

Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких

Э.Х. Анаев✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

За последние десятилетия хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) стала важнейшей проблемой общественного здравоохранения в связи с ростом заболеваемости и смертности. ХОБЛ характеризуется ограничением скорости воздушного потока из-за воспаления бронхиального дерева и ремоделирования мелких дыхательных путей. У 20–40% пациентов с ХОБЛ наблюдается эозинофильное воспаление дыхательных путей, как и при бронхиальной астме. Недавно показано, что эозинофильная ХОБЛ является отдельным заболеванием и связана с более выраженным ремоделированием дыхательных путей. Хотя роль эозинофилов в патогенезе ХОБЛ полностью не выяснена, уровень эозинофилов может использоваться при прогнозе и назначении кортикостероидов, причем их эффективность выше при эозинофилии. В настоящее время моноклональные антитела, направленные против интерлейкина-5, 4 и 13 или их рецепторов, проходят апробацию при Т2-эндотипе ХОБЛ. Данный обзор посвящен механизмам эозинофилии при ХОБЛ, использованию эозинофилов крови и мокроты в качестве биомаркера, а также целесообразности применения моноклональных антител при лечении эозинофильной ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофил, воспаление, биомаркер, лечение, кортикостероиды, обзор
Для цитирования: Анаев Э.Х. Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких. Терапевтический архив. 2023;95(8):696–700. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202316

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: A review

Eldar Kh. Anaev✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Over the past decades, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become a major public health problem due to increasing morbidity and mortality. COPD is characterized by airflow limitation due to inflammation of the bronchial tree and remodeling of the small airways. In 20–40% of patients with COPD, eosinophilic inflammation of the airways is observed, as in bronchial asthma. Eosinophilic COPD has recently been shown to be a distinct disease and is associated with more pronounced airway remodeling. Although the role of eosinophils in the pathogenesis of COPD is not fully understood, the level of eosinophils can be used in the prognosis and administration of corticosteroids, and their effectiveness is higher in eosinophilia. Currently, monoclonal antibodies directed against interleukins (IL-5, IL-4 and IL-13) or their receptors are being tested in the T2 endotype of COPD. This review focuses on the mechanisms of eosinophilia in COPD, the use of blood and sputum eosinophils as a biomarker, and the advisability of using monoclonal antibodies in the treatment of eosinophilic COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, eosinophil, inflammation, biomarker, treatment, corticosteroids, review

For citation: Anaev EK. Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):696–700. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202316

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущей причиной дыхательной недостаточности, инвалидизации и смертности во всем мире. ХОБЛ характеризуется прогрессирующей и частично необратимой обструкцией бронхов из-за стойких структурных изменений с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких [1, 2]. Обструкция дыхательных путей является результатом хронического воспаления с воспалительной инфильтрацией и отеком слизистой бронхов, спазма гладкой мускулатуры бронхов, перибронхиального фиброза, разрушения легочной паренхимы, потери эластичности легких и скопления секрета в просвете бронхов [3]. Общепринято, что бронхиальная астма (БА) опосредуется эозинофильным воспалением, которое включает аллергическую сенсibilизацию и Th2-опосредованный иммунный ответ дыхательных путей, а ХОБЛ считается в основном Th1-опосредован-

ным воспалительным процессом с преобладанием нейтрофилов и увеличением альвеолярных макрофагов и CD8+ Т-лимфоцитов [4, 5].

Анализ индуцированной мокроты позволил изучить фенотипы воспаления дыхательных путей при БА и ХОБЛ. Ранее эозинофильное воспаление связывали с БА, а также использовали при дифференциальной диагностике БА и ХОБЛ [6]. Эозинофильное воспаление наблюдается у 19–67% пациентов с ХОБЛ [7]. Это указывает на наличие Т2-эндотипа воспаления при ХОБЛ и БА [6, 8]. Однако в этих исследованиях не учитывалось лечение глюкокортикостероидами (ГКС), которое могло влиять на число эозинофилов у больных ХОБЛ.

Первые исследования с использованием индуцированной мокроты выявили эозинофильное воспаление лишь у 50% пациентов с БА. Позже показано, что эозинофильное воспаление обнаруживается у 83,8% больных БА [9]. Аналогичные исследования следует проводить при эози-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Анаев Эльдар Хусеевич – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(910)434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3672-9242

✉ Eldar Kh. Anaev. E-mail: el_anaev@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3672-9242

нофильной ХОБЛ. Увеличение количества эозинофилов в мокроте во время обострения ХОБЛ и повышение содержания эозинофилов в мокроте или крови при стабильной ХОБЛ может быть полезным предиктором ответа на ингаляционные ГКС (ИГКС) и использование системных ГКС (СГКС) при обострениях ХОБЛ [10].

В обзоре кратко суммируется эозинофильный фенотип ХОБЛ, потенциальная роль уровня эозинофилов крови и мокроты в качестве биомаркера, а также целесообразность применения таргетных препаратов при Т2-эндотипе ХОБЛ.

Определение «эозинофильная ХОБЛ»

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эозинофильная ХОБЛ представляет собой отдельный фенотип заболевания с характерными клиническими особенностями и ответом на лечение ГКС [7, 11]. Однако общепринятого определения эозинофильной ХОБЛ нет, поскольку разные исследователи использовали различные критерии и подсчет эозинофилов. Таким образом, нет единого мнения о том, является ли «эозинофильная ХОБЛ» комбинацией особого фенотипа БА у пациента с курением в анамнезе и фиксированной обструкцией дыхательных путей или истинным фенотипом ХОБЛ с астматическим иммунологическим профилем. Действительно, наличие эозинофильного воспаления в этой группе ХОБЛ предполагает сходство с БА, а эозинофильная ХОБЛ ранее считалась составной частью «перекрестного синдрома БА–ХОБЛ» (АСОС) [5, 12].

При сравнении пациентов с эозинофильной ХОБЛ (содержание эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл или эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$) без БА в анамнезе и больных ХОБЛ с БА в детском возрасте обнаружено, что пациенты с ХОБЛ и БА в анамнезе были моложе, имели больше аллергических симптомов и высокую частоту обострений, хотя в 46% случаев содержание эозинофилов в мокроте было $\geq 3\%$, и у 36% из них эозинофилов крови было ≥ 300 клеток/мкл. Более того, медиана количества эозинофилов ниже в группе ХОБЛ с БА в анамнезе, чем в группе ХОБЛ без БА (220 клеток/мкл против 420 клеток/мкл; $p=0,001$). Следовательно, различная природа воспаления дыхательных путей поддерживает суждение о том, что эозинофильная ХОБЛ и ХОБЛ с БА в анамнезе являются двумя отдельными заболеваниями, и их не следует объединять в группу АСОС [12, 13].

Механизмы эозинофилий

Эозинофилы образуются в костном мозге из клеток-предшественников CD34+. Дифференциации гемопоэтических стволовых клеток в зрелые эозинофилы способствуют интерлейкин (ИЛ)-5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. После созревания в костном мозге эозинофилы попадают в кровоток под влиянием ИЛ-5, где циркулируют 8–18 ч, после чего переходят в различные ткани, включая легкие [14]. Привлечение эозинофилов в дыхательные пути опосредуется Т-клетками, продуцирующими Th2-цитокины, которые секретируют ИЛ-5 и специфические хемоаттрактанты [4, 15]. Кроме того, локально генерируемые ИЛ-4 и 13 повышают адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам [16].

Эозинофилы содержат ацидофильные цитоплазматические гранулы, включающие различные цитокины, хемокины, факторы роста и специфические основные белки, которые обладают высокой токсичностью для клеток бронхиального эпителия, поддерживают воспаление и повреждение тканей [4, 17]. Экспрессия различных поверхностных маркеров на эозинофилах в тканях предполагает,

что существуют фенотипы эозинофилов с различной регуляторной функцией [15]. У здоровых людей эозинофилы не обнаруживаются в дыхательных путях, и их присутствие свидетельствует о наличии аномальной воспалительной реакции [18].

Эозинофилия при ХОБЛ

Определение эозинофилии периферической крови в литературе часто меняется, но с появлением таргетной терапии становится более конкретным. Ранее за легкую эозинофилию было принято абсолютное количество эозинофилов 500–999 клеток/мкл, за умеренную – 1000–1499 клеток/мкл, тяжелую – >1500 клеток/мкл [19]. Недавно ряд авторов предложили принимать за легкую эозинофилию содержание 351–500 клеток/мкл. В клинические исследования по ХОБЛ включены пациенты с уровнем эозинофилов $>2\%$, или 150 клеток/мкл, хотя эти значения находятся в пределах нормы. При анализе более 3000 больных ХОБЛ с обострениями в анамнезе у 66% из них исходно количество эозинофилов было 2% [10].

Определение «эозинофилии» у пациентов с ХОБЛ при содержании эозинофилов в пределах нормальных значений противоречит данным исследований при БА, при которых эозинофилия четко разграничена [20]. Это можно объяснить практическими аспектами проведения клинических испытаний препаратов, влияющих на количество эозинофилов. Количество эозинофилов значимо колеблется у человека в течение суток. Также уровень эозинофилов может снижаться при бактериальной инфекции или приеме ГКС [21]. И наоборот, у 25% пациентов, получавших антибиотики и не имевших признаков гиперчувствительности, эозинофилия крови превышала 500 клеток/мкл [22].

Эозинофилия как маркер исходов ХОБЛ

У части пациентов с ХОБЛ в мокроте обнаруживается более 3% эозинофилов [16]. В бронхобиоптатах и образцах мокроты, взятых во время обострения ХОБЛ, также обнаружено повышенное содержание эозинофилов [23]. При стабильной ХОБЛ уровень эозинофилов крови можно использовать для прогнозирования риска смертности и обострений, а количество эозинофилов в начале обострения может помочь выявлению пациентов с риском худших исходов и прогнозированию повторной госпитализации, продолжительности госпитализации, ответа на ИГКС и смертности [24].

В ряде исследований показано, что эозинофилия связана с более неблагоприятными исходами при ХОБЛ. Используя определение эозинофилии крови при ХОБЛ ($>2\%$, или 200 клеток/мкл) при анализе 479 больных, госпитализированных с тяжелым обострением ХОБЛ, эозинофилию выявили у 36% [25, 26]. Наоборот, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 243 госпитализированных пациентов с ХОБЛ у 25% с исходной эозинофилией после лечения СГКС продолжительность пребывания в стационаре была короче, чем у больных с неэозинофильными обострениями [24].

Датское когортное исследование 2600 пациентов с ХОБЛ показало, что количество эозинофилов >343 клеток/мкл связано с более высокой частотой обострений по сравнению с более низким уровнем эозинофилов у больных, наблюдающихся в течение 3 лет [27]. Однако в когортном исследовании с участием амбулаторных пациентов с эозинофилией >300 клеток/мкл не выявлено различий в частоте обострений, а у больных с эозинофилией выживаемость в течение 6-летнего наблюдения была выше [28].

При исследовании 2400 курильщиков и экс-курильщиков с ХОБЛ не обнаружено связи эозинофилии крови (>200 клеток/мкл) с риском обострений, хотя наблюдалась слабая корреляция между эозинофилией мокроты и исходами ХОБЛ [29]. В исследовании 458 пациентов с ХОБЛ и курением в анамнезе не выявлено корреляции между уровнем эозинофилов $>2\%$ и частотой обострений [2]. Это противоречит исследованиям, в которых выявлена связь эозинофилии с худшими исходами, включая тяжелые обострения у больных эозинофильной БА с резистентностью к ГКС [19].

Эозинофилы как маркер ответа на лечение ГКС

Уровень эозинофилов крови является важным биомаркером ответа на ИГКС при ХОБЛ. Повышение эозинофилов является предиктором ответа на терапию ИГКС у пациентов со стабильной ХОБЛ [10, 27]. Лечение ИГКС или комбинацией с β -агонистами длительного действия (ДДБА) значительно снижает частоту обострений у больных с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [10] и тиотропием ($p = 0,006$) [30].

Два двойных слепых РКИ сравнивали вилантерол 25 мкг и его комбинацию с флутиказона фуроатом – ФФ (50, 100 или 200 мкг) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с ≥ 1 обострением в предыдущем году. Ретроспективный анализ показал, что у больных с исходным уровнем эозинофилов $\geq 2\%$ комбинация вилантерола с ФФ значительно снижала частоту обострений на 29% по сравнению с монотерапией вилантеролом (в среднем 0,91 обострения против 1,28 обострения на пациента в год; $p < 0,0001$) и 10% (0,79 против 0,89; $p = 0,28$) у пациентов с числом эозинофилов $< 2\%$. Улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и повышенный риск пневмонии при применении ФФ и вилантерола по сравнению с монотерапией вилантеролом не связаны с количеством эозинофилов [10].

В других исследованиях показано, что пациенты с низким уровнем эозинофилов хуже отвечают на лечение ИГКС. При анализе исследования INSPIRE, в котором сравнивали комбинацию ИГКС/ДДБА с тиотропием – антихолинэргическим препаратом длительного действия (ДДАХ), обнаружено значимое снижение частоты обострений у больных ХОБЛ с уровнем эозинофилов $> 2\%$ на момент включения в исследование ($p = 0,006$), но не в группе $< 2\%$ ($p = 0,186$) [31]. Аналогичные результаты получены в исследовании TRISTAN при сравнении ИГКС/ДДБА с плацебо.

В исследовании ISOLDE улучшение функции легких было в группе пациентов с уровнем эозинофилов > 200 клеток/мкл, получавших ИГКС [27]. Частота обострений была ниже у больных с уровнем эозинофилов < 200 клеток/мкл и получавших ИГКС. Кроме того, в исследовании IMPACT тройная комбинация (ИГКС, ДДБА, ДДАХ) сравнивалась с двойными (ИГКС/ДДБА или ДДБА/ДДАХ) у 10 333 пациентов с ХОБЛ, в 43% случаев эозинофилов было < 150 клеток/мкл. У больных с высоким содержанием эозинофилов в крови тройная комбинация значительно снижала частоту обострений, что свидетельствует о хорошем ответе на ИГКС [32].

Ретроспективный анализ исследования WISDOM показал, что пациенты с высоким уровнем эозинофилов в крови более чувствительны к отмене ИГКС из тройной комбинации, у них чаще возникали обострения. Авторы предложили порог $> 4\%$, или > 300 клеток/мкл, для выявления пациентов, у которых отмена ИГКС может привести к обострениям ХОБЛ [33]. Анализ исследования SUNSET

также продемонстрировал, что пациенты с эозинофилией > 300 клеток/мкл имели повышенный риск обострений при отмене ИГКС [34].

С учетом этого проведено несколько метаанализов для оценки роли ИГКС у больных ХОБЛ с различными пороговыми уровнями эозинофилов. Показано, что ИГКС не играют существенной роли в снижении частоты обострений у пациентов с числом эозинофилов < 150 клеток/мкл и эффективны у пациентов с повышением числа эозинофилов [35, 36]. Авторы предложили начинать лечение ИГКС при уровне эозинофилов > 300 клеток/мкл.

В настоящее время нет доказанных данных, что эозинофилия коррелирует с риском развития пневмонии у пациентов, получающих ИГКС. Ретроспективный анализ 10 РКИ с использованием ИГКС при ХОБЛ не обнаружил повышения частоты пневмоний при приеме ИГКС у больных с низким уровнем эозинофилов, а объединенные данные не выявили риска развития пневмоний на фоне приема ИГКС [37].

Эозинофилы и ответ на лечение при обострении ХОБЛ

Терапия ИГКС показана для профилактики обострений у пациентов с количеством эозинофилов в крови > 300 клеток/мкл, но не < 100 клеток/мкл [38]. Это пороговое значение может варьировать в зависимости от статуса курения, частоты и типа обострений [39].

Метаанализ 3 РКИ оценивал эффективность СГКС при обострениях ХОБЛ по уровню эозинофилов крови. Первичным критерием оценки стала частота неэффективного лечения, включающая повторное лечение, госпитализацию или смерть в течение 90 дней после рандомизации. Пациенты с ХОБЛ разделены в группы на основании лечения (преднизолон или не-преднизолон) и уровня эозинофилов в крови ($< 2\%$ или $\geq 2\%$). Частота неудачного лечения составила 66% у больных с уровнем эозинофилов $\geq 2\%$ и не получавших преднизолон и 11% у получавших. В обеих группах с уровнем эозинофилов крови $< 2\%$ не наблюдалось значимых различий. Таким образом, назначение ГКС на основании уровня эозинофилов крови является важным фактором лечения ХОБЛ [40].

В исследовании CORTICO-COP оценивалась возможность снижения дозы СГКС с помощью алгоритма, основанного на ежедневном подсчете эозинофилов крови в день госпитализации и каждое утро в течение 5 дней. Всего 318 пациентов рандомизированы на 2 группы: первая группа получала СГКС на основании ежедневного подсчета эозинофилов крови (37,5 мг преднизолона в дни, когда эозинофилов было ≥ 300 клеток/мкл, и лечение прекращалось при уровне < 300 клеток/мкл), вторая группа получала стандартное лечение (37,5 мг преднизолона ежедневно в течение 4 дней). В первой группе удалось сократить продолжительность лечения ГКС в среднем с 5 до 2 дней [41].

МАТ при лечении эозинофильной ХОБЛ

Как известно, ИЛ-5 способствует дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток в зрелые эозинофилы [14]. Эозинофилия крови или мокроты при Т2-эндотипе БА и ХОБЛ является показанием для таргетной анти-ИЛ-5 терапии. Опыт применения анти-ИЛ-5 терапии при тяжелой эозинофильной БА показал эффективность в резком уменьшении уровня эозинофилов крови и мокроты. Причем эффективность препаратов анти-ИЛ-5 тесно коррелирует со степенью эозинофилии [42, 43]. В настоящее время в РФ одобрено 3 препарата анти-ИЛ-5 для лечения БА –

меполизумаб, бенрализумаб и реслизумаб, первые два из них проходят клинические испытания у пациентов с ХОБЛ.

Меполизумаб (гуманизированное моноклональное антитело – МАТ против ИЛ-5) снижает количество эозинофилов крови на 78%, в костном мозге и легких – на 50–55% после 4 нед лечения. Меполизумаб показан пациентам с тяжелой эозинофильной БА и числом эозинофилов >150 клеток/мкл в начале лечения или >300 клеток/мкл в течение последних 12 мес. Очевидно, что этот уровень эозинофилии наблюдается у большей части больных ХОБЛ [14].

Бенрализумаб (гуманизированное МАТ, направленное против α -рецептора ИЛ-5) не только блокирует действие ИЛ-5, но и приводит к уменьшению эозинофилии тканей за счет механизмов клеточной цитотоксичности [43]. Бенрализумаб истощает более 90% эозинофилов тканей и крови в течение 4 нед, показан пациентам с тяжелой эозинофильной БА с уровнем эозинофилов >300 клеток/мкл в течение 6 нед лечения.

Первые крупные исследования по применению меполизумаба при ХОБЛ были обнадеживающими. Результаты 2 исследований III фазы (METREX и METREO) продемонстрировали уменьшение частоты обострений эозинофильной ХОБЛ при лечении меполизумабом. В исследовании METREX у 462 пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 клеток/мкл при скрининге или >300 клеток/мкл в предыдущем году), получавших 100 мг меполизумаба, наблюдалась более низкая частота обострений в год по сравнению с плацебо (1,40 против 1,71; $p=0,04$). Однако в 52-недельном исследовании METREO с участием 674 больных средняя частота обострений в год существенно не различалась между группами, получавшими 100 или 300 мг меполизумаба или плацебо (1,19; 1,27 и 1,49 в год соответственно). Тем не менее меполизумаб уменьшал частоту обострений у пациентов с более высоким уровнем эозинофилов крови при скрининге, а профиль безопасности меполизумаба не отличался от плацебо [44].

В настоящее время проведено 2 РКИ по оценке эффективности и безопасности бенрализумаба у больных ХОБЛ с уровнем эозинофилов крови >220 клеток/мкл и среднетяжелыми/тяжелыми обострениями в анамнезе [8, 45]. В исследовании GALATHEA и TERRANOVA включены более 2000 пациентов с ХОБЛ, бенрализумаб добавлен к стандартной терапии двойными или тройными комбинированными препаратами. Выявлено, что у больных с исходным повышенным уровнем эозинофилов в крови, с ≥ 3 обострениями в предыдущем году и получавших тройную ингаляционную терапию эффективна терапия бенрализумабом 100 мг каждые 8 нед по сравнению с плацебо (ОР 0,70; 95% доверительный интервал 0,56–0,88). Бенрализумаб снижал частоту тяжелых обострений, требующих госпитализаций, у пациентов с уровнем эозинофилов >220 клеток/мкл [46]. В ближайшее время ожидаются результаты РКИ АВРА эффективности монотерапии бенрализумабом или его комбинации с преднизолоном у пациентов с обострением эозинофильной ХОБЛ.

ИЛ-13 играет важную роль в патофизиологии БА, вместе с ИЛ-4 индуцирует продукцию иммуноглобулина Е и

генерацию С-С хемокинов, которые привлекают эозинофилы в очаг воспаления. Рецепторы для ИЛ-4 и 13 имеют одну и ту же α -цепь, поэтому антитела, направленные против любого цитокина, будут воздействовать на α -цепи рецептора ИЛ-4 и 13. Дупилумаб показал хорошую эффективность при лечении тяжелой стероидозависимой эозинофильной и неэозинофильной БА, а также хронического риносинусита с полипозом носа и тяжелого атопического дерматита [47].

В настоящее время проводятся исследования BOREAS и NOTUS по оценке эффективности и безопасности дупилумаба и клиническое исследование лебрикизумаба (анти-ИЛ-13) у больных эозинофильной ХОБЛ. Продолжается исследование COURSE по оценке эффективности тезепелумаба (МАТ против тимусного стромального лимфопоэтина) у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию тройной комбинацией и имевших 2 или более обострения за последний год.

Заключение

Эозинофилы имеют важное значение при ХОБЛ, и, несмотря на то что их патогенетическая роль еще полностью не выяснена, многие исследования подтверждают, что уровень эозинофилов может использоваться в выборе тактики лечения. Ретроспективные исследования показали потенциальную роль эозинофилов крови в возникновении обострений, а также прогнозировании эффективности ГКС при лечении ХОБЛ, причем их эффективность усиливается с повышением содержания эозинофилов. Для выяснения роли эозинофилов в прогнозировании пользы ИГКС при ХОБЛ необходимо проведение проспективных исследований с распределением пациентов по группам в соответствии с уровнем эозинофилов крови.

Биологическая терапия против цитокинов или рецепторов, участвующих в эозинофильном воспалении, обеспечивает значительное улучшение состояния при БА, но имеет ограниченный терапевтический эффект у больных ХОБЛ. Проспективные исследования позволят выяснить роль эозинофилов в патогенезе ХОБЛ, подбирать правильную таргетную терапию для конкретного пациента и оценить эффективность антиэозинофильной терапии.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды
ДДАХ – антихолинергический препарат длительного действия
ДДБА – β -агонист длительного действия
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин

МАТ – моноклональное антитело
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СГКС – системные глюкокортикостероиды
ФФ – флутиказона фураат
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med*. 2021;72:119-34. DOI:10.1146/annurev-med-080919-112707
- Zysman M, Deslee G, Caillaud D, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*. 2017;12:1819-24. DOI:10.2147/COPD.S129787
- Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:478-85. DOI:10.1513/pats.200802-014ET
- George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2016;71(1):34-51. DOI:10.1177/2040622315609251
- Albertson TE, Chenoweth JA, Pearson SJ, Murin S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):213-31. DOI:10.1080/14656566.2019.1701656
- Kucik V, Lovre V, Dragisic D, Ustamujic A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – differences and similarities. *Mater Sociomed*. 2012;24(2):100-5. DOI:10.5455/msm.2012.24.100-105
- Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193-8. DOI:10.1136/thx.2004.032516
- David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soya A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188-95. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215167
- Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterise phenotypes in a global real-life severe asthma cohort. *Chest*. 2021;160(3):814-30. DOI:10.1016/j.chest.2021.04.013
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. 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. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-42. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00106-X
- Weissler JC, Adams TN. Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2021;199:589-95. DOI:10.1007/s00408-021-00492-0
- Barrecheurens M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):74-9. DOI:10.1097/MCP.0000000000000118
- Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):719-28. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00254-4
- Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;6(2):186-200. DOI:10.1097/ACI.0000000000000251
- Smit JJ, Lukacs NW. A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1-3):277-88. DOI:10.1016/j.ejphar.2005.12.064
- Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2006;1(1):39-47. DOI:10.2147/copd.2006.1.1.39
- Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol*. 2014;5:570. DOI:10.3389/fimmu.2014.00570
- Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;74(7):1249-56. DOI:10.1111/all.13760
- Weissler JC. Eosinophilic lung disease. *Am J Med Sci*. 2017;354(4):339-49. DOI:10.1016/j.amjms.2017.03.020
- 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
- Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):39-44. DOI:10.1016/j.jaci.2010.04.011
- Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, et al. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1288-94.e1. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.005
- Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2019;14:1045-51. DOI:10.2147/COPD.S155306
- Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):747-59. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30217-5
- Bélanger M, Couillard S, Courteau J, et al. Eosinophil counts in first COPD hospitalizations: a comparison of health service utilization. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2018;13:3045-54. DOI:10.2147/COPD.S170743
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74. DOI:10.1164/rccm.201509-1869OC
- Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PMA. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374-82. DOI:10.1183/13993003.01370-2015
- Shin SH, Park HY, Kang D, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2018;19(1):134. DOI:10.1186/s12931-018-0840-x
- Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956-67. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30432-0
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-32. DOI:10.1016/j.rmed.2014.10.007
- Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/longacting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):118-25. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207021
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901
- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390-8. DOI:10.1016/S2213-2600(16)00100-4
- Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2000351. DOI:10.1183/13993003.00351-2020
- Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):3. DOI:10.1186/s12931-019-1268-7
- Liu T, Xiang ZJ, Hou XM, et al. Blood eosinophil count-guided corticosteroid therapy and as a prognostic biomarker of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2021;76(2):20406223211028768. DOI:10.1177/20406223211028768
- Pavord I, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):731-41. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30148-5
- Stolz D, Miravittles M. The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000881. DOI:10.1183/13993003.00881-2020
- Brusselle G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21-31. DOI:10.1016/j.rmed.2018.03.016
- Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(3):789-91. DOI:10.1183/09031936.00062614
- Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):699-709. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30176-6
- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-56. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30031-5
- Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086-96.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2013.05.020
- Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-29. DOI:10.1056/NEJMoa1708208
- Criner GJ, Celli BR, Singh D, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med*. 2020;8:158-70. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30338-8
- Donovan T, Milan SJ, Wang R, et al. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD013432. DOI:10.1002/14651858.CD013432.pub2
- Wenzel SE. Emergence of biomolecular pathways to define novel asthma phenotypes. Type-2 immunity and beyond. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(1):1-4. DOI:10.1165/rcmb.2016-0141PS



Статья поступила в редакцию / The article received: 11.08.2022