

Маркеры Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов[✉], Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить частоту выявления маркеров Т2-воспаления дыхательных путей у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследованы 173 взрослых амбулаторных пациента (мужчин 80%) с ХОБЛ в возрасте от 40 до 89 лет, не имевших ранее диагноза бронхиальной астмы. Исследование функции легких выполняли методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания). Оценку чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществляли с помощью уровней специфических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определяли импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измеряли на хемилюминесцентном газоанализаторе (LR4100, Logan Research, Великобритания). Качество жизни пациентов определяли при помощи русскоязычных версий респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и опросника CAT (COPD Assessment Test). Статистический анализ проводили с использованием программ Statistica версии 10.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты. Самыми частыми маркерами Т2-воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ были уровни ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл (36%) и FeNO > 20 ppb (20%). Больше число пациентов с эозинофилией крови отмечалось в группе с частыми обострениями ХОБЛ. Наличие аллергии подтверждено у 5% больных ХОБЛ. Т2-зависимые заболевания (аллергический ринит, назальный полипоз, atopический дерматит) выявлены у 7% пациентов.

Заключение. Признаки Т2-воспаления дыхательных путей наблюдались у 40% пациентов с ХОБЛ без сопутствующей бронхиальной астмы. Уровень ЭОЗ крови ≥ 150 кл/мкл был ассоциирован с частыми обострениями ХОБЛ. Сопутствующие Т2-зависимые заболевания (аллергический ринит, назальный полипоз, atopический дерматит) у пациентов с ХОБЛ выявлялись редко.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, биомаркеры, Т2-воспаление дыхательных путей

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Маркеры Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2025;97(3):250–256. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203147

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Markers of T2-airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina R. Sergeeva, Alexander V. Emelyanov[✉], Evgeniya V. Leshenkova, Antonina A. Znakhurenko

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess biomarkers of T2-inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. We examined 173 adult outpatients (80% male, age 40–89 yrs) with COPD. Lung function tests were assessed by using the Spirograph 2120 (Vitalograph, UK). Blood eosinophils (Eos) were measured by automatic haemoanalyser. Atopic status was determined by serum specific immunoglobulin E to common inhalant allergens. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was measured by a chemiluminescence analyzer (LR4100, Logan Research, Rochester, UK). Symptoms and quality of life were assessed by using Russian versions of St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and COPD Assessment Test. Statistical analyses were performed with Statistica ver. 10.0 (StatSoft, Inc., USA).

Results. The most frequent marker was blood Eos ≥ 150 cell/ μ l (36%), less often was elevated level FeNO ≥ 20 ppb, allergy was rare (5%) and house dust mites were the common allergen. T2-associated diseases (allergic rhinitis, nasal polyposis, atopic dermatitis) were diagnosed in 7% patients.

Conclusion. Forty percent of patients with COPD without concomitant asthma have markers of T2-airway inflammation in a real clinical practice. The most frequent marker was blood Eos ≥ 150 cell/ μ l that was associated with rate of COPD exacerbation. Frequency of concomitant T2-diseases (allergic rhinitis, nasal polyps, atopic dermatitis) was low.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, biomarkers, T2-inflammation

For citation: Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA. Markers of T2-airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(3):250–256. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203147

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Емельянов Александр Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии. E-mail: emelav@inbox.ru

[✉]Alexander V. Emelyanov. E-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

Сергеева Галина Раисовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии

Galina R. Sergeeva. ORCID: 0000-0003-1544-4336

Лешенкова Евгения Владиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии

Evgeniya V. Leshenkova. ORCID: 0000-0003-4616-3166

Знахуренко Антонина Александровна – ассистент каф. пульмонологии

Antonina A. Znakhurenko. ORCID: 0009-0008-3218-3397

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является гетерогенным заболеванием. В его развитии принимают участие разные механизмы (эндотипы), сочетание которых приводит к разнообразным клиническим проявлениям (фенотипам). Их понимание важно для персонализированного лечения пациентов.

При ХОБЛ хроническое воспаление дыхательных путей (ДП) чаще связывается с Т1-эндотипом, в развитии которого принимают участие лимфоциты Т-хелперы (Th) 1-го типа, макрофаги, нейтрофилы и другие клетки. У части пациентов доминирует Т2-воспаление ДП с участием Th 2-го типа, врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, В-лимфоцитов и эозинофилов [1]. Его наличие ассоциировано с более высокой частотой обострений ХОБЛ и является показанием для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС и ГКС), а также препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [2]. Маркерами Т2-эндотипа являются количество эозинофилов мокроты $\geq 2\%$, периферической крови ≥ 150 кл/мкл, уровень оксида азота (NO) выдыхаемого воздуха (FeNO) > 20 ppb и клинически выявляемая гиперчувствительность к аллергенам [3]. Известно, что Т2-воспаление ДП преобладает у больных бронхиальной астмой (БА) и достигает 50–70% [4]. Согласно полученным нами данным при тяжелой БА хотя бы один из маркеров Т2-воспаления ДП встретился более чем у 90% больных [5].

В странах Северной Америки и Европы Т2-эндотип ХОБЛ может наблюдаться у 20–40% пациентов, не имеющих сопутствующей БА [6–10]. Его частота и характеристика маркеров у российских пациентов изучены пока недостаточно.

Цель исследования – оценить частоту выявления маркеров Т2-воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации проведено одноцентровое одномоментное и ретроспективное исследование, в которое с января 2020 по январь 2023 г. включены пациенты с ХОБЛ ($n=173$). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Критерии включения больных в исследование:

- наличие установленного диагноза ХОБЛ ≥ 1 года [11];
- возраст пациента ≥ 40 лет;
- правильное использование ингаляционных препаратов;
- отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие БА в анамнезе;
- любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты или способность пациента участвовать в исследовании;
- беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования;
- ухудшение ХОБЛ, требовавшее изменения терапии, применения оральных или парентеральных форм ГКС и/или депо-инъекций ГКС за 30 дней до оценки уровней маркеров;
- перенесенная в течение последних 30 дней вирусная или бактериальная инфекция;
- отказ больного.

Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия.

Анализировались демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ: ухудшение симптомов, потребовавшее незапланированного обращения за медицинской помощью, использование антибактериальной терапии и /или курса системных ГКС (СГКС), госпитализации за предшествующие 12 мес. Оценивали проводимую терапию ХОБЛ, включающую антихолинергические препараты длительного действия (АХДД), длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА), ИГКС, СГКС. Дозы ИГКС рассчитывались в пересчете на беклометазона дипропионат (мкг), СГКС – в пересчете на преднизолон (мг).

Больные, перенесшие в течение предшествующего года ≥ 2 нетяжелых обострений, потребовавших амбулаторного лечения антибиотиками и/или СГКС (либо ≥ 1 госпитализаций), включены в группу ХОБЛ с высоким риском обострений (1-я группа). Пациенты с 1 нетяжелым обострением или без таковых составили группу ХОБЛ с невысоким риском их развития (2-я группа).

Всем больным выполняли спирометрию с оценкой обратимости обструкции и отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) / форсированной жизненной емкости легких через 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола (спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания), измеряли индекс массы тела (ИМТ). Тяжесть бронхиальной обструкции оценивали по постбронхолитическому значению $ОФВ_1$ на основании критериев Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 2024): легкая ($ОФВ_1 > 80\%$ от должного, GOLD I), средней тяжести течения ($ОФВ_1 = 50–80\%$ от должного значения, GOLD II), тяжелое ($ОФВ_1 = 30–50\%$ от должного, GOLD III), крайне тяжелое ($ОФВ_1 < 30\%$, GOLD IV). Качество жизни пациентов и влияние симптомов ХОБЛ на жизнь пациента определяли при помощи русскоязычных версий респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и опросника ХОБЛ – CAT [COPD (chronic obstructive pulmonary disease) Assessment Test].

Оценку чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществляли с помощью уровней специфических иммуноглобулинов (Ig) Е в сыворотке крови ($> 0,35$ кУ/л; Phadia AB, Швеция). Количество эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень FeNO измерялся согласно рекомендациям Американского торакального общества (American Thoracic Society) / Европейского респираторного общества (European Respiratory Society) на хемилуминесцентном газоанализаторе (LR4100, Logan Research, Великобритания) у 68 больных. Уровни маркеров оценивали через ≥ 30 дней после очередного обострения [12]. Маркерами Т2-воспаления ДП считали $ЭОЗ \geq 150$ кл/мкл, $FeNO \geq 20$ ppb, а также наличие клинически значимой гиперчувствительности к аллергенам.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения признаков определяли по методу Колмогорова–Смирнова. При сравнительном анализе групп применяли непараметрические критерии Манна–Уитни (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных). Нулевую гипотезу (ошибку 1-го рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica версии 10.0 (StatSoft Inc., США).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ХОБЛ
Table 1. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Характеристика	ХОБЛ			<i>P</i> _{1,2}
	все больные (<i>n</i> =173)	с высоким риском обострений (1) (<i>n</i> =89)	с низким риском обострений (2) (<i>n</i> =84)	
Пол мужской, абс. (%)	139 (80)	71 (80)	68 (81)	0,848
ИМТ, кг/м ²	24,6 (21,9–28,0)	24,6 (21,9–28,4)	24,5 (21,9–28,0)	0,898
Возраст, лет	63 (57–68)	63 (57–68)	63 (57–68)	0,694
Высшее образование, абс. (%)	56 (41)	33 (43)	23 (38)	0,544
Длительность ХОБЛ, лет	4 (2–8)	5 (3–8)	3 (2–6)	0,010
Тяжесть ХОБЛ, абс. (%):				
легкая	15 (9)	6 (7)	9 (11)	0,357
средняя	69 (40)	30 (34)	39 (46)	0,107
тяжелая	72 (41)	41 (46)	31 (37)	0,230
крайне тяжелая	17 (10)	12 (13)	5 (6)	0,118
Атопия, абс. (%)	8 (5)	1 (1)	7 (8)	0,025
Вредные условия на производстве, абс. (%)	39 (25)	28 (33)	11 (15)	0,014
Курение в настоящее время, абс. (%)	110 (64)	54 (61)	56 (68)	0,971
Курение ранее, абс. (%)	61 (37)	31 (35)	30 (37)	0,709
Индекс курящего человека, пачко-лет	40 (32–52)	40 (32–51)	42 (32–52)	0,698
Стойкая утрата трудоспособности, абс. (%)	64 (37)	43 (48)	21 (25)	0,001
АР, абс. (%)	8 (5)	1 (1)	7 (8)	0,025
ХРС с полипозом, абс. (%)	6 (3)	4 (4)	2 (2)	0,436
ХРС без полипоза, абс. (%)	12 (7)	5 (6)	7 (8)	0,508
Атопический дерматит в детстве	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0,600
Число больных, имевших обострения ХОБЛ в течение предшествующего года, абс. (%)	137 (79)	89 (100)	48 (56)	<0,001
Число обострений, абс.	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0)	1,0 (0,0–1,0)	<0,001
ОФВ ₁ предбронходилатационный, % от должного	43 (33–56)	40 (31–49)	48 (36–62)	0,001
ОФВ ₁ постбронходилатационный, % от должного	49 (40–65)	47 (35–60)	53 (43–67)	0,007
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком, %	49 (40–60)	48 (37–58)	50 (43–61)	0,116
SAT, сумма баллов	17 (11–26)	18 (12–26)	17 (11–24)	0,224
SAT ≥10 баллов, абс. (%)	135 (78)	72 (81)	63 (75)	0,340
SGRQ, шкала «общий балл»	51 (47–75)	54 (43–61)	45 (27–57)	0,022
КДБА, суточная доза (количество вдохов)	4 (2–6)	4 (2–6)	4 (2–6)	0,978
АХДД, абс. (%)	144 (83)	75 (84)	69 (82)	0,711
ДДБА, абс. (%)	78 (45)	38 (43)	40 (48)	0,518
ИГКС, абс. (%)	78 (45)	43 (48)	35 (42)	0,427
ИГКС, суточная доза (беклометазона дипропионат, мкг)	1034±40	1051±54	1014±60	0,493
СГКС, абс. (%)	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0,600
ИГКС/ДДБА, абс. (%)	18 (14)	8 (13)	10 (16)	0,575
ДДБА/АХДД, абс. (%)	10 (8)	4 (6)	6 (10)	0,607
ИГКС/ДДБА/АХДД, абс. (%)	48 (28)	25 (28)	23 (27)	0,883
Комплаентность базисной терапии, абс. (%)	96 (56)	54 (60)	42 (50)	0,160

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (*Q*₁–*Q*₃), где *Q*₁ – 25-й перцентиль, *Q*₃ – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными (абс.) и относительными (%) частотами. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, КДБА – короткодействующие β₂-агонисты.

Таблица 2. Маркеры Т2-воспаления ДП у пациентов с ХОБЛ
Table 2. Biomarkers of airway inflammation in patients with COPD

Показатель	ХОБЛ			P _{1,2}
	(n=173)	с высоким риском обострений (1) (n=89)	с низким риском обострений (2) (n=84)	
ЭОЗ, кл/мкл	140 (80–232)	165 (89–246)	122 (57–199)	0,147
ЭОЗ≥150/кл мкл, абс. (%)	62 (36)	39 (44)	23 (27)	0,025*
ЭОЗ≥300 кл/мкл, абс. (%)	31 (18)	19 (21)	12 (14)	0,282
FeNO, ppb	12 (8–20) (n=68)	13 (10–23) (n=37)	11 (7–18) (n=31)	0,597
FeNO≥20 ppb, абс. (%)	10 (15)	6 (16)	4 (13)	0,727
Наличие маркеров Т2-воспаления ДП (ЭОЗ≥150 кл/мкл и/или FeNO≥20 ppb и/или атопии), абс. (%)	70 (40)	42 (47)	28 (33)	0,064

Результаты
Характеристика включенных в исследование 173 больных ХОБЛ представлена в табл. 1. Большинство пациентов были мужского пола (80%), имели анамнез курения (99%), медиана индекса курящего человека составила 40 пачко-лет. Наиболее часто встретилось среднетяжелое (у 40% исследуемых лиц) и тяжелое (у 41%) течение ХОБЛ. У 1/2 пациентов имелся высокий риск обострений заболевания. Выявлены низкие показатели функции легких (медиана ОФВ₁ составила 43% от должного), выраженные симптомы и низкое качество жизни.

Наиболее часто пациенты с ХОБЛ применяли АХДД, менее 1/2 больных использовали ДДБА и ИГКС. Комбинацию всех 3 классов препаратов получали 28% больных. Комплаентными базисной терапии (прием ≥80% назначенных доз) были 56% пациентов. Преобладающая (79%) часть больных ХОБЛ переносили обострения в течение предшествующего года. Более 1/3 пациентов имели стойкую утрату трудоспособности.

У больных ХОБЛ 1-й группы по сравнению со 2-й (см. табл. 1) длительность ХОБЛ была больше, они также переносили большее число обострений в течение предшествующего года, чаще имели вредные условия на производстве и стойкую утрату трудоспособности, у них были более низкие показатели функции легких и качества жизни. Не выявлено различий по полу, возрасту, ИМТ, частоте активного и пассивного курения между группами, определялись сопоставимая частота степеней тяжести ХОБЛ (GOLD) и выраженные симптомы согласно опроснику САТ. Частота сопутствующих Т2-зависимых заболеваний была низкой: аллергический ринит (АР) встретился у 5% больных ХОБЛ, хронический риносинусит (ХРС) с полипозом – у 3%, ХРС без полипоза – у 7% пациентов, атопический дерматит в детстве зарегистрирован у 2% больных ХОБЛ. В спектре сенсibilизации преобладали клещи домашней пыли (КДП) – 50%, частота сенсibilизации к аллергенам животных составила 38%, пыльца – 38%, грибам – 13%. Уровни маркеров и доли больных, имевших их повышение, представлены в табл. 2.

У значительной (40%) части больных ХОБЛ имелись один или более критериев Т2-воспаления ДП, при этом самым частым маркером были ЭОЗ≥150 кл/мкл. У пациентов 1-й группы ЭОЗ≥150 кл/мкл встречались чаще, а атопия – реже, чем во 2-й группе. Не выявлено значимых различий по частоте Т2-воспаления ДП у пациентов в зависимости риска обострений (рис. 1).

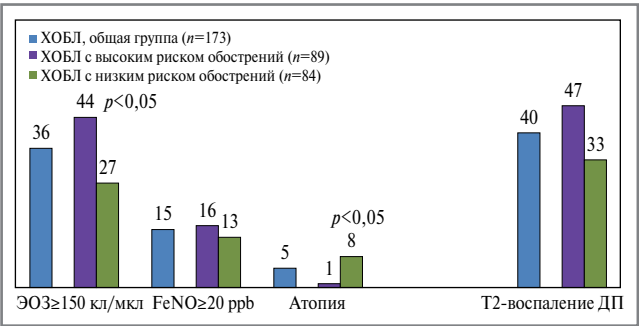


Рис. 1. Частота маркеров Т2-воспаления ДП у пациентов с ХОБЛ, %.
Fig. 1. Frequency of T2-airway inflammation markers in patients with COPD, %.

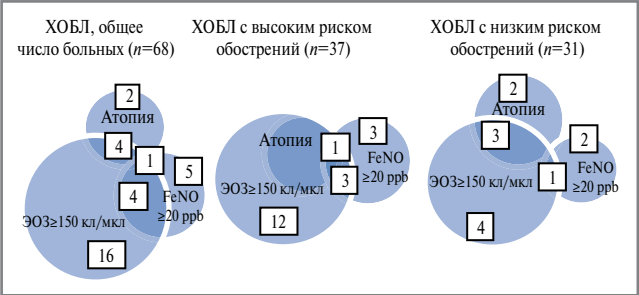


Рис. 2. Комбинации маркеров Т2-воспаления ДП у пациентов с ХОБЛ.
Примечание. В белых квадратах – число пациентов, абс.
Fig. 2. Combinations of markers of T2-inflammation in patients with COPD.

Комбинации маркеров Т2-воспаления ДП у 68 пациентов с ХОБЛ представлены на рис. 2. Более чем у 1/2 больных ХОБЛ маркеры Т2-воспаления ДП не выявлены. Три маркера (ЭОЗ≥150 кл/мкл, FeNO≥20 ppb и атопия) одновременно присутствовали у 1 больного из 1-й группы. Два повышенных маркера Т2-воспаления ДП продемонстрировали 8 (12%) пациентов. Среди больных ХОБЛ в 1-й группе преобладало сочетание ЭОЗ≥150 кл/мкл и FeNO≥20 ppb, которое встретилось у 3 (8%) пациентов. У 3 (10%) исследуемых во

2-й группе одновременно выявлены $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и атопия. Сочетание $\text{FeNO} \geq 20$ ppb и атопии не встретилось у больных ХОБЛ.

Среди всех обследованных больных ХОБЛ один повышенный маркер ($\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, или $\text{FeNO} \geq 20$ ppb, или атопия) выявлен у 23 (34%) пациентов. Чаще других единственным маркером Т2-воспаления ДП были $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, встретившиеся у 16 (24%) больных. Изолированное повышение общего $\text{FeNO} \geq 20$ ppb отмечено у 5 (7%) пациентов ($p < 0,01$), а атопия выявлена у 2 (3%) больных ($p < 0,001$ по сравнению с частотой $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл).

Обсуждение

Обследованные пациенты с ХОБЛ по полу, возрасту, частоте курения и степени тяжести заболевания были сопоставимы с представленными в крупных зарубежных (COPD Gene, SPIROMICS, KOCOSS) и отечественных (RESPECT) исследованиях. Отличие состояло в исключении больных с анамнезом БА. Частота использования ИГКС больными ХОБЛ (45%) была ниже, чем отмечено в большинстве (61–76%) зарубежных работ.

При Т2-воспалительном ответе у больных ХОБЛ предполагается, что увеличение количества эозинофилов в ДП может быть связано с действием Т-хелперов 2-го типа и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, активированных при высвобождении интерлейкина (ИЛ)-33 из эпителиальных клеток [1]. По мнению ряда авторов, эозинофильное воспаление ДП не позволяет провести дифференциальный диагноз между БА и ХОБЛ. Оно рассматривается в качестве маркера определенного эндо- и фенотипа заболеваний, которые будут наиболее чувствительны к лечению ГКС [1, 13].

Характеристики Т2-воспаления ДП при ХОБЛ и БА не идентичны. С повышением уровня эозинофилов в образцах бронхиальной брaш-биопсии при ХОБЛ ассоциируются 12 генов, а при астме – 1197 генов и перекресты отсутствуют, соответственно, сигнальные пути Т2-воспаления ДП при ХОБЛ и БА различаются. Предположительно, это связано с разными воздействиями факторов внешней среды: при эозинофильной ХОБЛ токсичность сигаретного дыма и оксидативный стресс действуют совместно с IgE-независимой активацией тучных клеток, а при астме значимая роль отводится атопии и зависимой от IgE активации тучных клеток. Эффективность ГИБТ против цитокинов Т2-воспаления ДП оказывается несколько ниже при ХОБЛ, чем при БА [14].

Наиболее доступным и изученным маркером эозинофильного воспаления ДП являются ЭОЗ. Этот маркер демонстрирует хорошую воспроизводимость и не зависит от активного курения пациентов [15]. Уровень ЭОЗ при ХОБЛ выше, чем у здоровых лиц [16]. В течение года ретроспективного наблюдения в Великобритании показано, что 1/2 больных ХОБЛ стабильно имели $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, что ассоциировалось с мужским полом, высоким ИМТ и наличием астмы у 35,7% больных в анамнезе [17]. При исключении пациентов с астмой и аллергией частота $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл составила 21%, эозинофилы в индуцированной мокроте $\geq 3\%$ выявлены у 36% больных ХОБЛ [18]. Нами получены сопоставимые данные по встречаемости $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл при ХОБЛ (18%). Самый частый маркер Т2-воспаления ДП – $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, который чаще отмечался у пациентов 1-й группы и у 24% больных, был единственным повышенным маркером.

FeNO является биомаркером Т2-воспаления ДП, который несет информацию о фенотипе заболевания и позво-

ляет прогнозировать ответ на лечение ГКС и ГИБТ [19, 20]. Уровень FeNO может повышаться у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями органов дыхания, такими как Т2-ассоциированная астма, АР, полипозный риносинусит, или при ряде респираторных вирусных инфекций за счет интерферон- γ -опосредованного механизма [21]. Низкие значения FeNO выявляются у пациентов с нейтрофильной астмой, ХОБЛ и идиопатическим легочным фиброзом [21].

NO играет важную роль в Т2-воспалении ДП, стимулируя активность, выживание и привлечение эозинофилов, тучных клеток, базофилов и лимфоцитов [22]. Экспрессия NO-синтазы происходит при воздействии различных Т2-цитокинов, преимущественно ИЛ-4 и ИЛ-13 [23]. ИЛ-5 вызывает эозинофилию независимо от стимуляции NO-синтазы и значимо не влияет на уровень NO [24]. Соответственно, FeNO и эозинофилы, будучи взаимосвязанными, тем не менее представляют собой отдельные биомаркеры, отражая два различных механизма развития Т2-воспаления ДП: связанный с ИЛ-4 и ИЛ-13, определяющий синтез IgE и продукцию NO, и ИЛ-5-зависимый, ответственный за активацию, развитие и привлечение эозинофилов. Эта точка зрения поддерживается результатами клинических исследований препаратов ГИБТ, направленных против разных цитокинов. Так, у пациентов с астмой, получавших ингибитор рецептора ИЛ-4 (дупилумаб) и ингибитор ИЛ-13 (лебрикизумаб), отмечалось выраженное снижение FeNO [23, 25]. У получавших ингибиторы ИЛ-5 (меполизумаб) уровень FeNO значимо не менялся, но значительно снижался уровень эозинофилов [24].

FeNO синтезируется в нижних ДП и коррелирует с выраженностью эозинофилии мокроты, крови и гиперреактивностью бронхов при БА [15, 16]. Однако в ряде случаев уровень FeNO может быть независим от эозинофилов. Из-за активного курения, разнообразных фенотипов заболевания и назначения ИГКС показатели FeNO у больных ХОБЛ подвержены сильным вариациям [1]. У бывших курильщиков с ХОБЛ уровни FeNO выше, чем у здоровых некурящих лиц, но ниже, чем при БА [26]. Стойко повышенный $\text{FeNO} \geq 20$ ppb у больных ХОБЛ связан с повышенным риском обострений и не был ассоциирован с уровнем ЭОЗ [27]. FeNO при ХОБЛ отражает наличие эозинофильного воспаления ДП, является предиктором ответа на ИГКС и будущих обострений [27]. Согласно полученным нами данным частота $\text{FeNO} \geq 20$ ppb у больных ХОБЛ составила 15%, без значимой разницы между группами, и у 7% пациентов повышенный FeNO был единственным маркером Т2-воспаления ДП. Его использование в совокупности с другими маркерами позволяет более точно проводить фенотипирование больных ХОБЛ с целью проведения персонализированной терапии.

В обзоре N. Putcha и соавт. (2020 г.) отмечено, что пациенты с ХОБЛ без атопии имели более выраженные симптомы и высокий риск обострений по сравнению с больными без атопии или астмы, тогда как у пациентов с атопией не выявлено повышенного риска неблагоприятных исходов [10]. В нашей работе также получены данные, что частота атопии значимо выше среди больных ХОБЛ 2-й группы по сравнению с 1-й. При оценке уровней специфических IgE у больных ХОБЛ в азиатской когорте наиболее частой была сенсibilизация к грибам (55,8%) и КДП (51,3%), причем уровни ЭОЗ у пациентов с разной выраженностью сенсibilизации не различались [28]. По данным P. Tiew и соавт., гиперчувствительность к грибам *Aspergillus fumigatus*, а также к аллергену таракана была ассоциирована с более

частыми обострениями ХОБЛ, тогда как для сенсibilизации к КДП и пыльце растений связи с обострениями не выявлено [28]. Высокосенсibilизированные к грибам пациенты с ХОБЛ демонстрировали более частые обострения, выраженные симптомы и низкие показатели функции легких [28]. В настоящем исследовании наиболее частой у больных ХОБЛ была сенсibilизация к КДП (50%), что совпадает с данными зарубежных исследователей, а грибковая сенсibilизация отмечена только у 1 пациента. Вероятно, причиной наблюдаемых различий являются особенности обследованных когорт пациентов.

Заключение

Таким образом, у значительного (40%) числа больных ХОБЛ выявлялся Т2-эндотип заболевания, наиболее частым маркером которого был уровень ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл. У больных ХОБЛ с высоким риском обострений встречаемость ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл была выше, а атопии – ниже, чем при невысоком риске обострений. Частота сопутствующих Т2-зависимых заболеваний (АР, атопического дерматита, назального полипоза) у больных ХОБЛ была невысокой. Определение маркеров Т2-воспаления ДП необходимо для выбора персонализированной терапии.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АР – аллергический ринит
АХДД – антихолинэргический препарат длительного действия
БА – бронхиальная астма
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ДДБА – длительно действующий β_2 -адреномиметик
ДП – дыхательные пути
ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КДП – клещи домашней пыли
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СГКС – системный глюкокортикостероид

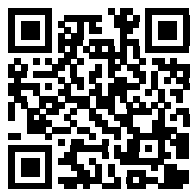
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХРС – хронический риносинусит
ЭОЗ – эозинофилы периферической крови
CAT [COPD (chronic obstructive pulmonary disease) Assessment Test] – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких
FeNO – оксид азота выдыхаемого воздуха
GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
Ig – иммуноглобулин
NO – оксид азота
Th – Т-хелпер

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16–27. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.011
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2025 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report>. Accessed: 01.12.2024.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>. Accessed: 01.12.2024.
- Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00576–2021. DOI:10.1183/23120541.00576–2021
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2024;(20):52–9 [Sergeeva GR, Emelyanov AV. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(20):52–9 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-461
- Fernandes L, Rane S, Mandrekar S, Mesquita AM. Eosinophilic airway inflammation in patients with stable biomass smoke- versus tobacco smoke-associated chronic obstructive pulmonary disease. *J Health Pollut.* 2019;9(24):191209. DOI:10.5696/2156-9614-9.24.191209
- Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1697–700. DOI:10.1183/09031936.00162414
- Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(1):6–14. DOI:10.1164/rccm.200510-1659PP
- Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. Aspergillus fumigatus during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2014;43(1):64–71. DOI:10.1183/09031936.00162912
- Putcha N, Fawzy A, Matsui EC, et al. Clinical phenotypes of atopy and asthma in COPD: A meta-analysis of SPIROMICS and COPDGen. *Chest.* 2020;158(6):2333–45. DOI:10.1016/j.chest.2020.04.069
- Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Режим доступа: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Ссылка активна на 28.11.2024 [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Accessed: 28.11.2024 (in Russian)].
- Busby J, Holweg CTJ, Chai A, et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics:

- An interventional open-label study. *Thorax*. 2019;74(8):806-9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2018-212709
13. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: Role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34-51. DOI:10.1177/2040622315609251
14. Beech A, Higham A, Booth S, et al. Type 2 inflammation in COPD: Is it just asthma? *Breathe (Sheff)*. 2024;20(3):230229. DOI:10.1183/20734735.0229-2023
15. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Мерзоева З.М., и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144-52 [Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, et al. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):144-52 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000426
16. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402-4. DOI:10.1164/rccm.201701-0009LE
17. Landis S, Suruki R, Maskell J, et al. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK clinical practice research datalink. *COPD*. 2018;15(2):177-84. DOI:10.1080/15412555.2018.1441275
18. Kolsum U, Damera G, Pham TH, et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1181-4.e7. DOI:10.1016/j.jaci.2017.04.027
19. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the cellular sources of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma. *Biomed Res Int*. 2022;2022:5753524. DOI:10.1155/2022/5753524
20. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):69. DOI:10.1007/s11882-017-0739-5
21. Maniscalco M, Fuschillo S, Mormile I, et al. Exhaled nitric oxide as biomarker of type 2 diseases. *Cells*. 2023;12(21):2518. DOI:10.3390/cells12212518
22. Yatera K, Mukae H. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma. *Respir Investig*. 2019;57(4):295-7. DOI:10.1016/j.resinv.2019.03.007
23. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30307-5
24. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60988-X
25. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088-98. DOI:10.1056/NEJMoa1106469
26. Ansarin K, Chatkin JM, Ferreira IM, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to pulmonary function. *Eur Respir J*. 2001;17(5):934-8. DOI:10.1183/09031936.01.17509340
27. Alcázar-Navarrete B, Ruiz Rodríguez O, Conde Baena P, et al. Persistently elevated exhaled nitric oxide fraction is associated with increased risk of exacerbation in COPD. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701457. DOI:10.1183/13993003.01457-2017
28. Tiew PY, Ko FWS, Pang SL, et al. Environmental fungal sensitisation associates with poorer clinical outcomes in COPD. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000418. DOI:10.1183/13993003.00418-2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.12.2024



OMNIDOCTOR.RU