Guerrero, E. Crisafulli, A. Liapikou et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – e0150737.

96. Gump, D.W. Role of infection in chronic bronchitis / D.W. Gump, C.A. Phillips, B.R. Forsyth et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1976. – Vol. 113. – P. 465-474.

97. Guo-Parke, H. Mechanisms of Virus-Induced Airway Immunity Dysfunction in the Pathogenesis of COPD Disease, Progression, and Exacerbation / H. Guo-Parke, D. Linden, S. Weldon et al. // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1205.

98. Halbert, R.J. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 523-532.

99. Halper-Stromberg, E. Systemic Markers of Adaptive and Innate Immunity Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and Spirometric Disease Progression / E. Halper-Stromberg, J.H. Yun, M.M. Parker et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2018. – Vol. 58. – №4. – P. 500-509.

100. Han, M.K. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M.K. Han, A. Agusti, P.M. Calverley et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – №5. – P. 598-604.

101. Han, M.K. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study / M.K. Han, H. Muellerova, D. Curran-Everett et al. // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1. – №1. – P. 43-50.

102. Han, M.K. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort / M.K. Han, P.M. Quibrera, E.E. Carretta et al. // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5. – P. 619-626.

103. Harper-Owen, R. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / R. Harper-Owen, A. Bhowmik // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – №4. – P. 677-683.

104. Hastie, A.T. 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 J.L. // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5. – №12. – P. 956-967.

105. Hattab, Y. Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y. Hattab, S. Alhassan, M. Balaan et al. // *Crit. Care Nurs. Q.* – 2016. – Vol. 39. – №6. – P. 124-130.

106. Heron M., Grutters J.C., ten Dam-Molenkamp K.M., Hijdra D., van Heugten-Roeling A., Claessen A.M. et al. Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung / M. Heron, J.C. Grutters, K.M. ten Dam-Molenkamp et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 523-531.

107. Hewitt, R. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma / R. Hewitt, H. Farne, A. Ritchie et al. // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2016. – Vol. 10. – P. 158-174.

108. Hiemstra, P.S. Altered macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease / P.S. Hiemstra // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2013. – Suppl. 10. – №6. – S180-S185.

109. Higham, A. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease / A. Higham, A. Beech, S. Wolosianka et al. // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – P. 1861-1864.
110. Holz, O. Potential prognostic value of biomarkers in lavage, sputum and serum in a five year clinical follow-up of smokers with and without COPD / O. Holz, B. Waschki, S. Roepcke et al. // *BMC*. – 2014. – Vol. 14. – P. 30.
111. Hosmer, D.W. Jr. *Applied Logistic Regression*. Third Edition / D.W. Jr. Hosmer, S. Lemeshow, R.X. Sturdivant. – New Jersey: John Wiley & Sons, 2013.
112. Hurst, J.R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1128-1138.
113. Jankowski, M. Activated factor XI and tissue factor in chronic obstructive pulmonary disease: Links with inflammation and thrombin generation / M. Jankowski, A. Undas, P. Kaczmarek, S. Butenas // *Thromb. Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. 242-246.
114. Jiang, D. The role of Toll-like receptors in non-infectious lung injury / D. Jiang, J. Liang, Y. Li, P.W. Noble // *Cell Res.* – 2006. – Vol. 16. – №8. – P. 693-701.
115. Jones, P.W. Health status and the spiral of decline / P.W. Jones // *COPD*. – 2009. – Vol. 6. – №1. – P. 59-63.
116. Keene, J.D. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene cohorts / J.D. Keene, S. Jacobson, K. Kechris et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195. – P. 471-481.
117. Kim, T.H. Fibrinogen as a potential biomarker for clinical phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.H. Kim, D.K. Oh, Kim T.H., Oh D.K., Oh Y.-M. et al. // *Thorac.* – 2018. – Vol. 10. – P. 5260–5268.
118. Kim, V. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: features and implications / V. Kim, G.J. Criner // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 133-141.

119. Kolsum, U. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts / U. Kolsum, G. Damera, T.H. Pham et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140. – 1181-1184.e7.

120. Koutsokera, A. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review / A. Koutsokera, K. Kostikas, L.P. Nicod, J.-W. Fitting // *Respir. Res.* – 2013. – Vol. 14. – №1. – P. 111.

121. Krieg, A.M. Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity / A.M. Krieg, J. Vollmer // *Immunol. Rev.* – 2007. – Vol. 220. – 251-269.

122. Kunisaki, K.M. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial / K.M. Kunisaki, M.T. Dransfield, J.A. Anderson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198. – P. 51-57.

123. Lambrecht, B.N. Lung dendritic cells and host immunity to infection / B.N. Lambrecht, J.B. Prins, H.C. Hoogsteden // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18. – P. 692-704.

124. Lange, P. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV(1) / P. Lange, D.M. Halpin, D.E. O'Donnell, W. MacNee // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11(Spec Iss). – P. 3-12.

125. Lankeit, M. Incidence of venous thromboembolism in COPD: Linking inflammation and thrombosis? / M. Lankeit, M. Held // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 369-373.

126. Lazar, M.H., Christensen P.J., Du M. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 impairs alveolar epithelial repair by binding to vitronectin / M.H. Lazar, P.J. Christensen, M. Du et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 31. – №6. – P. 672-678.

127. Lee, S.H. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema / S.H. Lee, S. Goswami, A. Grudo et al. // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – №5. – P. 567-569.

128. Leidy, N.K. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary / N.K. Leidy, T.K. Wilcox, P.W. Jones et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 323-329.

129. Levi, M. Bidirectional relation between inflammation and coagulation / M. Levi M, T. van der Poll T, H.R. Buller // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – №22. – P. 2698-2704.

130. Li, J. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis / J. Li, S. Sun, R. Tang et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 3079-3091.

131. Lin, B. The Association of Systemic Interleukin 6 and Interleukin 10 Levels with Sarcopenia in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / B. Lin, L. Bai, S. Wang, H. Lin // *Int. J. Gen. Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 5893-5902.

132. Linder, R. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms - cross-sectional data from a population based cohort-study / R. Linder, E. Rönmark, J. Pourazar et al. // *Respir. Res.* – 2015. – Vol. 16. – №1. – P. 28.

133. Lortet-Tieulent, J. International trends in COPD mortality, 1995-2017 / J. Lortet-Tieulent, I. Soerjomataram, J.L. López-Campos et al. // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54. – №6. – P. 1901791.

134. Lourenço, J.D. Th17/Treg-Related Intracellular Signaling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison between Local and Systemic Responses / J.D. Lourenço, W.R. Teodoro, D.F. Barbeiro et al. // *Cells.* – 2021– Vol. 10. – №7. – P. 1569.

135. Ma, A. Serum Levels of Autoantibodies Against Extracellular Antigens and Neutrophil Granule Proteins Increase in Patients with COPD Compared to Non-COPD Smokers / A. Ma, L. Wen, J. Yin et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2020. – Vol. 15. – P. 189-200.

136. MacLeod, M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact / M. MacLeod, A. Papi, M. Contoli et al. // *Respirology*. – 2021. – Vol. 26. – №6. – P. 532-551.

137. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Carbonara, J.F. Heremans // *Int. J. Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2. – №1. – P. 235-249.

138. Mannino, D.M. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalised exacerbations in people with COPD / D.M. Mannino, R. Tal-Singer, D.A. Lomas et al. // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* – 2015. – Vol. 2. – P. 23-34.

139. Marshak-Rothstein, A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease / A. Marshak-Rothstein // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 823-835.

140. Marsico, S. Human lung epithelial cells support human metapneumovirus persistence by overcoming apoptosis / S. Marsico S, F. Caccuri, P. Mazzuca et al. // *Pathog Dis.* – 2018. – Vol. 76. – №2. – Downloaded from <https://academic.oup.com/femspd/article/76/2/fty013/4923026> by guest on 04 January 2022

141. Martin, A.L. The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis / A.L. Martin, J. Marvel, K. Fahrbach et al. // *Respir. Res.* – 2016. – Vol. 17. – P. 40.

142. Mercado, N. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts / N. Mercado, K. Ito, P.J. Barnes // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70. – №5. – P. 482-489.

143. Merinopoulou, E. COPD exacerbations by disease severity in England / E. Merinopoulou, M. Raluy-Callado, S. Ramagopalan et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 697-709.

144. Miller, B.E. Plasma fibrinogen qualification as a drug development tool in chronic obstructive pulmonary disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium / B.E. Miller, R. Tal-Singer, S.I. Rennard et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. 607-613.

145. Mio, T. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells / T. Mio, D.J. Romberger, A.B. Thompson et al. // *Am. J. Respir Crit Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 1770-1776.

146. Miossec, P. Targeting IL-17 and TH17 Cells in Chronic Inflammation / P. Miossec, J.K. Kolls // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2012. – Vol. 11. – №10. – P. 763-776.

147. Miravittles, M. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis / M. Miravittles, T. Guerrero, C. Mayordomo et al. // *The EOLO Study Group. Respiration.* – 2000. – Vol. 67. – №5. – P. 495-501.

148. Mohan, A. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review / A. Mohan, S. Chandra, D. Agarwal et al. // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15. – №3. – P. 536-542.

149. Mohan, M. Fibrinogen: A Feasible Biomarker in Identifying the Severity and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Mohan, A. S K. C. Parthasarathi, J. Biligere Siddaiah, P.A. Mahesh // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13. – №8. – e16864.

150. Molfino, N.A. Gene-environment interactions in chronic obstructive pulmonary disease / N.A. Molfino, A.J. Coyle // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2008. – Vol. 3. – №3. – P. 491-497.

151. Murphy, T.F. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease / T.F. Murphy, A.L. Brauer, B.J.B. Grant // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – №2. – P. 195-199.

152. Narendra, D.K. Targeting IL-5 in COPD / D.K. Narendra, N.A. Hanania // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 1045-1051.

153. Neuberger, M. Acute and subacute effects of urban air pollution on cardiopulmonary emergencies and mortality: time series studies in Austrian cities / M. Neuberger, H. Moshhammer, D. Rabczenko // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2013. – Vol. 10. – P. 4728–4751.

154. Ni, L. Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Ni, C. Dong // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1431.

155. Ni, Y. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis / Y. Ni, G. Shi, Y. Yu et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1465–1475.

156. Pant, S. Airway inflammation and anti-protease defences rapidly improve during treatment of an acute exacerbation of COPD / S. Pant, E.H. Walters, A. Griffiths A. // *Respirology.* – 2009. – Vol. 14. – №4. – P. 495-503.

157. Parker, L.C. Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity /L.C. Parker, L.R. Prince, I. Sabroe // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 147. – P. 199-207.

158. Pascoe, S. 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.T. Dransfield et al. // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3. – P. 435-442.

159. Perera, W.R. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation / W.R. Perera, J.R. Hurst, T.M.A. Wilkinson // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – №3. – P. 527-534.

160. Ponce-Gallegos, M. Th17 Profile in COPD Exacerbations /M. Ponce-Gallegos, A. Ramírez-Venegas, R. Falfán-Valencia // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1857–1865.

161. Preston, R. J. Multifunctional specificity of the protein C/activated protein C GLA domain /R.J. Preston, E. Ajzner, C. Razzari C. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – №39. – P. 28850–28857.

162. Puhan, M.A. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index

/M.A. Puhan, J. Garcia-Aymerich, M. Frey et al. //Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 704-711.

163. Puhan, M.A. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts / M.A. Puhan, N.N. Hansel, P. Sobradillo et al. //BMJ Open. – 2012. – Vol. 2. – №6. – e002152.

164. Rabe, K.F. Chronic obstructive pulmonary disease /K.F. Rabe, H.Watz // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – №10082. – P. 1931-1940.

165. Rahimi-Rad, M.H. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M.H. Rahimi-Rad, B. Asgari, N. Hosseinzadeh, A. Eishi // Maedica (Buchar). – 2015. – Vol. 10. – №1. – P. 10-13.

166. Rahimi-Rad, M.H. Thrombocytopenia as a marker of outcome in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / M.H. Rahimi-Rad, S. Soltani, M. Rabieepour, S. Rahimirad // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2015. – Vol. 83. – №5. – P. 348-351.

167. Ravindran, M. Neutrophil Extracellular Trap Formation: Physiology, Pathology, and Pharmacology / M. Ravindran, M.A. Khan, N. Palaniyar // Biomolecules. – 2019. – Vol. 9. – №8. – P. 365.

168. Roberts, C.M. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / C.M. Roberts, D. Lowe, C.E. Bucknall // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – №2. – P. 137-141.

169. Rohde, G. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD / G. Rohde, I. Borg, A. Wiethege // Infection. – 2008. – Vol. 36. – №5. – P. 427-433.

170. Rohde, G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study/ G. Rohde, A. Wiethege, I. Borg et al. // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 37-42.

171. Roman-Rodriguez, M. GOLD 2021 Strategy Report: Implications for Asthma–COPD Overlap / M. Roman-Rodriguez, A. Kaplan // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2021. – Vol. 16. – P. 1709.

172. Saetta, M. 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.

173. 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.

174. Salvi, S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease / S. Salvi // *Clin. Chest Med.* – 2014. – Vol. 35. – P. 17-27.

175. Schildge, J. Die Mastzelle in der bronchoalveolären Lavage bei interstitiellen Lungenerkrankungen [Mast cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with interstitial lung diseases] / J. Schildge, B. Klar, M. Hardung-Backes // *Pneumologie.* – 2003. – Vol. 57. – №4. – P. 202-207.

176. Schneider, D. Increased cytokine response of rhinovirus-infected airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease / D. Schneider, S. Ganesan, A.T. Comstock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – №3. – P. 332-340.

177. Schuliga, M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease / M. Schuliga // *Biomolecules.* – 2015. – Vol. 5. – P. 1266-1283.

178. Seemungal, T.A. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Seemungal, R. Harper-Owen, A. Bhowmik // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – №4. – P. 677-683.

179. Seemungal, T.A. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Seemungal, G.C. Donaldson, A. Bhowmik // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – №5. – P. 1608–1613.

180. Seiler, C.L. Inhalation exposure to cigarette smoke and inflammatory agents induces epigenetic changes in the lung / C.L. Seiler, S. JuM, D. Kotandeniya et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – №1. – P. 11290.

181. Sethi, S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – Suppl 4. – S290–S295.

182. Sethi, S. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, N. Evans, B.J.B. Grant et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 465-471.

183. Shah, T. Understanding why patients with COPD get readmitted: a large national study to delineate the Medicare population for the readmissions penalty expansion / T. Shah, M.M. Churpek, M. Perrailon Coca // *Chest.* – 2015. – Vol. 147. – №5. – P. 1219-1226.

184. Shapira-Rootman, M. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Shapira-Rootman, M. Beckerman, U. Soimu et al. // *Emerg. Radiol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 257-260.

185. Siddiqui, S.H. Blood eosinophils: a biomarker of response to Extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease /S.H. Siddiqui, A. Guasconi, J. Vestbo et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192. – P. 523-525.

186. Sigari, N. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody in patients with wood-smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without rheumatoid arthritis / N. Sigari, N. Moghimi, F.S. Shahraki et al. // *Rheumatol. Int.* – 2015. – Vol. 35. – №1. – P. 85-91.

187. Sin, D.D. Mortality in COPD: role of comorbidities /D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano, A.G. Agusti // *Eur Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1245-1257.

188. Sin, D.D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality / D.D. Sin, L. Wu, S.F. Paul Man // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 1952–1959.

189. Sinden, N.J. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of “overspill” of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence / N.J. Sinden, R.A. Stockley // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – №10. – P. 930-936.

190. Singh, D. 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.

191. Singh, D. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019 / D. Singh, A. Agusti, A. Anzueto et al. // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53. – P. 1900164.

192. Siva, R. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial / R. Siva, R.H. Green, C.E. Brightling et al. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – №5. – P. 906-913.

193. Soler-Cataluña, J.J. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluña, M.A. Martinez-Garcia, P. Roman Sanchez // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – №11. – P. 925-931.

194. Suissa, S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 957-963.

195. Tam, A. Sex differences in lymphoid follicles in COPD airways / A. Tam, N. Tanabe, A. Churg et al. // *Respiratory research*. – 2020. – Vol. 21. – №1. – P. 46.

196. Tapson, V.F. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease / V.F. Tapson // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – №1. – P. 71-77.

197. Tashkin, D.P. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease / D.P. Tashkin, M.E. Wechsler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 335-349.

198. Taylor, A.E. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD / A.E. Taylor, T.K. Finney-Hayward, J.K. Quint // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol. 35. – №5. – P. 1039-1047.
199. The Top 10 Causes of Death. [(accessed on 28 May 2021)]. – Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
200. Thomas, B. Plasma fibrinogen in chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study conducted in a tertiary care hospital in puducherry, India / B. Thomas, S. Yuvarajan // *Br. J. Med. Med. Res.* – 2016. – Vol. 14. – P. 1-8.
201. Trappenburg, J.C.A. The impact of using different symptom-based exacerbation algorithms in patients with COPD / J.C.A. Trappenburg, A.C. van Deventer, T. Troosters et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 1260-1268.
202. Tudor, R.M. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / R.M. Tudor, I. Petrache // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122. – №8. – P. 2749–2755.
203. Van De Craen, B. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo / B. Van De Craen, P.J. Declerck, A. Gils A // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 130. – P. 576-585.
204. Varmaghani, M. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis / M. Varmaghani, M. Dehghani, E. Heidari et al. // *East Mediterr. Heal. J.* – 2019. – Vol. 25. – №1. – P. 47-57.
205. Vazzana, N. Diabetes mellitus and thrombosis / N. Vazzana, P. Ranalli, C. Cuccurullo et al. // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. 371-377.
206. Vedel-Krogh, S. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study / S. Vedel-Krogh, S.F. Nielsen, P. Lange et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – P. 965-974.
207. Vestbo, J. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team / J. Vestbo, A. Agusti, E.F. Wouters et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 189. – P. 1022-1030.

208. Vestbo, J. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD / J. Vestbo, L.D. Edwards, P.D. Scanlon et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – №13. – P. 1184–1192.

209. Vogelmeier, C.F. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary /C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez et al. //Respirology. – 2017. – Vol. 22. – №3. – P. 575-601.

210. Vogelmeier, C.F. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary /C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez et al. // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49. – P. 1700214.

211. Waeijen-Smit, K. Unmet Needs in the Management of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. Waeijen-Smit, S. Houben-Wilke, A. DiGiandomenico et al. // Intern. Emerg. Med. – 2021. – Vol. 16. – №3. – P. 559-569.

212. Walters, E.H. Airway inflammation and anti-protease defences rapidly improve during treatment of an acute exacerbation of COPD /E.H. Walters, A. Griffiths // Respirology. – 2009. – Vol. 14. – №4. – P. 495-503.

213. Wang, C. Progress in the Mechanism and Targeted Drug Therapy for COPD / C. Wang, J. Zhou, J. Wang et al. //Sig. Transduct Target Ther. – 2020. – Vol. 5. – №1. – P. 248.

214. Wang, H. Elevated circulating PAI-1 levels are related to lung function decline, systemic inflammation, and small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / H. Wang, T. Yang, D. Li et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 2369–2376.

215. Wang, Y. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD / Y. Wang, J. Xu, Y. Meng et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2018. – Vol. 13. – №4. – P. 3341–3348.

216. Waschki, B. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function / B. Waschki, H. Watz, O. Holz et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 981-987.

217. Wedzicha, J.A. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and risk of pulmonary embolism / J.A. Wedzicha, J.R. Hurst // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 103-104.

218. Weissman, G.E. Preferences for Predictive Model Characteristics among People Living with Chronic Lung Disease: A Discrete Choice Experiment / G.E. Weissman, K.N. Yadav, T. Srinivasan et al. // *Med. Decis. Making.* – 2020. – Vol. 40. – №5. – P. 633-643.

219. Whittaker Brown, S.-A. Recent Advances in the Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S.-A. Whittaker Brown, S. Braman // *Med. Clin. North America.* – 2020. – Vol. 104. – №4. – P. 615-630.

220. Wickenden, J.A. Cigarette smoke prevents apoptosis through inhibition of caspase activation and induces necrosis / J.A. Wickenden, M.C. Clarke, A.G. Rossi et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 562-570.

221. Wilkinson, T.M. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD / T.M. Wilkinson, J.R. Hurst, W.R. Perera et al. // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 317-324.

222. Winter, N.A. Sputum Gene Expression Reveals Dysregulation of Mast Cells and Basophils in Eosinophilic COPD / N.A. Winter, P.G. Gibson, V.M. McDonald, M. Fricker // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2021. – Vol. 16. – №4. – P. 2165-2179.

223. Young, A.L. Disease progression modeling in chronic obstructive pulmonary disease / A.L. Young, F.J.S. Bragman, B. Rangelov et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201. – №3. – P. 294-302.

224. Zhang, Z. Molecular Pathogenesis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Therapeutic Potential by Targeting AMP-Activated Protein Kinase / Z. Zhang, X. Cheng, L. Yue et al. // *J. Cell. Physiol.* – 2018. – Vol. 233. – №3. – P. 1999–2006.