

## Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких

С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>, Н.В. Трушенко<sup>1,2</sup>, З.М. Мерзоева<sup>1,2</sup>, М.С. Иванова<sup>1</sup>, Э.В. Кусраева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

### Аннотация

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное заболевание, сочетающее в себе различные клинические проявления и патофизиологические механизмы, что лежит в основе разделения больных ХОБЛ по фенотипам, эндотипам и персонализированной терапии этого заболевания. Реализация данного подхода возможна только при использовании соответствующих биомаркеров. Одним из наиболее важных биомаркеров при ХОБЛ является эозинофилия крови и/или мокроты, рассматриваемая как предиктор частых обострений и эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ. В литературе обсуждаются вопросы влияния эозинофильного воспаления на прогноз, клинические и функциональные показатели при ХОБЛ, а также роли таргетной терапии в лечении эозинофильной ХОБЛ

*Ключевые слова:* ХОБЛ, фенотип, эозинфилия, эозинофильное воспаление, ингаляционные глюкокортикостероиды.

*Для цитирования:* Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Мерзоева З.М. и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426

## Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease

S.N. Avdeev<sup>1,2</sup>, N.V. Trushenko<sup>1,2</sup>, Z.M. Merzhoeva<sup>1,2</sup>, M.S. Ivanova<sup>1</sup>, E.V. Kusraeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease that combines various clinical manifestations and pathophysiological mechanisms. It underlies the separation of patients with COPD by phenotypes, endotypes and a personalized therapy of this disease. The implementation of this approach is possible only with the use of appropriate biomarkers. One of the most important biomarkers of COPD is eosinophilia of blood and/or sputum, which is considered as a predictor of frequent exacerbations and the effectiveness of inhaled glucocorticosteroids in patients with COPD. The literature discusses the impact of eosinophilic inflammation on the prognosis, clinical and functional parameters in COPD, and the role of the targeted therapy in the treatment of eosinophilic COPD.

*Keywords:* COPD, phenotype, eosinophilia, eosinophilic inflammation, inhaled glucocorticosteroids.

*For citation:* Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M., et al. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426

БА – бронхиальная астма  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты  
ДДБА – длительно действующие β2-агонисты  
ДИ – доверительный интервал

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИЛ – интерлейкин  
ОР – относительный риск  
ОФV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ОШ – отношение шансов  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1].

ХОБЛ – гетерогенное заболевание, сочетающее в себе различные клинические проявления и патофизиологические механизмы, которые преобладают в той или иной степени, а также различаются по степени тяжести у разных больных. Такая гетерогенность лежит в основе разделения больных ХОБЛ по фенотипам и индивидуального терапевтического подхода к каждому пациенту [2].

Еще в 90-х годах прошлого века исследователи обратили внимание на то, что у некоторых пациентов с ХОБЛ наблюдается повышенный уровень эозинофилов в мокроте, биоптатах легочной ткани как при обострении, так и в стабиль-

ном периоде при отсутствии в анамнезе бронхиальной астмы (БА) и атопии [3–5]. В дальнейшем многочисленные исследования выявили высокую распространенность эозинофильной ХОБЛ, особенности течения заболевания и ответа на терапию у данных пациентов [6–8]. На сегодняшний день эозинофильное воспаление дыхательных путей рассматривается в первую очередь не как критерий дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ или признак аллергии, а как характеристика фенотипа данных нозологий [9].

Особое внимание к эозинофильному воспалению при ХОБЛ обусловлено активной дискуссией вокруг назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) пациентам с ХОБЛ. С одной стороны, в последние годы существенно расширились возможности в подборе ингаляционной терапии, в том числе за счет появления тройных комбинаций [длительно действующие β2-агонисты (ДДБА) / длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) /

ИГКС], с другой – новое подтверждение находят и данные о побочных эффектах ИГКС у пациентов с ХОБЛ [10–12]. Таким образом, идентификация биомаркеров, способных предсказать эффективность терапии ИГКС у пациентов с ХОБЛ, имеет большое практическое значение для оптимизации лечения данных больных.

Основным биомаркером, рекомендуемым экспертами и используемым в реальной клинической практике для определения показаний к назначению ИГКС, является эозинофилия периферической крови [1].

## Распространенность эозинофильной ХОБЛ

Согласно результатам продолжительного (3 года) исследования ECLIPSE, доля больных ХОБЛ с эозинофилией крови  $\geq 2\%$  составила 37,4%, при этом только у 13,6% пациентов эозинофилия  $< 2\%$  отмечалась во время всех визитов [8]. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) за 2007–2010 гг. ( $n=948$ ), у 70% пациентов с ХОБЛ уровень эозинофилов в крови составил  $\geq 2\%$  [13].

При ретроспективном анализе медицинских карт электронной базы данных Великобритании за период 12 мес у 70% больных ХОБЛ зафиксировано по меньшей мере однократное повышение уровня эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  клеток в 1 мкл (кл/мкл) [6]. В работе U. Kolsum и соавт. распространенность эозинофильной ХОБЛ составила 21% при критерии эозинофилии  $\geq 300$  кл/мкл в крови и 36% при оценке эозинофилии в мокроте  $\geq 3\%$  [14]; в исследовании K. Hasegawa и соавт. – 17% (при эозинофилии крови  $\geq 300$  кл/мкл) [15].

## Патофизиологическая основа эозинофилии при ХОБЛ

Патофизиологический механизм развития эозинофилии при ХОБЛ пока до конца не ясен. У пациентов с эозинофильной ХОБЛ зарегистрировано повышение следующих цитокинов, необходимых для дифференцировки, активации, созревания, миграции и выживания эозинофилов в дыхательных путях: уровня интерлейкина-5 (ИЛ-5) в мокроте, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – в мокроте и слизистой оболочке бронхов, ИЛ-33 – в сыворотке крови и мокроте и тимусного стромального лимфопоэтина в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже [16–19]. Выявлено также увеличение концентрации обеспечивающего миграцию эозинофилов эотаксина-1 в легочном лаваже, ассоциированное с прогрессированием ХОБЛ [20, 21]. Способствует развитию эозинофилии при ХОБЛ и увеличение выработки клетками респираторного эпителия хемокинового лиганда 5 (CCL5) [22].

Также показано увеличение рекрутирования и активация Th2-клеток (Th – Т-хелперы) при эозинофильной ХОБЛ

[23]. По данным S.A. Christenson и соавт., примерно у 20% пациентов с ХОБЛ происходит экспрессия генов, ответственных за развитие Th2-типа воспаления [24]. В эпителии дыхательных путей при эозинофильной ХОБЛ происходит активация врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC-2), которые являются мощным источником ИЛ-5 [19].

В то же время, по данным ряда исследований, увеличение числа эозинофилов в легочной ткани у пациентов с хроническим бронхитом не связано с увеличением уровня ИЛ-5. При сравнении с группой контроля увеличение уровня эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей (по данным биопсии) при обострении не различалось между пациентами с БА и хроническим бронхитом, однако число ИЛ-5-позитивных клеток достоверно увеличивалось только у пациентов с БА. Это свидетельствует об отличиях в механизмах рекрутирования эозинофилов, а также, вероятно, других функциях эозинофилов у пациентов с хроническим бронхитом [3, 4]. Косвенно подтверждает данные результаты и то, что лечение моноклональным антителом, которое блокирует рецепторы к ИЛ-5, оказалось недостаточно эффективным у пациентов с эозинофильной ХОБЛ [25].

Накопление и активация эозинофилов в дыхательных путях вносят вклад в патологический процесс за счет различных механизмов: главный основной белок эозинофилов нарушает проницаемость эпителия, способствуя проникновению в дыхательные пути ингаляционных антигенов, эозинофильный катионный протеин вызывает апоптоз клеток респираторного эпителия, эозинофильная пероксидаза вызывает окислительное повреждение тканей, высвобождаемые эозинофилами цитокины оказывают провоспалительный эффект [22]. Обсуждается также патогенетическая роль нарушения клиренса эозинофилов: фагоцитоз эозинофилов макрофагами нарушен при ХОБЛ, что коррелирует с тяжестью и частотой обострений ХОБЛ [26].

Эозинофильное воспаление приводит к отеку, ремоделированию и изменению геометрии дыхательных путей, утолщению базальной мембраны, гиперпродукции слизи [14, 22]. Это может быть связано с действием CCL18 [8], который синтезируется активированными макрофагами и стимулирует фибробласты с последующей выработкой ими коллагена [27]. У пациентов с ХОБЛ отмечается также снижение уровня обладающего противовоспалительным действием CCL16, ассоциированное с прогрессированием бронхиальной обструкции [28].

## Критерии эозинофилии

У пациентов с ХОБЛ среднее значение эозинофилов в индуцированной мокроте – 0,8–6,2% [29]. Повышение эозинофилов более 3% является критерием эозинофильной ХОБЛ и встречается в 28% случаев всех обострений ХОБЛ [30], а также у 34–38% больных ХОБЛ в стабильном периоде [31, 32].

Анализ индуцированной мокроты – прямой и надежный способ оценки воспаления в дыхательных путях. Однако этот метод имеет ряд ограничений: плохая переносимость пациентами, доступность методики только в специализированном учреждении, большие временные затраты на сбор и обработку материала [33, 34]. Перечисленные факторы ограничивают применение метода в реальной клинической

### Сведения об авторах:

*Авдеев Сергей Николаевич* – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», зав. клиническим отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии»

*Мержоева Замира Магомедовна* – к.м.н., ассистент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», н.с. ФГБУ «НИИ пульмонологии»

*Иванова Марина Сергеевна* – студентка 5-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

*Кусраева Элина Валерьевна* – студентка 5-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

### Контактная информация:

*Трушenko Наталья Владимировна* – к.м.н., н.с. ФГБУ «НИИ пульмонологии», ассистент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

практике, поэтому все чаще в качестве альтернативы используется оценка количества эозинофилов в периферической крови [35].

Ряд исследований показал прямую корреляционную связь между уровнем эозинофилов в мокроте и в периферической крови [8, 30, 36]. U. Kolsum и соавт. показали, что повышенное количество эозинофилов в крови является маркером повышения эозинофилов в мокроте как в процентном отношении, так и в абсолютном значении [37]. N.A. Negewo и соавт. также выявили, что количество эозинофилов крови значительно выше у пациентов с эозинофилией мокроты ( $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$  vs  $0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,0001$ ) [38].

Однако нельзя не упомянуть и недавно опубликованные результаты работы G. Turato и соавт. В рамках данного исследования у 51 курильщика с ХОБЛ и без ХОБЛ выполнена резекция легочной ткани с целью морфологической верификации одиночных очаговых образований. Это позволило авторам исследовать биопсийный материал на содержание эозинофилов в  $1 \text{ мм}^2$  ткани центральных и периферических дыхательных путей, легочной паренхимы. По результатам данного исследования достоверных различий по содержанию эозинофилов в разных отделах дыхательной системы между курильщиками с ХОБЛ и без нее не получено. Не выявлено также и корреляционной связи между эозинофилией крови и концентрацией эозинофилов в разных отделах легочной ткани [39].

Безусловным преимуществом использования эозинофилии периферической крови в качестве биомаркера является относительная простота его получения по сравнению с использованием индуцированной мокроты и биопсии бронха.

Во многих исследованиях в качестве порогового значения, определяющего эозинофильный тип воспаления дыхательных путей, рассматривается 2% эозинофилов от общего числа лейкоцитов или абсолютное количество эозинофилов в крови  $150 \text{ кл/мкл}$  [6, 22, 30, 40, 41], хотя в последнее время все чаще используют критерий  $300 \text{ кл/мкл}$  как наиболее четкий маркер эозинофильного воспаления и последующего положительного ответа на терапию ИГКС [42–44].

Ряд экспертов настаивают на использовании абсолютного, а не относительного содержания эозинофилов в крови [40, 41, 45]. Однако получена сильная корреляционная связь между абсолютным и относительным содержанием эозинофилов в крови ( $r=0,92$ ;  $p < 0,001$ ) и согласованность результатов до 88% при разделении пациентов на эозинофильный и неэозинофильный тип с помощью критерия 2% эозинофилов от общего числа лейкоцитов и  $150 \text{ кл/мкл}$  [8].

Одним из ограничений в использовании эозинофилии как биомаркера является ее вариабельность как в разные дни, так и в течение суток с пиком в вечерние часы [22, 23, 46, 47]. Важно учитывать, что вариабельность эозинофилии более характерна для больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми и для пациентов с эозинофильной ХОБЛ по сравнению с пациентами без эозинофилии. При этом стабильное содержание эозинофилов (определяемое как число эозинофилов крови больше или меньше порога в  $340 \text{ кл/мкл}$ ) у больных ХОБЛ отмечалось в 85% измерений в течение 6 мес, 62% – в течение 2 лет наблюдения и прогрессивно уменьшалось в последующем [46].

Ретроспективный анализ данных 27 557 амбулаторных пациентов с ХОБЛ за 1 год позволил оценить вариабельность эозинофилии крови в течение данного периода. Коэффициент корреляции между разными измерениями у одних и тех же больных составил 0,61, при этом среди пациентов, не получавших за период наблюдения системные ГКС и антибиотики, он составил 0,69 [6]. Полученные данные согла-

суются с результатами других исследователей и свидетельствуют о хорошей воспроизводимости показателя эозинофилии периферической крови, сопоставимой с другими широко используемыми биомаркерами, например такими, как холестерин в сыворотке крови [38, 48].

По данным О.А. Oshagbemi и соавт. [46], вариабельность эозинофилии крови увеличивалась с возрастом, достоверно больше у мужчин и активных курильщиков ( $p < 0,001$ ). Примечательно, что результаты других исследований демонстрируют более высокий уровень эозинофилии у лиц мужского пола и более старшего возраста, а также у некурящих на момент исследования [8, 49, 50]. Важно отметить, что у пациентов с ХОБЛ наличие активного курения не влияло на число эозинофилов в крови.

Эозинофилия крови наблюдается при широком круге патологии, включая аллергические, ревматологические, инфекционные, онкологические и редкие идиопатические заболевания, а также при использовании ряда медикаментов, пищевых добавок, средств нетрадиционной медицины. Известно, что антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды), нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин, ранитидин, аллопуринол, противоревматические препараты, антиконвульсанты, транквилизаторы и др. могут вызвать эозинофилию, а использование системных ГКС, напротив, может уменьшать число эозинофилов в крови [51, 52].

Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) – традиционный биомаркер эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с БА, однако данные относительно значимости FeNO в оценке эозинофильной ХОБЛ пока противоречивы.

В работе F. Schleich и соавт. одновременно проводилась оценка различных биомаркеров эозинофильного воспаления. В исследование вошли 155 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ, которым проводилась оценка клинических симптомов по САТ (COPD Assessment Test), спирометрия и единовременное измерение FeNO, содержания эозинофилов в индуцированной мокроте и периферической крови. Эозинофилия крови  $>162 \text{ кл/мкл}$  или 2,6% от общего числа лейкоцитов с чувствительностью 71% и специфичностью 67% предсказывала эозинофилию в мокроте  $\geq 3\%$ . В то же время увеличение FeNO ( $>24 \text{ ppb}$ ) обладало низкой чувствительностью (38% для всех больных ХОБЛ, 42% для некурящих) для идентификации эозинофилии мокроты у больных ХОБЛ. Корреляционная связь между FeNO и эозинофилией мокроты оказалась хоть и значимой, но довольно слабой ( $r=0,32$ ;  $p=0,001$ ). Однако при интерпретации результатов следует учитывать, что 71% пациентов, включенных в исследование, получали ИГКС [53].

В своем исследовании S. Soter и соавт. показали, что существует корреляция между уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте и концентрацией FeNO в выдыхаемом воздухе при обострении ХОБЛ ( $r=0,593$ ;  $p < 0,001$ ) [54]. Однако в другой работе показано отсутствие корреляции между FeNO и эозинофилией крови у пациентов с ХОБЛ [55].

## Течение ХОБЛ и эозинофильное воспаление

Поскольку в настоящее время ХОБЛ рассматривается как гетерогенное заболевание, большое значение для клинической практики имеют возможная связь эозинофилии с риском возникновения обострений ХОБЛ, прогрессирования функциональных нарушений и прогностическое значение данного биомаркера.



### Клинические симптомы, функциональные характеристики и эозинофилия

По данным ECLIPSE, пациенты с ХОБЛ и эозинофилией крови  $\geq 2\%$  отличались более высокими значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), хотя отличия не были клинически значимы, большим индексом массы тела, менее выраженной одышкой по шкале mMRC (modified Medical Research Council), более высоким качеством жизни по SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) и более низким индексом BODE [8]. При этом в исследовании В.Е. Lams и соавт. наблюдалась обратная корреляция между уровнем эозинофилов в субэпителиальной пластинке и ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,51$ ;  $p=0,017$ ) [56].

В то же время в другом крупном исследовании, охватившем 7225 больных ХОБЛ, достоверных различий по показателям ОФВ<sub>1</sub> и mMRC между эозинофильной и неэозинофильной ХОБЛ не получено [50]. Согласуются с указанными данными и результаты исследования G. Turato и соавт., охватившего 294 курящих пациентов с ХОБЛ и 178 курильщиков старше 40 лет без ХОБЛ. Пациентов разделили на три группы: с персистирующим высоким содержанием эозинофилов ( $\geq 150$  кл/мкл), с низким содержанием эозинофилов ( $<150$  кл/мкл) и с вариабельной эозинофилией (колебания выше и ниже 150 кл/мкл). Достоверных различий между указанными группами по стажу курения, функциональным показателям, степени тяжести ХОБЛ, частоте обострений, выраженности одышки по шкале mMRC, толерантности к физической нагрузке (по тесту с 6-минутной ходьбой) не выявлено [39].

В исследовании А.Т. Nastie и соавт. коэффициент бронхиальной дилатации выше в группе пациентов с ХОБЛ с повышением эозинофилов мокроты ( $p<0,001$ ), но не отличался в группах с разным содержанием эозинофилов в крови [57]. Однако в исследовании S. Расое и соавт. корреляционных связей между эозинофилией крови и обратимостью бронхиальной обструкции не получено [7]. В исследовании А. Zapini и соавт. у больных ХОБЛ с эозинофилией мокроты  $\geq 3\%$  достоверно более выражена бронхиальная гиперреактивность, определяемая по бронхопровокационному тесту с метахолином ( $p=0,01$ ) [58].

Таким образом, убедительных данных о взаимосвязи клинических и функциональных показателей и эозинофилии при ХОБЛ на сегодняшний день не получено.

### Обострения ХОБЛ и эозинофилия

Одну из ключевых ролей в прогрессировании ХОБЛ и плохом прогнозе у данных пациентов играют обострения, поэтому взаимосвязь эозинофилии и частоты обострений ХОБЛ крайне актуальна для клинической практики и активно исследуется [59].

S.L. Cheng и соавт. наблюдали, что частота тяжелых обострений у пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови  $\geq 3\%$  выше, чем у пациентов с уровнем эозинофилии  $<3\%$  (27,1% против 7,4%;  $p<0,01$ ) [33], достоверные различия получены и при пороговом значении эозинофилии  $\geq 2\%$  или  $\geq 150$  кл/мкл [7]. По данным M. Kerckhof и соавт., эозинофилия периферической крови  $\geq 500$  кл/мкл – независимый предиктор развития обострений ХОБЛ [60].

S. Vedel-Krogh и соавт. на 203 больных ХОБЛ показали, что повышение уровня эозинофилов крови  $>340$  кл/мкл и наличие в анамнезе по меньшей мере одного обострения в год ассоциировались с увеличением риска развития тяжелых обострений в 3,21 раза, а увеличение содержания эозинофилов в крови  $>2\%$  – с его увеличением в 1,85 раза [50].

Однако данные о взаимосвязи эозинофилии и частоты обострений не так однозначны. Например, в исследовании ECLIPSE в течение 3-летнего периода наблюдения достовер-

ных различий по частоте обострений между группой больных ХОБЛ с эозинофилией  $\geq 2\%$  и без эозинофилии не получено, хотя надо учитывать, что 90% пациентов получали ИГКС [8]. По данным С. Casanova и соавт., частота обострений ХОБЛ не различалась у пациентов с числом эозинофилов более или менее 300 кл/мкл [44]. M. Zysman и соавт. показали, что при всех критериях эозинофилии (2; 3 или 4%) достоверных различий по частоте обострений, 3-летней выживаемости между группами пациентов с эозинофильной и неэозинофильной ХОБЛ не выявлено [61].

В исследовании SPIROMICS получены вообще противоположные результаты, согласно которым больные ХОБЛ с низким содержанием эозинофилов в крови (0–0,99%) характеризовались более высокой частотой обострений по сравнению с больными с уровнем эозинофилов выше данного порога [49].

Таким образом, данные об эозинофильном воспалении как факторе риска развития обострений на сегодняшний день пока противоречивы. При интерпретации результатов исследований следует учитывать различия в критериях эозинофилии, используемых разными авторами, наличие обострений ХОБЛ в анамнезе, а также использование ИГКС отобранными больными. Так, одной из причин отсутствия взаимосвязи между эозинофилией крови и частотой обострений может быть включение в исследование пациентов с редкими обострениями в анамнезе и использование ими ИГКС [22].

Относительно тяжести обострений ХОБЛ в зависимости от наличия эозинофилии данные также довольно противоречивы. По результатам D. Duman и соавт., 6-месячная смертность у пациентов с обострением эозинофильной и неэозинофильной ХОБЛ не различалась (14,2 и 15,2%, соответственно) [62]. В исследовании M. Holland и соавт. при сравнении пациентов с обострением ХОБЛ с эозинофилией крови и обострением ХОБЛ без эозинофилии крови продолжительность госпитализации составила 8 и 5 дней, а смертность – 17 и 2%, соответственно [63]. А по данным С. Saltürk и соавт. продолжительность госпитализации и смертность у пациентов с эозинофилией и без эозинофилии с обострением ХОБЛ составила 4 и 6 дней, 12,9 и 24,9%, соответственно [64].

По данным S. Couillard и соавт., эозинофилия крови ( $\geq 200$  кл/мкл или  $\geq 2\%$  от общего числа лейкоцитов) связана с увеличением риска повторной госпитализации по поводу ХОБЛ в течение 12 мес в 3,59 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,65–7,82;  $p=0,001$ ], увеличением риска госпитализаций по поводу всех причин в течение 12 мес в 2,32 раза (95% ДИ 1,1–4,9;  $p=0,02$ ) и сокращением времени до первой госпитализации, связанной с ХОБЛ [отношение шансов (ОШ) 2,74; 95% ДИ 1,56–4,83;  $p=0,0005$ ] [65].

### Эозинофильное воспаление и прогноз пациентов с ХОБЛ

За время 5-летнего наблюдения за пациентами с ХОБЛ в исследовании G. Turato и соавт. от разных причин умерло 86 человек. При использовании анализа Каплана–Майера показано, что у пациентов со стойкой эозинофилией крови выживаемость достоверно выше ( $p<0,01$ ) [39]. Схожие результаты получены и в другом исследовании: при наблюдении в течение 6 лет выявлен более низкий уровень смертности у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией крови  $\geq 300$  кл/мкл [относительный риск (ОР) 0,29; 95% ДИ 0,09–0,97;  $p=0,045$ ] [42].

Подтверждают протективное действие эозинофилии в отношении внутрибольничной летальности (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,17–0,86) и результаты недавно опубликованного мета-анализа, однако авторы рекомендуют интерпретировать эти результаты с осторожностью в связи с противоречивостью данных отдельных исследований [66].

Согласуются с результатами исследований, посвященных эозинофилии, и крайне интересные данные М.Н. Rahimi-Rada и соавт. по эозинофилии крови у пациентов с обострением ХОБЛ. В ходе данного небольшого исследования ( $n=100$ ) показано, что пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией ( $<40$  кл/мкл в периферической крови) отличались большей продолжительностью госпитализации ( $12,38 \pm 9,85$  vs  $7,35 \pm 5,68$  дня в группе сравнения;  $p=0,001$ ), необходимостью в искусственной вентиляции легких ( $36$  vs  $12\%$ ;  $p=0,005$ ), внутрибольничной летальностью ( $37,5\%$  vs  $7,6\%$ ;  $p=0,006$ ). Среднее число эозинофилов крови у пациентов, умерших в стационаре ( $n=16$ ) составило  $44$  кл/мкл, в то время как среднее число эозинофилов у остальных  $84$  больных –  $107,4$  кл/мкл ( $p=0,02$ ) [67].

В недавно опубликованном ретроспективном исследовании Н. Müllerová и соавт. среди пациентов с ХОБЛ, получающих тройную терапию, отдельно выделены больные с частыми обострениями заболевания в анамнезе и эозинофилией крови  $>150$  кл/мкл ( $n=2512$ ). ОР развития среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ в данной группе составил  $2,32$  (95% ДИ  $2,22-2,43$ ), ОР госпитализаций, не связанных с ХОБЛ, –  $1,31$  (95% ДИ  $1,18-1,46$ ), а ОР смертности от всех причин –  $1,26$  (95% ДИ  $1,16-1,37$ ). Полученные данные свидетельствуют о тяжести и высоком риске обострений у ряда пациентов с эозинофильной ХОБЛ, что особенно подчеркивает недостаточный эффект даже тройной терапии у этих больных [68].

## Лечение ХОБЛ с эозинофилией

### Базисная терапия ХОБЛ

Эозинофильное воспаление в большинстве случаев высокочувствительно к использованию ГКС, что мы повседневно видим на примере пациентов с БА.

Начиная с ранних исследований показано, что эозинофилия является маркером эффективности терапии ИГКС и при ХОБЛ [5, 69]. R. Siva и соавт. показали, что лечение ХОБЛ комбинацией бронходилататоров и ИГКС, ориентированное на снижение эозинофилов в индуцированной мокроте (дозы ИГКС подбирались согласно исходному уровню эозинофилов:  $<1\%$ , или  $1-3\%$ , или  $>3\%$ ), привело к снижению частоты тяжелых обострений, по сравнению с группой, получавшей традиционную терапию:  $0,5$  (95% ДИ  $0,3-0,8$ ) против  $0,2$  (95% ДИ  $0,1-0,4$ );  $p<0,05$ . При этом наибольший эффект терапии ИГКС отмечался в группе с высокой эозинофилией мокроты ( $>3\%$ ) [70]. Данные указанных исследований послужили предпосылкой к проведению более крупных многоцентровых исследований, в которых изучалась эффективность ИГКС у пациентов с эозинофильной ХОБЛ.

В ходе ретроспективного анализа данных двух рандомизированных клинических исследований продолжительностью 12 мес по сравнению вилантерола и флутиказона фууроата/вилантерола у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести и наличием в анамнезе более чем одного обострения за прошедший год ( $n=3177$ ) показано, что при всех исследуемых дозах ИГКС флутиказона фууроата/вилантерола достоверно снижал число обострений у лиц с эозинофилией крови  $\geq 2\%$  от общего числа лейкоцитов. При этом отмечается отчетливый тренд: с увеличением числа эозинофилов крови увеличивается эффект от применения ИГКС. У пациентов с числом эозинофилов  $<2\%$  количество обострений уменьшилось на  $10\%$ , при эозинофилии  $2-4\%$  – на  $24\%$ , при эозинофилии  $4-6\%$  – на  $32\%$ , при эозинофилии  $\geq 6\%$  – на  $42\%$  [7].

Сходным по дизайну, популяции пациентов и продолжительности (48 нед) было рандомизированное двойное слепое

исследование FORWARD ( $n=1184$ ), в ходе которого проводилось сравнение эффективности беклометазона дипропионата/формотерола с формотеролом у пациентов с ХОБЛ. В результате выявлено, что пациенты с наибольшим уровнем эозинофилии ( $\geq 279,8$  кл/мкл) характеризовались наилучшим ответом на комбинацию формотерола с беклометазона дипропионатом – снижением частоты обострений на  $68\%$ . Помимо влияния на частоту обострений в группе с высокой эозинофилией также отмечалось более выраженное улучшение качества жизни на фоне беклометазона дипропионата/формотерола (уменьшение баллов по SGRQ на  $5,6$  единицы, по сравнению с увеличением на  $0,3$  балла на фоне терапии формотеролом) [71].

При ретроспективном анализе исследований INSPIRE ( $n=719$ ) и TRISTANE ( $n=1049$ ) продолжительностью  $\geq 1$  года I.D. Pavord и соавт. сравнили влияние флутиказона пропионата/сальметерола и тиотропия на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ. Результаты продемонстрировали достоверное снижение частоты обострений на фоне комбинации флутиказона пропионата/сальметерола у пациентов с эозинофилией крови  $\geq 2\%$ : в исследовании TRISTANE (ОР  $0,63$ ; 95% ДИ  $0,50-0,79$ ;  $p<0,001$ ) и в исследовании INSPIRE (ОР  $0,75$ ; 95% ДИ  $0,6-0,92$ ;  $p=0,006$ ). Достоверных различий между группами флутиказона пропионата/сальметерола и тиотропия у пациентов с содержанием эозинофилов  $<2\%$  не получено [72].

Особую актуальность поиск биомаркера для определения показаний к назначению ИГКС при ХОБЛ приобретает в связи с появлением на фармацевтическом рынке тройных комбинаций – ДДБА/ДДАХ/ИГКС.

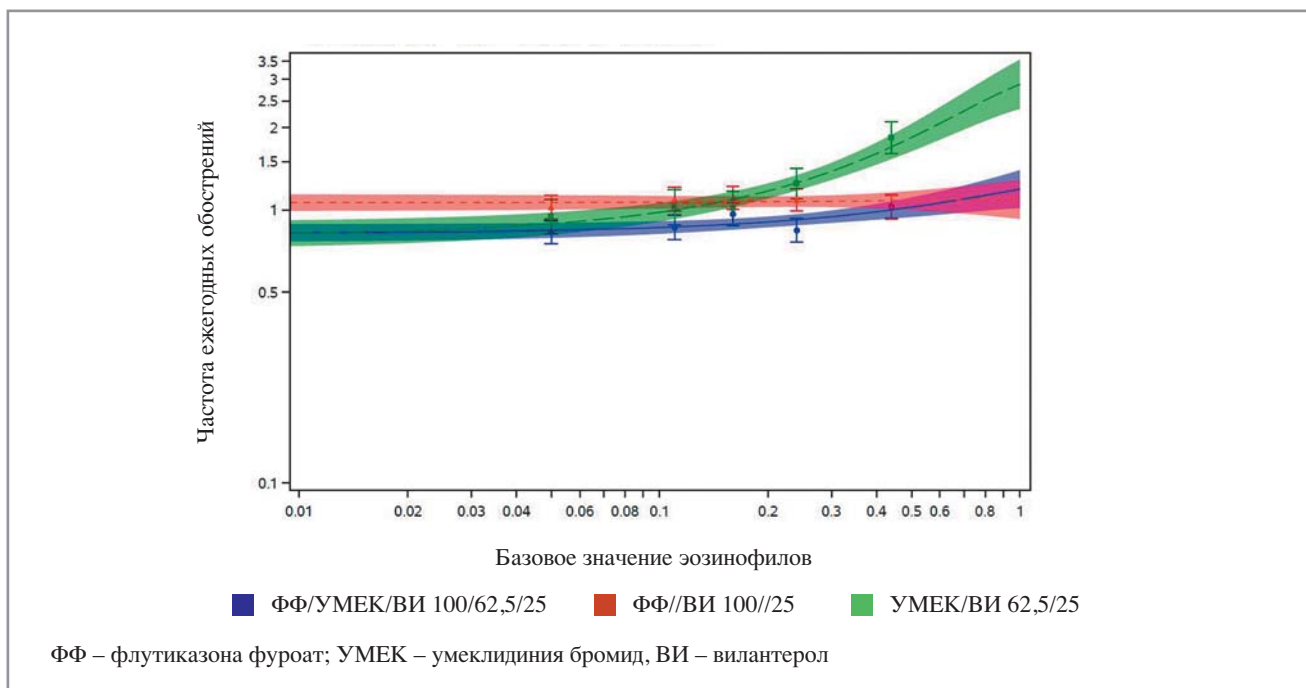
В исследовании IMPACT проведен сравнительный анализ эффективности тройной терапии (флутиказона фууроата/вилантерола/умеклидиний) с терапией комбинацией бронходилататоров (вилантерола/умеклидиний) у  $10\,355$  пациентов в течение 1 года. В анализе, который был проведен в исследовании, видно, что с ростом количества эозинофилов крови нарастает вероятность положительного влияния ИГКС на ежегодную частоту обострений ХОБЛ (рис. 1, см. на цветной вклейке) [73].

Важная информация о роли ИГКС в лечении эозинофильной ХОБЛ представлена и в исследовании WISDOM. В данном исследовании пациенты с ХОБЛ с наличием в анамнезе более чем одного обострения получали в течение 6 нед тройную терапию (флутиказона пропионат/сальметерол/тиотропий), в дальнейшем в порядке рандомизации часть больных оставались на данной терапии, а у другой в течение 12 нед постепенно отменяли ИГКС. У пациентов с наличием в анамнезе более чем двух обострений в год и эозинофилией крови  $>300$  кл/мкл, после отмены ИГКС количество обострений возрастало на  $43\%$  ( $p=0,02$ ) [43].

В исследовании H.Y. Park и соавт. наличие у пациентов с ХОБЛ эозинофилии крови  $>260$  кл/мкл в 3,5 раза увеличивало вероятность значимого увеличения ОФВ<sub>1</sub> ( $>12\%$  и  $>200$  мл) после 3-месячного курса терапии ИГКС/ДДБА ( $p=0,009$ ) [85].

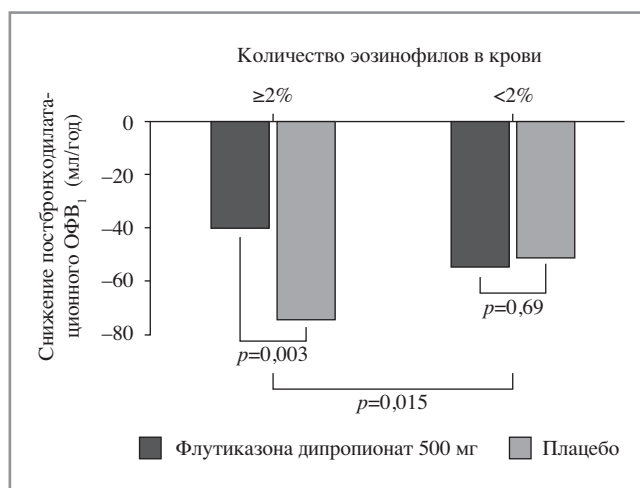
N.C. Barnes и соавт. проведен дополнительный анализ данных исследования ISOLDE, в котором  $738$  пациентов с ХОБЛ получали флутиказона пропионат  $500$  мг дважды в день или плацебо. Отличает данное исследование довольно большая продолжительность наблюдения за больными – 3 года. Согласно полученным результатам, пациенты с эозинофилией крови  $\geq 2\%$ , получавшие флутиказона пропионат, характеризовались достоверно меньшей скоростью снижения легочной функции по сравнению с группой плацебо ( $p=0,003$ ), в то время как в группе без эозинофилии достоверных отличий не получено (рис. 2) [74].

**К статье С.Н. Авдеева и соавт. «Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких»**



**Рис. 1.** Смоделированные данные, демонстрирующие взаимосвязь между базовым значением эозинофилов периферической крови и частотой среднетяжелых/тяжелых обострений в зависимости от терапии.





**Рис. 2.** Скорость снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с различным содержанием эозинофилов в крови (ISOLDE) [74].

В большом исследовании, основанном на анализе данных реальной клинической практики, показано, что начальная терапия ХОБЛ ИГКС/ДДБА имела преимущества в отношении снижения частоты обострений по сравнению с монотерапией ДДАХ только при эозинофилии периферической крови >4% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,7–0,88) [75].

Необходимо отметить, что данные о преимуществах ИГКС у пациентов с эозинофильной ХОБЛ не так однозначны. Так, по данным анализа результатов 52-недельного исследования FLAME различий между эозинофильной и неэозинофильной ХОБЛ в отношении снижения частоты обострений или времени до наступления первого обострения на фоне терапии ИГКС-/ДДБА или комбинацией ДДБА/ДДАХ (индакатерол/гликопирроний) не получено [76, 77].

По данным метаанализа J. Но и соавт., амбулаторные пациенты с эозинофильной ХОБЛ отвечали на базисную терапию заболевания (длительнодействующие бронходилататоры в сочетании с ИГКС или без них) достоверно большим приростом ОФВ<sub>1</sub>: на 0,11 л (95% ДИ 0,09–0,13;  $p < 0,001$ ) и 1,64% (95% ДИ 0,05–3,23;  $p < 0,001$ ) от должного [66]. Кроме того, в рамках того же исследования также показано достоверно большее улучшение качества жизни (по SGRQ на 3,14 балла, 95% ДИ 2,93–3,36, CRQ на 0,85, 95% ДИ 0,56–1,14) на фоне указанной терапии у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией [66].

Однако по данным других авторов достоверных отличий по эффективности (частоте обострений, динамике функциональных показателей, одышке, качестве жизни) ДДБА и/или ДДАХП у больных ХОБЛ с эозинофилией и без нее не получено [78, 79].

Таким образом, результаты многочисленных исследований позволяют рассматривать эозинофилию как предиктор эффективности ИГКС, что нашло отражение в клинических рекомендациях как международного, так и национального уровня [1]. В национальных клинических рекомендациях отмечено, что предиктором наилучшего клинического ответа на применение ИГКС является уровень эозинофилии крови 300 кл/мкл, что подтверждается многочисленными данными, озвученными выше.

#### Таргетная терапия

У пациентов с тяжелой эозинофильной БА на уровне клинических рекомендаций, а также в реальной клинической практике свою нишу в терапии уже прочно заняли тар-

гетные препараты, направленные на подавление эозинофильного воспаления (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и др.). В то же время сведения об эффективности данных препаратов у пациентов с эозинофильной ХОБЛ на данный момент противоречивы, что косвенным образом подтверждает отличия эозинофильного воспаления между пациентами с ХОБЛ и БА.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Dasgupta и соавт. оценивался эффект меполизумаба у 18 больных ХОБЛ с персистирующей эозинофилией в мокроте >3% и наличием в анамнезе более чем одного обострения, потребовавшего назначения системных ГКС, за последний год. Спустя 6 мес терапии меполизумабом отмечалось достоверное уменьшение количества эозинофилов в мокроте с 11,0 до 0,5% и в крови с  $0,7 \pm 0,5$  до  $0,03 \pm 0,05$  кл/мм<sup>3</sup>. Важно отметить, что активное курение, а также наличие эмфиземы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки не влияло на данный эффект меполизумаба.

Однако в рамках данного исследования не получено достоверных различий между группой пациентов, получающих меполизумаб, и группой плацебо по показателям спирометрии, остаточного объема легких, общей емкости легких, диффузионной способности легких, показателям шкалы САТ. В группе, получающей меполизумаб, несколько реже возникали обострения (50% vs 70% в группе плацебо), но различия не были статистически достоверными. Важной особенностью данного исследования является то, что одним из критериев отбора пациентов служило достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub> при использовании 5-дневного курса преднизолона во время обострения ХОБЛ. В то же время достоверного улучшения функции дыхания на фоне 6-месячного курса меполизумаба не выявлено [80]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что эффективность ГКС у пациентов с ХОБЛ связана с воздействием не только на эозинофилы, эозинофильное воспаление, но и на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, базофилы или тучные клетки, хотя данное предположение требует дальнейшего изучения [80–83].

I.D. Ravord и соавт. показали, что пациенты с эозинофильной ХОБЛ, получавшие меполизумаб, характеризовались меньшей частотой развития обострений по сравнению с группой, получавшей длительнодействующие бронходилататоры и ИГКС (1,40 vs 1,71;  $p = 0,04$ ) [72].

По данным исследования С.Е. Brightling и соавт., бенрализумаб у пациентов с эозинофильным фенотипом ХОБЛ уменьшал число эозинофилов как в крови, так и в мокроте, статистически недостоверно, но несколько улучшал показатель ОФВ<sub>1</sub> и качество жизни пациентов по SGRQ. Однако на частоту обострений ХОБЛ терапия бенрализумабом влияния не оказывала [25].

Недавно опубликованы и результаты исследований GALATHEA и TERRANOVA, предметом изучения которых являлась эффективность бенрализумаба у пациентов с ХОБЛ от средней до крайне тяжелой степени тяжести с частыми обострениями в анамнезе и эозинофилией крови  $\geq 220$  кл/мм<sup>3</sup>. Продолжительность курса терапии – 56 нед. По результатам исследования GALATHEA, средняя частота обострений ХОБЛ составила 1,19 в год (95% ДИ 1,04–1,36) на фоне терапии бенрализумабом в дозе 30 мг, 1,03 (95% ДИ 0,9–1,19) на фоне использования 100 мг бенрализумаба и 1,24 в год (95% ДИ 1,08–1,42) в группе плацебо; различия статистически недостоверны. Аналогичные результаты получены и в исследовании TERRANOVA, в котором также не выявлено достоверных различий между частотой обострений ХОБЛ в год на фоне применения различных дозировок



бенрализумаба (10; 30 и 100 мг) и плацебо. Таким образом, добавление к терапии ХОБЛ с эозинофильным воспалением бенрализумаба не приводило к снижению частоты обострений ХОБЛ [84].

У пациентов с эозинофильной ХОБЛ также рассматривается возможность таргетной терапии, направленной против ССЛ16, но на данном этапе это вопрос скорее дальнейших перспектив научных исследований [28]

## Заключение

Наибольшей доказательной базой эозинофильного воспаления при ХОБЛ является использование эозинофилии крови и мокроты как предиктора частых обострений, с одной стороны, и большего эффекта ГКС – с другой. Исследования продолжаются и обсуждается вопрос о влиянии уровня эозинофилов на прогноз, клинические и функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ, роли таргетной терапии в лечении эозинофильной ХОБЛ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13-20 [Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Chuchalin AG. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13-20. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
2. Frago E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. GI COPD – Interest Group on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Rev Port Pneumol*. 2016 Mar-Apr;22(2):101-11. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.12.001. Epub 2016 Jan 27. Review.
3. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Calcagni P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1646-52. doi: 10.1164/ajrccm.150.6.7952628
4. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, Zanguochi G, Del Prete G, Fabbri LM. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:766-74. doi: 10.1007/978-3-0348-7939-2\_2
5. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1511-7. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9804028
6. Landis S, Suruki R, Bonar K, Hilton E, Compton C. Demographic and Clinical Characteristics of COPD Patients at Different Blood eosinophil levels in the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A6329. DOI: 10.1080/15412555.2018.1441275
7. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. 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 randomized controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-42. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X. Epub 2015 Apr 12.
8. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1697-700. doi: 10.1183/09031936.00162414. Epub 2014 Oct 16.
9. 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
10. Joo MJ, Au DH, Fitzgibbon ML, Lee TA. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. *Respir Med*. 2010 Feb;104(2):246-52. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.002. Epub 2009 Oct 30.
11. Morjaria JB, Rigby A, Morice AH. Inhaled Corticosteroid use and the Risk of Pneumonia and COPD Exacerbations in the UPLIFT Study. *Lung*. 2017 Jun;195(3):281-8. doi: 10.1007/s00408-017-9990-8. Epub 2017 Mar 3.
12. Yang M, Chen H, Zhang Y, Du Y, Xu Y, Jiang P, Xu Z. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Inhal Toxicol*. 2017 Apr;29(5):219-26. doi: 10.1080/08958378.2017.1346006. Epub 2017 Jul 17.
13. Di Santostefano RL, Hinds D, Le HV, Barnes NC. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respir Med*. 2016 Mar;112:88-96. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.013. Epub 2016 Jan 22.
14. Kolsum U, Damera G, Pham TH, Southworth T, Mason S, Karur P, Newbold P, Singh D. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1181-4.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.027. Epub 2017 May.
15. Hasegawa K, Camargo CA. 2016 Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21:761-4. doi: 10.1111/resp.12724
16. Bafadhel M, Saha S, Siva R, McCormick M, Monteiro W, Rugman P, Dodson P, Pavord ID, Newbold P, Brightling CE. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD. *Respiration*. 2009;78:256-62. doi: 10.1159/000221902
17. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, Zhang G, Gu S, Gao Z, Shamji B, Edwards MJ, Lee TH, Corrigan CJ. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2008;181:2790-8. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2790
18. Saha S, Doe C, Mistry V, Siddiqui S, Parker D, Sleeman M, Cohen ES, Brightling CE. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in induced sputum and bronchial mucosa in asthma and COPD. *Thorax*. 2009 Aug;64(8):671-6. doi: 10.1136/thx.2008.108290. Epub 2009 Feb 12.
19. Tworek D, Antczak A. Eosinophilic COPD – a distinct phenotype of the disease. *Adv Respir Med*. 2017;85(5):271-6. doi: 10.5603/ARM.a2017.0045
20. D'Armiento JM, Scharf SM, Roth MD, Connett JE, Ghio A, et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir Res*. 2009 Nov 19;10:113. doi: 10.1186/1465-9921-10-113
21. Pounath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, et al. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *J Clin Invest.* 1996 Feb 1;97(3):604-12. doi: 10.1172/JCI118456
22. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, Barnes N, Hilton E. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med.* 2017. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.016
  23. Barnes PJ. Inflammatory Endotypes in COPD. *Allergy.* 2019 Mar 4. doi: 10.1111/all.13760
  24. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, Lenburg ME, Spira A, Woodruff PG. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(7):758-66. doi: 10.1164/rccm.201408-1458OC
  25. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, Xu X, Birrell C, van der Merwe R. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med.* 2014 Nov;2(11):891-901. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70187-0. Epub 2014 Sep 7.
  26. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, Wright A, Hargadon B, Kulkarni N, Brightling C. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med.* 2014 Jul 9;14:112. doi: 10.1186/1471-2466-14-112
  27. Akiyama M, Yasuoka H, Yoshimoto K, Takeuchi T. CC-chemokine ligand 18 is a useful biomarker associated with disease activity in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1386-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212110. Epub 2017 Oct 13.
  28. Laicho-Contreras ME, Polverino F, Tesfaigzi Y, Pilon A, Celli BR, Owen CA. Club Cell Protein 16 (CC16) Augmentation: A Potential Disease-modifying Approach for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Expert Opin Ther Targets.* 2016 Jul;20(7):869-83. doi: 10.1517/14728222.2016.1139084. Epub 2016 Feb 11.
  29. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Jan 17;13:335-49. doi: 10.2147/COPD.S152291. eCollection 2018.
  30. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-71. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC
  31. McDonald VM, Higgins I, Wood LG, Gibson PG. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? *Thorax.* 2013;68(7):691-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202646. Epub 2013 Mar 16.
  32. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefits from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006;27(5):964-71. doi: 10.1183/09031936.06.00072105
  33. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Sep 21;11:2341-8. eCollection 2016. doi: 10.2147/COPD.S115132
  34. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Nov;18(11):1264-8. doi: 10.5588/ijtld.14.0226
  35. Simpson JL, Bafadhel M. Alternatives to induced sputum for identifying inflammatory subtypes of asthma. *Respirology.* 2017 May;22(4):624-5. doi: 10.1111/resp.13036. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28370689
  36. Hastie AT, Alexis NE, Doerschuk C, Hansel NN, Christenson S, Putcha N, et al. Blood eosinophils poorly correlate with sputum eosinophils, and have few associations with spirometry, clinical and quantitated computed tomography measures compared to sputum eosinophils in the SPIROMICS cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:A6168.
  37. Kolsum U, Ravi A, Hitchen P, Maddi S, Southworth T, Singh D. Clinical characteristics of eosinophilic COPD versus COPD patients with a history of asthma. *Respir Res.* 2017;18:73. Pub. online 2017 Apr 26. doi: 10.1186/s12931-017-0559-0
  38. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, Gibson PG. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Jul 1;11:1495-504. doi: 10.2147/COPD.S100338. eCollection 2016.
  39. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tinè M, Torrecilla N, Forner M, Marin JM, Cosio MG, Saetta M. Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 May 1;197(9):1216-9. doi: 10.1164/rccm.201708-1684LE
  40. Yilmaz I, Turk M. What Should Be the Cutoff Value of Blood Eosinophilia as a Predictor of Inhaled Corticosteroid Responsiveness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Nov 1;196(9):1229-30. doi: 10.1164/rccm.201705-0892LE
  41. Wedzicha JA. Eosinophils as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk: maybe just for some? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:937-8. doi: 10.1164/rccm.201601-0015ED
  42. Shin SH, Park HY, Kang D, Cho J, Kwon SO, Park JH, Lee JS, Oh YM, Sin DD, Kim WJ, Lee SD and KOLD Study Group. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2018 Jul 13;19(1):134. doi: 10.1186/s12931-018-0840-x
  43. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters EFM, Mezzanotte W, Disse B, Finnigan H, Asijee G, Hallmann C, Watz H. Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Nov 1;196(9):1219-21. doi: 10.1164/rccm.201612-2525LE
  44. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-González C, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2017;50(5). pii: 1701162. doi: 10.1183/13993003.01162-2017
  45. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3 Suppl):S9-23. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.979
  46. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, 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
  47. Sennels HP, Jørgensen HL, Hansen AL, Goetze JP, Fahrenkrug J. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(7):532-41. doi: 10.3109/00365513.2011.602422
  48. Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric study. *N Engl J Med.* 1981;304(2):65-70. doi: 10.1056/NEJM198101083040201
  49. Weir M, Zhao H, Han MK, Kanner R, Pirozzi CS, Scholand MB, et al. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease, the SPIROMICS cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A5902.
  50. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 1;193(9):965-74. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC
  51. Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:92-7. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.92
  52. Tsiligianni I, Kaplan AG. Are blood eosinophils a prime-time biomarker for COPD management decisions? *Int J COPD.* 2018;13:1889-91. doi: 10.2147/COPD.S163749
  53. Schleich F, Corhay JL, Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47:1299-303. doi: 10.1183/13993003.01659-2015
  54. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation.* 2013;36(5):1178-85. doi: 10.1007/s10753-013-9653-8
  55. Gao J, Zhang M, Zhou L, Yang X, Wu H, Zhang J, Wu F. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Apr 27;12:1287-93. doi: 10.2147/COPD.S134998. eCollection 2017.
  56. Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000 Mar;15(3):512-6. PMID: 10759445
  57. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, et al, for SPIROMICS. Sputum or blood eosinophil association with clinical mea-

- tures of COPD severity in the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2017 Dec;5(12):956-67. Pub. online 2017 Nov 13. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0
58. Zanini A, Cherubino F, Zampogna E, Croce S, Pignatti P, Spanevello A. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1155-61. Pub. online 2015 Jun 17. doi: 10.2147/COPD.S80992
  59. Oshagbemi OA, Franssen FME, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Maitland-van der Zee AH, Burden AM, de Vries F. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Nov;27(11):1191-9. doi: 10.1002/pds.4655. Epub 2018 Sep 28.
  60. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, Chisholm A, Price DB; Respiratory Effectiveness Group. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2439-50. doi: 10.2147/COPD.S94259. eCollection 2015.
  61. Zysman M, Deslee G, Caillaud D, Chanez P, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1819-24. doi: 10.2147/COPD.S129787
  62. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Nov 11;10:2469-78. doi: 10.2147/COPD.S90330. eCollection 2015.
  63. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010 Jan;15(1):165-7. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01651.x. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19947999
  64. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, Kargin F, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1837-46. doi: 10.2147/COPD.S88058
  65. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations are associated with increased readmissions. *CHEST.* 2016. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.003
  66. Ho J, He W, Chan MTV, Tse G, et al. Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Sci Rep.* 2017;7. doi: 10.1038/s41598-017-13745-x
  67. Rahimi-Rada MH, Asgarib B, Hosseinzadeh N, Eishid A. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *MAEDICA – J Clin Med.* 2015;10(1):10-13.
  68. Müllerová H, Meeraus W, Galkin DV, Albers FC, Landis SH. Clinical burden of illness among patients with severe eosinophilic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Mar 28;14:741-55. doi: 10.2147/COPD.S194511. eCollection 2019.
  69. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, Paggiaro P. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest.* 2006;129(3):565-72. doi: 10.1378/chest.129.3.565
  70. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, Monteiro W, Berry M, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29(5):906-13. doi: 10.1183/09031936.00146306
  71. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, Wedzicha JA, Singh D. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Aug 15;192(4):523-5. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE
  72. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1613-29. doi: 10.1056/NEJMoa1708208. Epub 2017 Sep 11.
  73. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, et al. Blood eosinophil counts and treatment response in COPD: analyses of IMPACT. *Eur Respir J.* 2018;52:OA2127. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA2127
  74. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1374-82. doi: 10.1183/13993003.01370-2015. Epub 2016 Feb 25.
  75. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018 Nov;6(11):855-62. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0. Epub 2018 Oct 18.
  76. Papi A, Kostikas K, Wedzicha JA, Vogelmeier CF, Roche N, Shen S, Banerji D, Fogel R, Patalano F, Chapman KR. Dual bronchodilation response by exacerbation history and eosinophilia in the FLAME study. *Am J Respir Crit Care Med.* Epub 2017 Nov 3. doi: 10.1164/rccm.201709-1822LE
  77. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1189-97. doi: 10.1164/rccm.201701-0193OC
  78. Iqbal A, Barnes NC, Brooks B. Is blood eosinophil count a predictor of response to bronchodilators in COPD? *Clin Drug Investig.* 2015 Oct;35(10):685-8. doi: 10.1007/s40261-015-0322-6
  79. Calverley P, Hallmann C, Metzendorf N, Grnke L, Mueller A, Halpin D. Tiotropium efficacy and exacerbation risk in patients with different blood eosinophil levels. *Eur Respir J.* 2015;46(Suppl 59):PA4362. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4362
  80. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, Radford K, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J.* 2017;49:1602486. doi: 10.1183/13993003.02486-2016
  81. Lee J, Machin M, Russell KE, Pavlidis S, et al. Corticosteroid modulation of immunoglobulin expression and B-cell function in COPD. *FASEB J.* 2016; 30: 2014–2026. *FASEB J.* 2016 May;30(5):2014-26. doi: 10.1096/fj.201500135. Epub 2016 Feb 17.
  82. Bourbeau J, Christodoulouopoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2007;62:938-43. doi: 10.1136/thx.2006.071068
  83. Ballarin A, Bazzan E, Zenteno RH, Turato G, Baraldo S, Zanovello D, Mutti E, Hogg JC, Saetta M, Cosio MG. Mast cell infiltration discriminates between histopathological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Aug 1;186(3):233-9. doi: 10.1164/rccm.201112-2142OC. Epub 2012 Jun 7.
  84. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, et al, for the GALATHEA and TERRANOVA Study Investigators. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *New Engl J Med.* Published online May 20, 2019, at NEJM.org. doi: 10.1056/NEJMoa1905248
  85. Park HY, Lee H, Koh W-Y, Kim S, Jeong I, Koo H-K, Kim T-H, Kim J, Kim JW, Oh YM, Sin DD, Lim SY, Lee SD; KOLD Study Group. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Dec 22;11:23-30. doi: 10.2147/COPD.S94797

Поступила 10.07.2019