

Данилов Руслан Станиславович

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Карнаушкина Мария Александровна

Официальные оппоненты:

Айсанов Заурбек Рамазанович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры

Шмелев Евгений Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» марта 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последних версиях GOLD при принятии решений в клинической практике, касающихся назначения или неназначения противовоспалительной терапии, рекомендуется в качестве ориентиров использовать оценку уровня эозинофилов периферической крови и тяжесть течения заболевания. У значительной части пациентов хронической обструктивно болезнью лёгких (ХОБЛ) наблюдается стабильное количество эозинофилов периферической крови $\geq 2\%$ в течение трёх лет [Vestbo J., et. al., 2008]. В то же время вариабельность уровня эозинофилов крови с течением времени может являться клинической проблемой, когда этот биомаркер используется при принятии решения о назначении или неназначении ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС), а также системных глюкокортикоидов (СГКС) при обострении заболевания [Southworth T., et. al., 2018]. Ряд факторов могут оказать влияние на вариабельность измерений эозинофилов в крови у отдельных пациентов. Важнейшими из них являются употребляемая пища, уровень физической активности, принимаемые лекарственные препараты, время проведения исследования. Поскольку существуют важные источники внутрииндивидуальной вариации, то в настоящее время признаётся, необходимость дальнейших исследований, чтобы лучше описать эту вариабельность у пациентов ХОБЛ [Gibson P.G., 2018] и понять ее влияние на принятие клинических решений.

Терапия, направленная на подавление эозинофильного воспаления, реализуемая при помощи глюкокортикостероидов (ГКС) – ИГКС в составе постоянной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении имеет как положительные, так и нежелательные эффекты. Назначение или неназначение терапии ГКС в настоящее время основывается на трёх основных параметрах – выраженность симптомов, частота предшествующих обострений и уровень эозинофилов периферической крови. Такой подход не во всех клинических ситуациях даёт чёткие ориентиры в отношении необходимости терапии ГКС. Речь идёт о тех ситуациях, когда оценка частоты предшествующих обострений у пациента затруднена, из-за того, что пациенты ХОБЛ не всегда могут правильно оценить наличие и тяжесть обострения заболевания. Также спорные ситуации могут возникать при интерпретации клинических данных, когда количество эозинофилов крови укладывается в промежуточные значения (>100 клеток / мкл, но <300 клеток / мкл), но не находится на повышенном уровне или имеет транзиторный характер. Возможным решением указанной проблемы может стать оценка предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови, то есть оценка вариабельности уровня эозинофилов крови, проведенная непосредственно перед назначением ГКС. Кроме того, при принятии клинического решения может быть использована оценка не только уровня эозинофилов периферической крови, но и оценка уровня их активности.

Степень разработанности. В настоящее время продемонстрирована стабильность уровня эозинофилов периферической крови у большинства пациентов ХОБЛ в течение года [Long G.H., et. al., 2020]. С другой стороны продемонстрировано, что у значительной части пациентов при наблюдениях более года регистрируется непостоянный уровень эозинофилов, а частота нежелательных явлений, связанных с назначением ИГКС зависит от вариабельности эозинофилов [Yoon J.K., et. al., 2020]. Пациентам ХОБЛ требуется регулярное наблюдение за уровнем эозинофилами в крови, однако желаемая частота повторных тестирований в настоящее время не определена. Вероятно, что при назначении терапии ГКС необходимо, чтобы было доступно как минимум два исследования за последний месяц [Berthon B.S., et. al., 2017]. В то же время, на сегодняшний день недостаточно данных для чёткого понимания того, как оценка предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови может быть использована при принятии решений в клинической практике, касающихся назначения или неназначения противовоспалительной терапии [Gibson P.G., 2018].

В настоящее время считается, что уровень эозинофильного катионного белка (ЕСР) отражает состояние активации эозинофилов [Bystrom J., et. al., 2011]. На сегодняшний день продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность ЕСР крови в качестве биомаркера обострения ХОБЛ [Yang Q.F., et. al., 2017]. Продemonстрирована отрицательная корреляция между уровнем ЕСР мокроты и степенью ограничения воздушного потока при сочетании бронхиальной астмы и ХОБЛ [Yang H., et. al., 2018]. Кроме того, на сегодняшний день продемонстрировано увеличение количества активированных эозинофилов, продуцирующих ЕСР, в субэпителии дыхательных путей у пациентов ХОБЛ в сравнении с бессимптомными курильщиками [Lams B.E., et. al., 2000]. Показано, что более низкие значения ОФВ₁ у пациентов ХОБЛ имеют связь с более высокой концентрацией ЕСР в мокроте, а у пациентов ХОБЛ с эмфиземой выявляются более высокие уровни ЕСР мокроты в сравнении с курильщиками без эмфиземы [Miller M., et. al., 2007]. В то же время, на сегодняшний день нет четких критериев, позволяющих использовать изменение показателей активности эозинофилов, в том числе основанных на оценке уровня ЕСР крови, при назначении терапии ГКС у пациентов ХОБЛ [Bystrom J., et. al., 2011].

В этой связи актуально изучение как вариабельности уровня эозинофилов крови, так и показателей уровня их активности для того, чтобы понять – как за счёт этих дополнительных оценок может быть индивидуализирован сложившийся на сегодняшний день подход к ведению пациентов ХОБЛ, основанный на оценке выраженности симптомов, частоты обострений и оценке уровня эозинофилов крови при принятии решений в клинической практике.

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

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности течения ХОБЛ в зависимости от характера изменения уровня эозинофилов крови.
2. Установить возможность использования оценки вариабельности уровня эозинофилов крови у пациентов ХОБЛ в период ремиссии заболевания в качестве предиктора его тяжёлого течения и эффективности терапии глюкокортикостероидами.
3. Выявить характер изменений уровня ЕСР крови у пациентов ХОБЛ в стабильный период и при обострении заболевания с учетом его тяжести, частоты обострений, наличия противовоспалительной терапии.
4. Охарактеризовать значение уровней эозинофилов и ЕСР, как предикторов частоты и тяжести обострений, риска развития пневмоний и прогноза течения ХОБЛ, их влияние на формирование клинико-функциональных особенностей течения заболевания.
5. Изучить прогностическое значение уровней эозинофилов и ЕСР в определении частоты и тяжести обострений, риска развития пневмонии и формировании клинико-функциональных особенностей течения заболевания.

Научная новизна. Впервые проанализирована возможность оценки риска развития обострений ХОБЛ, а также эффективности терапии ГКС на основании оценки уровня эозинофилов крови в сочетании с оценкой их вариабельности и активности. Новыми являются данные о том, что оценка предшествующей динамики (вариабельности) уровня эозинофилов крови может быть использована в качестве предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении. Впервые продемонстрировано, что высокий уровень ЕСР у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков. Новыми являются данные о наличии обратной связи между уровнем ЕСР крови и ОФВ1. Приоритетными являются данные о том, что уровень ЕСР крови может быть использован в качестве предиктора риска обострений, риска развития пневмоний, а также предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении. Получены новые данные, демонстрирующие, что наиболее значимыми критериями, способным, предсказывать положительный терапевтический ответ при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении, являются частота предшествующих обострений и наличие транзиторного или постоянного повышения уровня эозинофилов.

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

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

Методология и методы исследования. Основными критериями включения были следующие: возраст ≥ 40 лет, но < 70 лет; документально подтверждённый диагноз ХОБЛ; курящие или бросившие курить, с анамнезом курения > 10 пачка/лет. Основными критериями невключения были: несоответствие выполненной спирометрии критериям ATS/ERS; установленный ранее диагноз бронхиальной астмы; повышение общего Ig E > 100 МЕ/мл; наличие бронхиальной астмы у ближайших родственников; другие хронические заболевания дыхательных путей; застойная хроническая сердечная недостаточность; системные заболевания соединительной ткани, неприверженность пациента назначенной терапии.

У каждого пациента проводился сбор анамнеза жизни и заболевания. Особое внимание уделялось стажу курения, вычислялся индекс пачка / лет. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания, стандартная бронходилатационная проба, тест 6-минутной ходьбы (6-МШТ), рассчитывался индекс BODE. Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, исследование уровня ЕСР и общего IgE крови. Соблюдению правил забора проб крови уделялось особое внимание. Всем пациентам проводилась оценка рентгенограммы грудной клетки в двух проекциях.

Из числа включённых в исследование пациентов случайным образом было отобрано 64 человека, которым было проведено дополнительное обследование, включавшее общую бодиплетизмографию с исследованием диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL CO), МСКТ грудной клетки с денситометрией легочной ткани.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась при помощи пакета программ «STASTICA for Windows 10.0». При оценке различий средних двух независимых групп

использовался U-критерия Манна-Уитни, трёх и более групп – критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении частот качественных признаков использовалось значение хи-квадрат (χ^2). Для анализа зависимостей проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Положения, выносимые на защиту:

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

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, полученных в ходе проведенного исследования, подтверждается достаточным объемом данных клинического, функционального, лабораторного и рентгенологического обследования с использованием современной аппаратуры и соблюдением стандартных методик, современных методов статистической обработки полученных данных. Материалы, исследования доложены и обсуждены на XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019 г.), XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2019 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения и результаты исследования соответствуют формуле специальности 14.01.04 Внутренние болезни. Диссертация соответствует области исследования специальности, в частности пунктам 2, 4 и 5 паспорта специальности 14.01.04 Внутренние болезни.

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

Личное участие автора. Автор принимал непосредственное участие в разработке идеи протокола исследования, участвовал в обследовании пациентов, сборе и дальнейшей обработке полученных данных. В соавторстве подготовил публикации для печати.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинических групп и методов исследования, результатов клинико-функциональных и лабораторных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 24 таблицами. Библиографический указатель содержит 271 источник литературы, из которых 36 на русском языке, 235 на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В рамках проведенного исследования было предусмотрено 4 визита.

Визит 1. У пациентов ХОБЛ в период обострения заболевания проводилась оценка жалоб, анамнеза, объективного статуса. Лабораторное обследование включало развернутый клинический анализ крови, определение уровня ЕСР и общего IgE крови.

На основании ретроспективной оценкой стабильности повышения уровня эозинофилов крови за предыдущие годы было выделено три группы пациентов: пациенты без повышения уровня эозинофилов – если в $\geq 75\%$ случаев уровень эозинофилов крови был ≤ 100 клеток/мл; пациенты со стабильным повышением уровня эозинофилов – если в $\geq 75\%$ случаев уровень эозинофилов крови был ≥ 300 клеток/мл; с транзиторным повышением эозинофилов – если в $\geq 75\%$ анализов крови уровень эозинофилов крови был ≥ 100 , но ≤ 300 клеток/мл. На основании оценки уровня ЕСР пациенты были разделены на две группы: пациенты с повышением ЕСР – если ЕСР ≥ 24 нг/мл; без повышения ЕСР – если ЕСР < 24 нг/мл.

Функциональное обследование включало спирометрию и 6-МШТ. Рентгенологическое обследование – выполнение и оценку рентгенограммы грудной клетки в двух проекциях. Случайным образом было отобрано 64 человека, которым были проведены дополнительные исследования – общая бодиплетизмография с исследованием диффузионной способности легких, МСКТ грудной клетки с денситометрией легочной ткани.

Визит 2 – телефонный визит. В течение 12 месяцев после визита включения минимум три раза у пациентов по телефону уточнялось наличие / отсутствие симптомов обострения ХОБЛ. Если пациент сообщал о наличии у него симптомов обострения заболевания – он приглашался для проведения третьего визита.

Визит 3 – проводился в случае развития обострения ХОБЛ или пневмонии. Во время визита проводилась объективное обследование, оценка общего анализа крови, назначалась терапия обострения в соответствии существующими рекомендациями.

Визит 4 проводился через 12 месяцев после визита включения в стабильный период течения заболевания. Выполнялись объективное общеклиническое обследование, исследование общего анализа крови, уровня ЕСР крови, спирометрия, 6-МШТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

Сравнение клинико-функциональных характеристик пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови. Стратификация пациентов по динамике изменения уровня эозинофилов крови позволила проанализировать связь динамики изменения

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

В указанных группах был проведен сравнительный анализ клинико-anamнестических и функциональных характеристик пациентов. Сравнение выделенных групп пациентов по указанным этим показателям не выявило статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). В то же время группы достоверно различались только по уровню эозинофилов крови ($p < 0,05$) (таблица 2).

Сравнение пациентов с различной частотой обострения ХОБЛ, наличием и отсутствием пневмоний. Для того чтобы выявить различия клинико-anamнестических и функциональных показателей между группами пациентов, стратифицированных по частоте обострений, было выделено две группы пациентов. В первую группу вошли пациенты с одним обострением или без обострений в течение года, во вторую – с двумя и более обострениями в течение года. Сравнение выделенных групп не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$) по клинико-anamнестическим и функциональным характеристикам. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по частоте развития обострений в группах пациентов без повышения уровня эозинофилов крови, с транзиторным повышением и постоянным повышением уровня эозинофилов крови. Сравнение групп пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови по частоте обострений в течение года представлено в таблице 3.

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

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

Признак	Без повышения эозинофилов (n=35)	Транзиторное повышение эозинофилов (n=98)	Постоянное повышение эозинофилов (n=28)	p _{a-b} ¹	p _{a-c} ¹	p _{b-c} ¹	p ²
	a	b	c				
Возраст, лет	62 [54; 68]	64 [56; 72]	62 [54; 70]	0,688	0,890	0,520	0,515
Индекс курения, пачка/лет	40 [25; 60]	45 [40; 53]	40 [25; 67]	0,263	0,263	0,726	0,623
Кашель, баллы	2 [1; 3]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,660	0,839	0,663	0,725
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,946	0,946	0,946	0,985
mMRC, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,813	0,823	0,821	0,771
САТ, баллы	14 [10; 16]	11 [9; 16]	10 [6; 10]	0,807	0,869	0,811	0,827
ФЖЕЛ, % от должного	82 [72; 94]	90 [75; 103]	83 [70; 96]	0,087	0,740	0,340	0,277
ОФВ1, % от должного	65 [49; 75]	68 [58; 76]	65 [55; 79]	0,515	0,520	0,890	0,688
6-МШТ, метры	520 [390; 680]	560 [356; 670]	410 [300; 564]	0,996	0,074	0,074	0,277
Индекс BODE, баллы	1 [1; 3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,850	0,943	0,850	0,771
Обострения за 12 мес., n	1 [1; 2]	2 [1; 3]	1 [1; 3]	0,422	0,721	0,661	0,623
Курсы АБТ (12 мес.), n	1 [0; 1]	1 [1; 2]	1 [1; 1]	0,304	0,438	0,665	0,623
Госпитализация (12 мес.), n	2	18	6	0,342	0,372	0,835	0,623
Пневмония (12 мес.), n	8	29	10	0,262	0,445	0,537	0,532
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), n	8	23	13	0,121	0,133	0,107	0,266
СГКС (12 мес.) при обострении, n	3	10	3	0,537	0,242	0,722	0,725
Тройная терапия (12 мес.), n	4	18	6	0,847	0,847	0,847	0,725
Эозинофилы крови при обострении, %	1,5 [1,2; 2,1]	3,3 [2; 4,2]	4,8 [3,5; 5,8]	0,012*	0,031*	0,011*	0,002*
Эозинофилы крови при обострении, клеток/мл	130 [110; 185]	228 [144; 335]	460 [383; 570]	0,021*	0,013*	0,019*	0,018*
Эозинофилы крови при обострении, клеток/мл	113 [90; 150]	190 [123; 300]	370 [330; 421]	0,017*	0,022*	0,015*	0,009*
Примечания: ¹ сравнение показателей в группах: U-критерий Манна-Уитни при сравнении количественных, хи-квадрат при сравнении качественных показателей ² сравнение показателей в группах – критерий Краскела-Уоллиса * p < 0,05							

Таблица 3 – Сравнение пациентов с различной частотой обострения ХОБЛ в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

Признак	<2 обострений / год (n=71)	≥2 обострений / год (n=90)	p
Кашель, баллы	2 [2; 3]	2 [1; 3]	0,994
Продукция мокроты, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,064
mMRC, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,605
САТ, баллы	11 [9; 16]	12 [9; 15]	0,544
ФЖЕЛ, % от должного	86 [74,8; 101,5]	84 [74; 99]	0,692
ОФВ1, % от должного	68 [59,5; 78,25]	67 [53; 75]	0,605
6-МШТ, метры	560 [373; 680]	470 [350; 650]	0,344
Индекс BODE, баллы	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,442
СГКС (12 мес.) при обострении, n	1	12	0,064
Постоянный прием ИГКС (12 мес.), n	17	37	0,064
Тройная терапия (12 мес.), n пациентов	13	21	0,426
СГКС (12 мес.) при обострении, n	1	12	0,064
Пациенты без повышения уровня эозинофилов крови, %	13,19	8,99	0,442
Пациенты с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови, %	25,70	34,27	0,140
Пациенты с постоянным повышением уровня эозинофилов крови, %	11,11	6,74	0,426
Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни для количественных данных, хи-квадрат при сравнении качественных показателей)			

Сравнение пациентов с наличием и отсутствием терапии глюкокортикостероидами.

Для изучения влияния постоянной противовоспалительной терапии в течение года на клиничко-anamнестические и функциональные показатели, а также уровень эозинофилов крови, было проведено сравнение групп пациентов, стратифицированных в зависимости от режима использования ИГКС в составе постоянной терапии. Было выделено две группы пациентов – получавших и не получавших постоянно ИГКС. Проведён сравнительный анализ клиничко-anamнестических и функциональных показателей пациентов на фоне постоянной терапии ИГКС, либо, соответственно, её отсутствия. При проведении сравнительного анализа по указанным показателям между выделенными группами пациентов выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по таким признакам, как выраженность одышки по шкале mMRC, частота обострений, ОФВ1, индекс BODE. В то же время, указанные группы пациентов не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) по уровню эозинофилов крови, как при стабильном течении заболевания, так и при обострении заболевания (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение пациентов в зависимости от использования ИГКС в составе постоянной терапии в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

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

Сравнение клинико-anamнестических и функциональных показателей в группе пациентов без постоянного повышения уровня эозинофилов (таблица 5) и в группе с транзиторным повышением эозинофилов крови (таблица 6), стратифицированных в зависимости от режима использования ИГКС не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$). В то же время обращает на себя внимание, что у получавших ИГКС в группе пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови обострения регистрировался в среднем в два раза реже, у них были менее выраженные симптомы заболевания, хотя различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Между получавшими и не получавшими постоянной терапии ИГКС у пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по таким показателям как выраженность одышки и частота обострений (таблица 7). Ни в одной из трёх групп пациентов стратификация по режиму использования ИГКС не позволила выявить различий ($p > 0,05$) по уровню эозинофилов крови как при стабильном течении заболевания, так и при обострении заболевания.

Для того чтобы оценить, как влияет назначение СГКС при обострении заболевания на клинико-anamнестические и функциональные показатели проведено сравнение групп пациентов, стратифицированных в зависимости от использования СГКС при обострении. Сравнение указанных показателей выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами по частоте обострений в течение года и по уровню эозинофилов крови при обострении заболевания.

Таблица 5 – Сравнение пациентов без повышения уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=35)

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

Таблица 6 – Сравнение пациентов с транзиторным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=98)

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

Таблица 7 – Сравнение пациентов с постоянным повышением уровня эозинофилов крови в зависимости от использования ИГКС в течение года (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=28)

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

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

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

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

Корреляционные отношения между клинико-анамнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов. Для установления связи между клинико-функциональными показателями у обследуемых пациентов был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Анализ продемонстрировал отсутствие корреляционной связи между клинико-анамнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови как при стабильном течении, так и при обострении заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что необходим учёт дополнительных факторов, позволяющих установить связь между клинико-анамнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови.

Клинико-анамнестические и функциональные характеристики пациентов с различным уровнем эозинофильного катионного белка. Учитывая незначительные различия между клинико-функциональными показателями в группах с различной динамикой изменения уровня эозинофилов, отсутствие корреляции между клинико-анамнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови, а также с целью поиска дополнительных факторов, позволяющих установить связь между клинико-анамнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов крови была проведена стратификация пациентов по уровню ECP. В первую группу включены пациенты с повышением ECP, во вторую – без повышения ECP. Между группами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по следующим показателям: продукция мокроты, выраженность одышки по шкале mMRC, индекс BODE, частота обострений, количество курсов АБТ в течение года. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ клинико-функциональных параметров пациентов с различным уровнем ЕСР (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

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

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

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

Клинико-функциональная характеристика пациентов группы дополнительного обследования представлена в таблице 9. Сравнение клинико-функциональных и рентгенологических характеристик пациентов группы дополнительного обследования, стратифицированных по уровню ЕСР, представлено в таблице 10.

Таблица 9 – Клинико-функциональная характеристика пациентов группы дополнительного обследования (n=64)

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

Таблица 10 – Сравнение клинико-функциональных и рентгенологических характеристик пациентов группы дополнительного обследования, стратифицированных по уровню ЕСР (n=64)

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

С целью поиска статистически значимых связей между клинико-anamнестическими показателями и уровнем ЕСР имеющиеся данные были подвергнуты регрессионному анализу. В качестве зависимой переменной использовался уровень ЕСР, в качестве независимых – остальные факторы. Статистически значимые результаты проведенного регрессионного анализа приложены в таблице 11. Полученные данные продемонстрировали наличие статистически достоверной ($p > 0,05$) связи не только между уровнем ЕСР и уровнем эозинофилов крови, но и между уровнем ЕСР и указанными клинико-anamнестическими показателями.

Таблица 11 – Статистически значимые результаты регрессионного анализа (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, n=161)

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

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

Для частоты обострений ХОБЛ и уровня эозинофилов рассчитывалось отношение шансов (ОШ) их влияния на развитие обострений в течение следующих 12 месяцев. Проведённый линейный дискретный анализ продемонстрировал, что наиболее значимыми критериями, способным, предсказывать характер терапевтического ответа при назначении ИГКС и СГКС при обострении, являлись частота обострений и наличие транзиторного или постоянного повышения уровня эозинофилов (ОШ=10,6 [2,76; 35,4], p <0,01).

Полученные результаты позволили предложить ещё один подход для стратификации пациентов – стратифицировать их как по уровню эозинофилов крови (<100 клеток / мл и ≥ 100 клеток / мкл), так и по количеству среднетяжёлых и тяжёлых обострений в течение года (<2 обострений / год и ≥ 2 обострений / год). При проведении сравнительного анализа пациентов стратифицированных указанным образом пациенты с уровнем эозинофилов крови <100 клеток / мл, ECP <24 нг/мл и <2 обострений / год имели статистически значимые различия ($p < 0,05$) с пациентами, имеющими уровень эозинофилов крови ≥ 100 клеток / мл, ECP ≥ 24 нг/мл и ≥ 2 обострений / год, по таким признакам, как выраженность одышки по шкале mMRC, индекс BODE, количество курсов АБТ в течение года (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение клинико-функциональных характеристик пациентов, стратифицированных по уровню эозинофилов, уровню ECP и количеству обострений / госпитализаций (основанная группа плюс группа дополнительного обследования, $n=161$)

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведённого исследования продемонстрировано, что более достоверным маркером участия эозинофилов в воспалительном процессе у пациентов ХОБЛ является не только повышение уровня эозинофилов периферической крови ≥ 300 клеток / мкл, но и повышение уровня ECP. Продemonстрирована значимость оценки вариабельности уровня эозинофилов периферической крови в определении тактики ведения пациентов ХОБЛ. Оценка трёх указанных критериев (оценка частоты предшествующих обострений, оценка вариабельности уровня эозинофилов и уровня ECP) поможет принимать оптимальные решения в повседневной клинической практике, направленные на подбор оптимальной терапии, снижения риска развития обострений и пневмоний.

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Транзиторное или постоянное повышение уровня эозинофилов крови, а также повышение уровня ЕСР крови у пациентов ХОБЛ может быть использовано в качестве предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в составе постоянной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении заболевания (в контексте с другими данными анамнеза, объективного и параклинического обследований).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Данилов Р.С.** Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Карнаушкина, Р.С. Данилов // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – Т. 96. – № 10. – С. 54-62. [Scopus].
2. **Данилов Р.С.** Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии у пациента с эозинофильным фенотипом хронической обструктивной болезни легких / М.А. Карнаушкина, Р.С. Данилов // **Медицинский алфавит**. – 2019. – Т. 3. – № 29 (404). – С. 40-45. [Перечень ВАК].
3. **Данилов Р.С.** Эозинофильный катионный белок как неинвазивный маркер характера воспалительного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, Р.С. Данилов, И.С. Комарова, В.А. Петров // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 59-66. [Scopus].

4. **Данилов Р.С.** Эозинофильный катионный протеин как чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления и предиктор тяжелого течения хронической обструктивной болезни лёгких. / **Р.С. Данилов**, М.А. Карнаушкина, С.Л. Бабак, М.В. Горбунова // **Georgian medical news (Медицинские новости Грузии)**. – 2021. – №2 (311). – С. 92-98. [Scopus].
5. **Данилов Р.С.** Эозинофилы как биологический маркер тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких / М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, **Р.С. Данилов**, В.А. Петров // XIV национальный конгресс терапевтов, Москва, 20-22 ноября 2019 года. – Москва: ООО «КСТ Интерфорум», 2019. – С. 38-39.
6. **Данилов Р.С.** Эозинофильный катионный белок как чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления у пациентов ХОБЛ / М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, **Р.С. Данилов**, В.А. Петров // XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием, 29 октября – 1 ноября 2019 г., Москва : сборник трудов конгресса / под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 141.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

6-МШТ	тест 6-минутной ходьбы (six-minute walk)
АБТ	антибактериальная терапия
ГКС	глюкокортикостероид
ДДАХ	длительнодействующий антихолинергик
ДДБА	длительнодействующий β 2-агонист
ИГКС	ингаляционный глюкокортикостероид
ОЕЛ	общая ёмкость лёгких
ООЛ	остаточный объём лёгких
ОФВ1	объём форсированного выдоха за первую секунду
СГКС	системный глюкокортикостероид
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
САТ	оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test)
ЕСР	эозинофильный катионный белок
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких
Ig E	иммуноглобулин E
mMRC	модифицированная шкала одышки Medical Research Council