https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76

Check for updates

Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений

И.Ю.Визель[1, 2], *И.Н.Салахова*[1] ✉, *А.А.Визель*[1], *Г.Р.Шакирова*[1, 3], *Э.З.Кудрявцева*[4], *А.Р.Вафина*[5]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

[3] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138

[4] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани» Министерства здравоохранения Республики Татарстан: 4200039, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Гагарина, 121

[5] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18

Резюме

Эозинофилы в организме человека не только играют защитную роль, но и принимают участие в патогенезе обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Таким образом, при выборе оптимальной терапии этого заболевания становится актуальным изучение роли эозинофилов в патогенезе ХОБЛ, особенно при обострениях. **Целью** работы явился анализ данных литературы и их сопоставление с результатами собственных исследований в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций, посвященных оценке эозинофилов при ХОБЛ, в электронных библиотеках – eLIBRARY и *National Library of Medicine*. У пациентов (n = 330) проводились сбор анамнеза, физикальное обследование, спирометрия и оценка лабораторных данных. Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS-18. **Результаты.** По результатам анализа публикаций установлено, что доля пациентов с ХОБЛ со стабильным уровнем эозинофилов крови > 300 клеток в 1 мкл различается от 12,3 до 17 %, их содержание при ХОБЛ вариабельно и во время обострений может достигать 37,5 %. Эозинофилия является одним из показаний к применению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и сопровождается лучшими исходами, чем эозинопения. Показания к применению иГКС по количеству эозинофилов установлены у 18,58 % больных, по числу обострений ⩾ 2 – у 53,3 %, по обострениям или госпитализациям – у 82,1 %, а по снижению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 50 % – у 62,1 %. У 61 % пациентов с $ОФВ_1$ < 50 % отмечено ⩾ 2 обострений, 87,8 % из них госпитализированы, у 12,7 % отмечена эозинофилия. Все 3 критерия для назначения иГКС отмечены только у 7,57 % пациентов с ХОБЛ. Доля пациентов с эозинофилией и ⩾ 2 обострениями в течение 1 года составила 16,2 %, а сочетание эозинофилии со снижением $ОФВ_1$ < 50 % отмечено у 10,3 %. Доля пациентов с эозинофилией, ⩾ 2 обострениями в течение 1 года и $ОФВ_1$ < 50 % составила 6,7 %. **Заключение.** По результатам анализа данных литературы и собственных наблюдений показано, что количество эозинофилов крови является одним из важных прогностических показателей при ХОБЛ, позволяющих выбрать оптимальную тройную ингаляционную терапию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофилы, обострения, прогноз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выписка из протокола заседания № 2 от 26.02.19. Перед началом исследования у каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Визель И.Ю., Салахова И.Н., Визель А.А., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Вафина А.Р. Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76

Peripheral blood eosinophil count in COPD: literature data and new findings

Irina Yu. Vizel[1, 2], *Irina N. Salakhova*[1] ✉, *Alexander A. Vizel*[1], *Gulnaz R.Shakirova*[1, 3], *Elvira Z. Kudryavtseva*[4], *Adelya R. Vafina*[5]

[1] Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

[2] Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis": Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

[3] Republican Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Tatarstan Republic: Orenburgskiy trakt 138, Kazan', 420064, Tatarstan Republic, Russia

[4] City Clinical Hospital No.16 of Kazan', Healthcare Ministry of Tatarstan Republic: ul. Gagarina 121, Kazan', 4200039, Tatarstan Republic, Russia

[5] Kazan' Federal (Volga region) University, Ministry of Science and Higher Education of Russia: ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 420008, Tatarstan Republic, Russia

Abstract

Eosinophils play a protective role and are involved in the pathogenesis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study of the role of eosinophils in pathogenesis of COPD, especially during exacerbations, is relevant to selecting the optimal therapy. **The aim** was to analyze literature data and compare them with the results of our study in real clinical practice. **Methods.** We analyzed the publications on eosinophil count in COPD in electronic libraries eLIBRARY and National Library of Medicine. In our study, we examined 330 patients, collected their history, and conducted physical examination, spirometry, and laboratory tests. Statistical analysis was carried out using SPSS-18 software. **Results.** Analysis of publications showed that percent of patients with COPD with a stable eosinophil count of more than 300 cells/μL varies from 12.3% to 17%. This percentage is variable and can reach 37.5% in patients with exacerbations. As many studies show, eosinophilia is one of the indications for inhaled corticosteroids (ICS) and is associated with better outcomes than eosinopenia. In our study, 18.58% of patients were eligible for ICSs because of their eosinophil count, 53.3% because of > 2 exacerbations, 82.1% because of exacerbations or hospitalizations, and 62.1% because their FEV_1 was < 50% of the reference value. Among patients with FEV_1 < 50%, 61% had > 2 exacerbations, 87.8% had hospitalizations, and 12.7% had eosinophilia. Only 7.57% of patients with COPD met all three criteria for prescribing ICS. 16.2% of patients had eosinophilia and 2 and more exacerbations within a year. 10.3% of patients had eosinophilia combined with FEV_1 less than 50%. 6.7% of patients had eosinophilia, 2 or more exacerbations within a year, and FEV_1 < 50%. **Conclusion.** Analysis of literature data and our findings have shown that the eosinophil blood count is one of the important prognostic indicators in COPD. It facilitates selection of the optimal therapy, including triple inhalation therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, eosinophils, exacerbations, prognosis.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, an extract from the minutes of meeting No.2 dated February 26, 2019. Each patient gave written voluntary informed consent to participate in the study before initiation of any study procedures.

For citation: Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vizel A.A., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z., Vafina A.R. Peripheral blood eosinophil count in COPD: literature data and new findings. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 68–76 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76

В последние годы воспалительные паттерны хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) признаны основой для более точных лечебных вмешательств, поскольку существующие методы лечения имеют ограниченную эффективность. Эозинофилы, открытые > 140 лет назад, обладают очень активным метаболизмом и содержат многочисленные внутриклеточные секреторные гранулы, которые выделяют катионные белки, цитокины, хемокины и другие молекулы, которые способствуют их функционированию [1]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей (ДП) при ХОБЛ стало предметом определения показаний для применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), их сочетания с одним или двумя бронхолитическими препаратами, а позднее – таргетной биологической терапии. Однако роль эозинофилов при ХОБЛ продолжает изучаться, поскольку наблюдаются случаи повышенного, пониженного и нормального содержания эозинофилов в периферической крови, у некоторых пациентов развивается эозинофильное воспаление ДП. Показано, что при ХОБЛ количество эозинофилов в крови не всегда сопровождается эозинофилией мокроты, более того, оно кажется довольно нестабильным и зависит от разных факторов. С одной стороны, эозинофилия крови является предиктором хорошего ответа на терапию иГКС, но биологические препараты, нацеленные на эозинофилы, оказались менее эффективными при ХОБЛ, чем при бронхиальной астме [2]. В настоящее время оценка количества эозинофилов периферической крови становится особенно значимой в связи с введением в клиническую практику тройной ингаляционной терапии ХОБЛ [3, 4]. Актуальность проблемы эозинофильного воспаления при ХОБЛ подчеркивается по данным глубокого обзора литературы, проведенного в 2019 г. С.Н.Авдеевым [5].

Целью данной работы явился анализ литературных данных и их сопоставление с результатами собственных исследований в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

На 1-м этапе работы проведен поиск публикаций, посвященных оценке эозинофилов при ХОБЛ, по базам данных двух электронных библиотек – eLIBRARY (*https://www.elibrary.ru/defaultx.asp*) и National Library of Medicine (*https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*). На 2-м этапе проанализированы результаты обследования больных ХОБЛ (n = 330) в условиях пульмонологических кабинетов и отделений города Казани. У всех больных проводились сбор анамнеза, физикальное обследование, спирометрия и оценка лабораторных данных медицинских карт.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS-18 в среде *Windows* 10. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 26.02.19).

Перед началом исследования у каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Распространенность эозинофилии крови при ХОБЛ

По данным испанских исследователей, при наблюдении пациентов с ХОБЛ (n = 424) в течение ⩾ 2 лет уровень эозинофилов крови ⩾ 300 клеток в 1 мкл достигал 12,3–15,8 % [6]. Британскими учеными по результатам анализа данных исследования ECLIPSE отмечено, что доля пациентов с ХОБЛ со стабильным уровнем эозинофилов в течение ⩾ 3 лет не отличалась от таковой в аналогичной популяции здоровых людей, составив 13,6 %, у 37,4 % пациентов количество эозинофилов в периферической крови в течение 3 лет стабильно составляло < 2 % [7]. В другой британской когорте пациентов с ХОБЛ отмечено небольшое, но стати-

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

стически значимое повышение количества эозинофилов крови в сравнении с таковым у лиц контрольной группы – 182,1 *vs* 196,6 в 1 мкл (разница – 8 %) [8]. В США при анализе данных пациентов (n = 3 084), госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, эозинофилия крови (⩾ 300 клеток в 1 мкл) выявлена у 17 % больных [9]. Китайскими исследователями отмечено, что стабильная в течение 1 года эозинофилия также составляла 17 %, тогда как разовое повышение, выявленное во время госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, достигало 37,5 % [10].

В исследовании, в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ 3 других китайских центров, доля лиц с уровнем эозинофилов периферической крови > 300 клеток в 1 мкл составила 11,4 % [11]. Международными экспертами опубликован (2019) анализ данных 2 больших когорт больных ХОБЛ (n > 15 000) из Великобритании и США. Предпосылкой для этого анализа явилось обсуждение значимости количества эозинофилов периферической крови и частоты обострений в анамнезе в качестве показания назначения этим пациентам тройной терапии (иГКС, β_2-агонист длительного действия и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия). В обеих когортах ⩾ 2 обострений в течение 1 года и количество эозинофилов ⩾ 300 клеток в 1 мкл одновременно отмечено только у 10 % пациентов. Установлено, что при назначении лечения должны приниматься во внимание как эозинофилия, так и частота обострений. Кроме того, в этих когортах наблюдалась высокая вариабельность количества эозинофилов крови в течение 2 лет подряд [12]. Значительная вариабельность количества эозинофилов крови отмечена в обзоре *С.Н.Авдеева и соавт.* [5]. Показано, что количество эозинофилов периферической крови трудно признать константой. Так, в Нидерландах проведена оценка стабильности эозинофилов между 2 последующими тяжелыми обострениями ХОБЛ на основании принятых для назначения иГКС пороговых уровней. У лиц с эозинофилией при 1-м обострении ХОБЛ в случае следующего обострения эозинофилия сохранялась в 34–45 % случаев, в то время как у 9–21 % пациентов без эозинофилии при 1-м обострении эозинофилия наблюдалась при следующем обострении. Для принятия решения о назначении лечения отмечена необходимость оценки уровня эозинофилов при каждом новом обострении [13]. Таким образом, по данным обзора литературы показано, что частота эозинофилии у пациентов со стабильной ХОБЛ равна или незначительно превышает таковую у здоровых, но при обострениях ХОБЛ этот показатель очень вариабелен и может достигать высоких значений, определяя дальнейшую тактику лечения. Даже при таком первом приближении, как подсчет эозинофилов периферической крови, становится очевидной необходимость рассматривать ХОБЛ с точки зрения фенотипической неоднородности.

Прогностическая значимость количества эозинофилов при ХОБЛ

Оценить с высокой достоверностью прогностическую значимость эозинофилии достаточно трудно, поскольку при выявлении повышенного содержания эозинофилов в крови могут измениться лечебная тактика и, соответственно, прогноз. Так, по данным испанских исследователей, при наблюдении пациентов с ХОБЛ (n = 424) в течение ⩾ 2 лет частота обострений у пациентов с эозинофилией и без нее не различалась. Смертность от всех причин существенно ниже у пациентов с высоким содержанием эозинофилов по сравнению с таковой при уровне < 300 клеток в 1 мкл (15,8 % *vs* 33,7 %). Сделан вывод о том, что у пациентов с ХОБЛ эозинофилия в течение ⩾ 2 лет не являлась фактором риска обострения ХОБЛ и даже сопровождалась лучшей выживаемостью [6]. По данным недавно опубликованного проспективного многоцентрового обсервационного исследования (Греция), в котором принимали участие пациенты (n = 388; 83,5 % – мужчины), госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ, при более высоком уровне эозинофилов крови наблюдались меньшая одышка (шкала Борга), более низкий уровень С-реактивного белка и более высокий уровень оксигенации; такие больные выписывались раньше остальных, что являлось дополнительным подтверждением возможности использования в качестве прогностического биомаркера уровень эозинофилов крови [14]. Однако по данным американских исследователей, у пациентов с обострениями ХОБЛ не отмечено различий числа летальных исходов в течение 1 года наблюдения ни по результатам нескорректированного (24 % *vs* 21 %;), ни скорректированного анализа (отношение рисков – 0,88; 95%-ный доверительный интервал – 0,73–1,06) роли эозинофилии крови [9]. По результатам исследования, проведенного в Китае, среди пациентов (большая часть – мужчины, пациенты старшего возраста) с ХОБЛ и эозинофилией (всего 11,4 %) оценка по критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) была более тяжелой, а процент нейтрофилов – более низким [11]. По данным другой публикации (Китай) установлено, что эозинофильное обострение ХОБЛ связано с лучшей ранней клинической ремиссией. При стратификации по возрасту эти признаки наблюдались у пожилых пациентов, но не у лиц среднего возраста. Отмечено, что оценка уровня эозинофилов крови в разном возрасте может быть полезна для индивидуального лечения обострений ХОБЛ [15].

Китайскими исследователями оценена роль эозинофилии, периостина, хрящевого гликопротеина YKL-40 и цитокина CXCL9 у пациентов с повторными обострениями и госпитализациями ХОБЛ. Самый высокий относительный уровень повторных госпитализаций наблюдался у больных с высоким уровнем эозинофилов (⩾ 200 клеток в 1 мкл или 2 % от общего количества лейкоцитов) и низким уровнем CXCL9. Также у них отмечен более короткий период до первой повторной госпитализации, связанной с ХОБЛ, и увеличением числа повторных госпитализаций в течение 12 мес., связанных с ХОБЛ. Совместное использование уровня эозинофилов и YKL-40 позволяет более точно идентифицировать пациентов с высоким риском повторных госпитализаций, связанных

с ХОБЛ [16], т. е. данные о прогностическом значении эозинофилии при ХОБЛ противоречивы.

Встречаются и отличные от ставших традиционными мнения. По данным международной публикации (2018) отмечено, что текущее использование иГКС не связано со снижением риска обострений ХОБЛ, госпитализаций или обращений за неотложной медицинской помощью, связанных с ХОБЛ, а также со смертностью от всех причин [17]. В отличие от этого, по данным большого продольного когортного клинического исследования изучалось влияние количества эозинофилов в крови с градацией от 100 до 500 клеток в 1 мкл на развитие ХОБЛ у взрослых корейцев (n = 359 456) без бронхиальной астмы в анамнезе. Показано, что риск развития обструктивного заболевания легких увеличивался от 1,07 до 1,72, а количество эозинофилов в крови было положительно связано с риском развития ХОБЛ у пожилых лиц [18]. Согласно недавно опубликованным результатам проведенного в Дании проспективного интервенционного исследования показано, что у 51 (60 %) пациента с ХОБЛ в течение 6 мес. после резкой отмены иГКС прием препаратов возобновился, из них 34 (68 %) пациента пережили обострение во время наблюдения. Однако статистически значимых различий между 2 группами по возрасту, исходному уровню объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) или количеству эозинофилов не установлено. При этом ни по истории обострений, ни по количеству эозинофилов не спрогнозировано, кто из больных сможет обойтись без иГКС, а кто возобновит терапию иГКС [19]. Вариабельность результатов различных исследований вполне логично соответствует большой вариабельности эозинофилии при ХОБЛ, но в этих работах не отмечено, была ли эта эозинофилия стабильной в течение длительного времени.

Другое отклонение в количестве эозинофилов периферической крови – эозинопения – также отмечена в ряде работ. При обследовании пациентов (n = 920), госпитализированных с обострением ХОБЛ в Великобритании, установлено 5 самых сильных предикторов смерти:

- усиление одышки согласно вопроснику по оценке одышки (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC);
- эозинопения;
- консолидация;
- ацидемия;
- фибрилляция предсердий.

При этом эозинопения в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка являлась маркером плохого прогноза течения ХОБЛ [20]. При сравнении пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (Иран), установлено, что при эозинопении продолжительность госпитализации была почти в 2 раза больше, искусственная вентиляция легких требовалась в 3 раза чаще, а госпитальная летальность составила 37,5 % *vs* 7,6 % у лиц без эозинопении. Таким образом, эозинопения считается простым для измерения и невысоким по стоимости биомаркером для прогнозирования течения обострений у пациентов с ХОБЛ [21].

В Великобритании проведен анализ > 20 тыс. случаев обострений ХОБЛ и повторных госпитализаций. Более высокий уровень эозинофилов крови связан со снижением риска госпитализации и увеличением периодов без обострения. Повышенный уровень эозинофилов крови (> 200 в 1 мкл) связан с лучшими результатами у пациентов с обострениями ХОБЛ, получавших оральные ГКС как амбулаторно, так и в стационаре [22].

При обследовании пациентов (n = 1 566) с ХОБЛ (Китай) установлено, что значения эозинофилов в лейкоцитарной формуле < 2 % сопряжено с развитием дыхательной недостаточности и пневмонии. При проведении анализа «копия–пара» (курящие и некурящие) у пациентов с курением в анамнезе неэозинофильное обострение ХОБЛ сопровождалось более длительным пребыванием в стационаре, большей дозировкой ГКС, более высоким экономическим бременем госпитализаций и более слабым ответом на терапию ГКС по сравнению с эозинофильным обострением [23].

По результатам работы, проведенной в Бразилии, установлен в 3 раза более высокий риск смерти у пациентов с ХОБЛ в течение 9 лет наблюдения, если доля эозинофилов в лейкоцитарной формуле – < 2 %, а их количество – < 150 клеток в 1 мкл [24].

По результатам недавно опубликованной работы польских специалистов с участием пациентов с ХОБЛ (n = 275) показано, что эозинопения была связана с внутрибольничной смертностью только тогда, когда она сосуществовала с лимфоцитопенией и ростом соотношения «нейтрофилы / лимфоциты» (индекс Кребса). Специфичность прогнозирования внутрибольничной летальности при использовании этих 3 показателей составила 100 % [25]. По результатам обзора литературных данных показано, что повышение уровня эозинофилов может быть признаком частых обострений, но лучших исходов, чем эозинопения. Не исключено, что лучшие исходы связаны со своевременным назначением эффективной терапии.

Эозинофилия как критерий назначения иГКС

Согласно данным литературных источников (1958), история ингаляционной терапии ХОБЛ (в то время – хронического бронхита) с использованием ГКС началась в 1955 г. В то время применялся мелкодисперсный порошок гидрокортизона ацетата посредством ингалятора Пабракорт [26]. В обзоре *С.Н.Адеева и соавт.* [5] отмечено, что критериями для назначения иГКС при ХОБЛ сначала была эозинофилия мокроты, а позднее – крови. В последние годы на основании накопленных данных клинических исследований и реальной клинической практики отечественные эксперты (2016) пришли к соглашению о том, что длительная терапия иГКС показана пациентам с высоким риском обострений, эозинофилией мокроты > 3 % и / или > 300 клеток в 1 мкл крови с учетом тяжести течения заболевания [27]. Другими экспертами иГКС рекомендуются больным ХОБЛ с высоким уровнем эозинофилов в периферической крови (> 300 клеток в 1 мкл) при исключении других причин (гельминты, лямблии

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

и т. п.) и с постбронходилатационным значением $ОФВ_1 < 50\ \%_{долж.}$ [28]. По данным работ зарубежных авторов такие положения подтвердились. Группой исследователей из Кореи установлено, что высокий уровень эозинофилов в крови и высокий уровень периостина в плазме связаны с улучшением функции легких после 3-месячного лечения иГКС / длительно действующими β_2-агонистами [29]. Итальянскими исследователями отмечено, что при тяжелых обострениях ХОБЛ, при которых требуется госпитализация, эозинофилия крови позволяет выявить подгруппу субъектов, у которых наблюдались быстрая реакция на лечение, наименее длительное пребывание в стационаре и снижение потребления системных ГКС [30]. По результатам другой международной работы показано, что при назначении иГКС у пациентов с ХОБЛ при эозинофилии смертность от всех причин снижалась на 12–24 % [17].

Одним из авторитетных международных экспертов – Питером Барнесом отмечено, что повышенный уровень эозинофилов в крови и мокроте связан с более частыми обострениями и предсказывает хороший ответ на ГКС. Механизм эозинофилии при ХОБЛ до конца неясен, поскольку, хотя и обнаружено повышение уровня IL-5 в мокроте этих больных, анти-IL-5-терапия для предотвращения обострений была неэффективной [31]. Китайскими учеными проведен анализ результатов 42 исследований с участием пациентов с ХОБЛ (n = 188 710). Установлено, что соотношение частоты обострений ХОБЛ между лечением с применением иГКС и без таковых было статистически значимым для пациентов с ХОБЛ с исходным количеством эозинофилов ⩾ 2 % или ⩾ 200 клеток в 1 мкл. Однако отмечено, что особого внимания требует стабильность количества эозинофилов в периферической крови [32], что уже наблюдалось при анализе распространенности эозинофилии при ХОБЛ. По данным последних качественных обзоров четко излагается позиция относительно целесообразности назначения тройной терапии пациентам с ХОБЛ с продолжающимися обострениями на фоне проведения двойной бронходилатации и эозинофилией крови. Так, при проведении одного из таких исследований ежедневно измерялся уровень эозинофилов в крови и назначалась доза ГКС только в том случае, когда количество эозинофилов повышалось. Пациентам этой группы потребовалось меньше времени на лечение без отрицательного влияния на результаты. Подчеркивается необходимость дифференцированного подхода в терапии обострений ХОБЛ, направленной на конкретные пути воспаления [33].

Тема эффективности тройной терапии при отсутствии эозинофилии проанализирована в исследовании III фазы KRONOS при использовании будесонида / гликопиррония / формотерола фумарата. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой ДП без обратимости обструкции и количестве эозинофилов периферической крови < 300 клеток в 1 мкл при тройной терапии значительно улучшался утренний уровень $ОФВ_1$ и значительно снижалась частота умеренных и тяжелых обострений. Отмечено, что тройная терапия эффективна не только у пациентов с ХОБЛ с обратимой обструкцией или эозинофилией [34].

Эозинофилы и биологическая терапия

По результатам клинического исследования фазы IIA применения бенрализумаба при ХОБЛ в целом по группе при приеме препарата снижения среднегодовой частоты обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо не отмечено, однако у пациентов с исходными концентрациями эозинофилов в крови ⩾ 200 клеток на 1 мкл или ⩾ 300 клеток на 1 мкл, получавших бенрализумаб, выявлено хотя и незначительное, но численно бóльшее снижение частоты обострений ХОБЛ, качества жизни и $ОФВ_1$ [35].

По результатам метаанализа данных 52-недельных исследований METREX и METREO (n = 1 136) изучалось применение меполизумаба при ХОБЛ. Показано, что при назначении меполизумаба снижается частота обострений у пациентов с эозинофил-ассоциированной ХОБЛ. Отмечено, что наличие эозинофилии ⩾ 150 в 1 мкл при скрининге и ⩾ 300 в 1 мкл в предыдущем году позволяет идентифицировать пациентов с ХОБЛ, получающих тройную терапию, у которых возникают обострения и которым может быть показан меполизумаб [36].

Результаты

Обследованы больные ХОБЛ (n = 330), обратившиеся к пульмонологу в 2017–2020 гг. включительно. Для оценки роли возможной связи уровня эозинофилов периферической крови с другими параметрами больных ХОБЛ сопоставлены данные пациентов с уровнем эозинофилов периферической крови ⩾ 300 клеток в 1 мкл (n = 47) и менее указанного значения (n = 26). Для повышения точности анализа исключались случаи, когда число эозинофилов составляло 0, поскольку в лабораториях могли использоваться автоматические анализаторы, при помощи которых доля эозинофилов не оценивалась. При оценке количества эозинофилов периферической крови в качестве пограничного выбрано значение 300 клеток в 1 мкл, которое рекомендовано в качестве одного из критериев для назначения иГКС (в сочетании с бронхолитическими препаратами) при ХОБЛ в соответствии с отечественными [37] и международными [38] клиническими рекомендациями. Наряду с эозинофилией отечественными клиническими рекомендациями иГКС рекомендованы при ⩾ 2 обострениях и / или хотя бы 1 госпитализации. Отмечено также, что при нормальных показателях спирографии иГКС не рекомендованы к применению (иначе говоря, в показания к применению иГКС можно включить также снижение $ОФВ_1$). Исходя из этого, показания к применению иГКС по количеству эозинофилов установлены у 18,58 % больных, по числу обострений ⩾ 2 – у 53,3 %, по обострениям или госпитализациям – у 82,1 %, а по снижению $ОФВ_1 < 50\ \%$ – у 62,1 %. У 61 % пациентов с $ОФВ_1 < 50\ \%$ отмечено ⩾ 2 обострений, 87,8 % из них госпитализированы, у 12,7 % отмечена эозинофилия. Все 3 критерия для назначения иГКС отмечены только у 25 (7,57 %) пациентов с ХОБЛ. Однако среди этих больных только 80 % получали иГКС, а 44 % – системные ГКС.

Доля лиц с эозинофилией и ⩾ 2 обострениями в течение 1 года составила 16,2 %, с эозинофилией и ⩾ 2 обострениями в течение 1 года и хотя бы 1 госпитализацией – 15,8 %; сочетание эозинофилии со снижением $ОФВ_1$ < 50 $\%_{долж.}$ выявлено у 10,3 %. Доля пациентов с эозинофилией, ⩾ 2 обострениями в течение 1 года и $ОФВ_1$ < 50 $\%_{долж.}$ составила 6,7 %, если еще учесть хотя бы 1 госпитализацию, – то 9,9 %. Полученные данные были сходны с таковыми, представленными в обзоре литературы.

Аналогичное сходство отмечено по результатам ретроспективного когортного исследования GSK ID: 207323/PRJ2647 (Великобритания), в котором у 2 512 (5,4 %) из 46 814 пациентов отмечено ⩾ 2 умеренных / ⩾ 1 тяжелое обострение ХОБЛ в год, при текущем использовании тройной терапии с применением нескольких ингаляторов (MITT) и количестве эозинофилов в крови ⩾ 150 клеток в 1 мкл [39]. В данной работе таких пациентов насчитывалось 17 или 5,2 %.

Пациенты, у которых отмечалось разное количество эозинофилов, не различались по возрасту, типам ABCD (GOLD, 2017), частоте обострений и госпитализаций, числу набранных баллов по данным вопросников по оценке симптомов ХОБЛ (COPD *Assessment Test* – CAT) и mMRC, частоте сопутствующих заболеваний, приверженности лечению и частоте использования различных бронхолитических препаратов, но по параметрам спирометрии меньшая тяжесть вентиляционных нарушений отмечена у лиц с ХОБЛ и эозинофилией (44,7 % *vs* 34,5 %), между спирометрическими показателями степени тяжести и данным делением пациентов по количеству эозинофилов выявлена статистически значимая сопряженность (χ^2 = 8,609; d.f. = 3; p < 0,05). Среди пациентов с количеством эозинофилов ⩾ 300 реже встречались больные с крайне тяжелой ХОБЛ (12,8 % *vs* 20,8 %) и, наоборот, чаще – с ХОБЛ среднетяжелого течения (44,7 % *vs* 27,2 %). При назначении иГКС отмечена сопряженность с наличием эозинофилии крови ⩾ 300 клеток в 1 мкл (χ^2 = 8,268; d.f. = 1; p <0,01) и сильная сопряженность – с наличием частых обострений ХОБЛ (χ^2 = 18,717; d.f. = 1; p <0,001) (см. рисунок).

Критерий сопряженности χ^2 Пирсона для таблиц 2 × 2 и d.f. = 1 при назначении иГКС пациентам с ⩾ 2 обострениями или хотя бы 1 госпитализацией составил 27,899; с ⩾ 2 обострениями – 17,652; со снижением $ОФВ_1$ < 50 $\%_{долж.}$ – 16,765; с эозинофилией ⩾ 300 клеток в 1 мкл – 6,644; при уровне эозинофилов > 150 клеток в 1 мкл сопряженность отсутствовала (χ^2 = 0,853). У 90,7 % получавших иГКС отмечено ⩾ 2 обострений и / или 1 госпитализация, ⩾ 2 обострений – у 63,7 %, $ОФВ_1$ < 50 $\%_{долж.}$ – у 28 %, у 24 % – ⩾ 300 эозинофилов в 1 мкл, т. е. как расчет критерия сопряженности, так и частота параметров свидетельствовали о том, то чаще всего иГКС назначались больным с частыми обострениями и госпитализациями, а эозинофилия как критерий назначения этих препаратов занимал последнее место.

При сравнении пациентов с пограничным уровнем эозинофилов в 150 клеток в 1 мкл значимых различий между подгруппами не установлено.

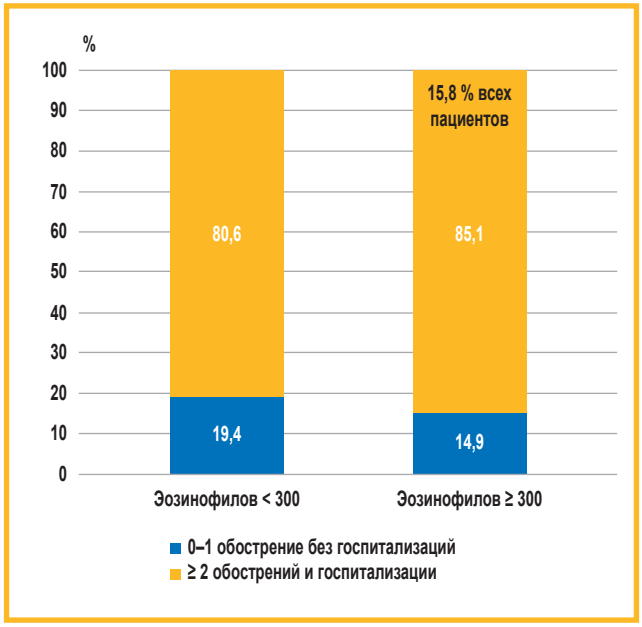

Рисунок. Распределение больных хронической обструктивной болезнью легких с разной частотой обострений и разным количеством эозинофилов периферической крови (n = 253)

Figure. Distribution of COPD patients with a different frequency of exacerbations and different peripheral blood eosinophil count (n = 253)

Обсуждение

По данным анализа литературных источников и собственных наблюдений показано, что количество эозинофилов периферической крови является одним из важных прогностических показателей при ХОБЛ. Доля пациентов со стабильно повышенным уровнем эозинофилов невелика, при этом эозинофилия может быть связана с более благоприятными исходами, лучшими параметрами внешнего дыхания и лучшим ответом на иГКС. Литературные данные о значимости количества эозинофилов периферической крови неоднородны, а эозинофилия при ХОБЛ может быть непостоянной. Наличие эозинопении у пациентов с прогрессирующим течением ХОБЛ с неблагоприятным исходом свидетельствует о значимости эозинофилов как клеток иммунной защиты человека. Назначение иГКС при ХОБЛ чаще связывалось с ⩾ 2 обострениями и госпитализациями, снижением $ОФВ_1$. В то же время количество эозинофилов не зависло от возраста пациентов, типа ХОБЛ согласно делению по типам ABCD по GOLD, частоты обострений и выраженности одышки. Сочетание 3 показаний к назначению иГКС при ХОБЛ (эозинофилия, частые обострения и снижение $ОФВ_1$) отмечено только в 9,9 % случаев. Данные литературы и результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу расширения применения тройной ингаляционной терапии при ХОБЛ, которая включает как двойную бронходилатацию, так и иГКС, что может стать более универсальным подходом в общей клинической практике ведения пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и снижением значений $ОФВ_1$ < 50 $\%_{долж.}$. Значимым фактором при принятии решения о назначении тройной терапии может быть наличие эозинофилии.

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- оценка количества эозинофилов периферической крови является важным компонентом обследования больных ХОБЛ, при этом значимы как эозинофилия, так и эозинопения;
- эозинофилия периферической крови является одним из параметров, на основании которого пациентам с ХОБЛ могут назначаться иГКС, однако в клинической практике учитываются также частота обострений и степень снижения $ОФВ_1$;
- при выборе между двойной бронходилатацией и тройной терапией опорной точкой может стать дальнейшее изучение количества эозинофилов периферической крови.

Литература

1. Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Cañas J.A. et al. Eosinophil response against classical and emerging respiratory viruses: COVID-19. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2021; 31 (2): 94–107. DOI: 10.18176/jiaci.0624.
2. Mycroft K., Krenke R., Górska K. Eosinophils in COPD-current concepts and clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (8): 2565–2574. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.017.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 330–343. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343.
4. Huang W.C., Chen C.Y., Liao W.C. et al. A real-world study to assess the effectiveness of switching to once daily closed triple therapy from mono/dual combination or open triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1555–1568. DOI: 10.2147/COPD.S308911.
5. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Мержоева 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.
6. Casanova C., Celli B.R., de-Torres J.P. et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1701162. DOI: 10.1183/13993003.01162-2017.
7. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
8. Landis S., Suruki R., Maskell J. et al. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2018; 15 (2): 177–184. DOI: 10.1080/15412555.2018.1441275.
9. Hasegawa K., Camargo C.A.Jr. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016; 21 (4): 761–764. DOI: 10.1111/resp.12724.
10. Zhang Y., Liang L.R., Zhang S. et al. Blood eosinophilia and its stability in hospitalized COPD exacerbations are associated with lower risk of all-cause mortality. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1123–1134. DOI: 10.2147/COPD.S245056.
11. Zheng D.L., Wang H.M., Liu Y.C. et al. [The distribution of blood eosinophils and the related clinical characteristics in chronic ob-COPD patients]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2021; 44 (3): 218–224. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00715 (in Chinese).
12. Vogelmeier C.F., Kostikas K., Fang J. et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 178. DOI: 10.1186/s12931-019-1130-y.
13. Citgez E., van der Palen J., van der Valk P. et al. Stability in eosinophil categorisation during subsequent severe exacerbations of COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e000960. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-000960.
14. Kostikas K., Papathanasiou E., Papaioannou A.I. et al. Blood eosinophils as predictor of outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbations: a prospective observational study. *Biomarkers*. 2021; 26 (4): 354–362. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1903998.
15. Zeng Q., Wang H., Wang K. et al. Eosinophilic phenotype was associated with better early clinical remission in elderly patients but not middle-aged patients with acute exacerbations of COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75 (9): e14415. DOI: 10.1111/ijcp.14415.
16. Peng J., Yu Q., Fan S. et al. High blood eosinophil and YKL-40 levels, as well as low CXCL9 levels, are associated with increased readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 795–806. DOI: 10.2147/COPD.S294968.
17. Oshagbemi O.A., Franssen F.M.E., Braeken D.C.W. et al. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2018; 27 (11): 1191–1199. DOI: 10.1002/pds.4655.
18. Park H.Y., Chang Y., Kang D. et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the kangbuk samsung health study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (4): 2003823. DOI: 10.1183/13993003.03823-2020.
19. Nielsen A.O., Hilberg O., Jensen J.U.S. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with COPD – a prospective observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 807–815. DOI: 10.2147/COPD.S294217.
20. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. et al. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012; 67 (11): 970–976. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
21. Rahimi-Rad M.H., Asgari B., Hosseinzadeh N., Eishi A. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica (Bucur)*. 2015; 10 (1): 1–13.
22. Kerkhof M., Chaudhry I., Pavord I.D. et al. Blood eosinophil count predicts treatment failure and hospital readmission for COPD. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00188–02020. DOI: 10.1183/23120541.00188-2020.
23. Cui Y., Zhan Z., Zeng Z. et al. Blood eosinophils and clinical outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching analysis of real-world data in China. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 653777. DOI: 10.3389/fmed.2021.653777.
24. Prudente R., Ferrari R., Mesquita C.B. et al. Peripheral blood eosinophils and nine years mortality in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 979–985. DOI: 10.2147/COPD.S265275.
25. Karauda T., Kornicki K., Jarri A. et al. Eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 4804. DOI: 10.1038/s41598-021-84439-8.
26. Helm W.H., Heyworth F. Bronchial asthma and chronic bronchitis treated with hydrocortisone acetate inhalations. *Br. Med. J.* 1958; 2 (5099): 765–768. DOI: 10.1136/bmj.2.5099.765.
27. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии ХОБЛ: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72.
28. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В. и др. Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 114–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121.
29. Park H.Y., Lee H., Koh W.J. et al. 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; 11: 23–30. DOI: 10.2147/copd.s94797.
30. Serafino-Agrusa L., Scichilone N., Spatafora M., Battaglia S. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 89–94. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.03.004.
31. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.

32. Liu T., Xiang Z.J., Hou X.M. 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. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2021; 12: 20406223211028768. DOI: 10.1177/20406223211028768.
33. MacLeod M., Papi A., Contoli M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021; 26 (6): 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041.
34. Muro S., Sugiura H., Darken P., Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 187. DOI: 10.1186/s12931-021-01773-1.
35. Brightling C.E., Bleecker E.R., Panettieri R.A.Jr. et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2 (11): 891–901. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70187-0.
36. Pavord I.D., Chapman K.R., Bafadhel M. et al. Mepolizumab for eosinophil-associated COPD: analysis of METREX and METREO. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 16: 1755–1770. DOI: 10.2147/COPD.S294333.
37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь: Федеральные клинические рекомендации. Доступно на: *https://www.spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf* [Дата обращения: 09.2021].
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2021 GOLD reports. Available at: *https://goldcopd.org/2021-gold-reports/* [Accessed: September, 2021].
39. Müllerová H., Meeraus W.H., Galkin D.V. et al. Clinical burden of illness among patients with severe eosinophilic COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2019; 14: 741–755. DOI: 10.2147/COPD.S194511.

Поступила 21.09.21
Принята к печати 14.11.21

References

1. Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Cañas J.A. et al. Eosinophil response against classical and emerging respiratory viruses: COVID-19. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2021; 31 (2): 94–107. DOI: 10.18176/jiaci.0624.
2. Mycroft K., Krenke R., Górska K. Eosinophils in COPD-current concepts and clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2020; 8 (8): 2565–2574. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.017.
3. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. [Inhalation glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 330–343. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343 (in Russian).
4. Huang W.C., Chen C.Y., Liao W.C. et al. A real-world study to assess the effectiveness of switching to once daily closed triple therapy from mono/dual combination or open triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 16: 1555–1568. DOI: 10.2147/COPD.S308911.
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M. et al. [Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426 (in Russian).
6. Casanova C., Celli B.R., de-Torres J.P. et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur. Respir. J*. 2017; 50 (5): 1701162. DOI: 10.1183/13993003.01162-2017.
7. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
8. Landis S., Suruki R., Maskell J. et al. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2018; 15 (2): 177–184. DOI: 10.1080/15412555.2018.1441275.
9. Hasegawa K., Camargo C.A.Jr. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016; 21 (4): 761–764. DOI: 10.1111/resp.12724.
10. Zhang Y., Liang L.R., Zhang S. et al. Blood eosinophilia and its stability in hospitalized COPD exacerbations are associated with lower risk of all-cause mortality. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2020; 15: 1123–1134. DOI: 10.2147/COPD.S245056.
11. Zheng D.L., Wang H.M., Liu Y.C. et al. [The distribution of blood eosinophils and the related clinical characteristics in chronic obCOPD patients]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2021; 44 (3): 218–224. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00715 (in Chinese).
12. Vogelmeier C.F., Kostikas K., Fang J. et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respir. Res*. 2019; 20 (1): 178. DOI: 10.1186/s12931-019-1130-y.
13. Citgez E., van der Palen J., van der Valk P. et al. Stability in eosinophil categorisation during subsequent severe exacerbations of COPD. *BMJ Open Respir. Res*. 2021; 8 (1): e000960. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-000960.
14. Kostikas K., Papathanasiou E., Papaioannou A.I. et al. Blood eosinophils as predictor of outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbations: a prospective observational study. *Biomarkers*. 2021; 26 (4): 354–362. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1903998.
15. Zeng Q., Wang H., Wang K. et al. Eosinophilic phenotype was associated with better early clinical remission in elderly patients but not middle-aged patients with acute exacerbations of COPD. *Int. J. Clin. Pract*. 2021; 75 (9): e14415. DOI: 10.1111/ijcp.14415.
16. Peng J., Yu Q., Fan S. et al. High blood eosinophil and YKL-40 levels, as well as low CXCL9 levels, are associated with increased readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 16: 795–806. DOI: 10.2147/COPD.S294968.
17. Oshagbemi O.A., Franssen F.M.E., Braeken D.C.W. et al. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2018; 27 (11): 1191–1199. DOI: 10.1002/pds.4655.
18. Park H.Y., Chang Y., Kang D. et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the kangbuk samsung health study. *Eur. Respir. J*. 2021; 58 (4): 2003823. DOI: 10.1183/13993003.03823-2020.
19. Nielsen A.O., Hilberg O., Jensen J.U.S. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with COPD – a prospective observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 16: 807–815. DOI: 10.2147/COPD.S294217.
20. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. et al. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012; 67 (11): 970–976. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
21. Rahimi-Rad M.H., Asgari B., Hosseinzadeh N., Eishi A. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica (Bucur)*. 2015; 10 (1): 1–13.
22. Kerkhof M., Chaudhry I., Pavord I.D. et al. Blood eosinophil count predicts treatment failure and hospital readmission for COPD. *ERJ Open Res*. 2020; 6 (4): 00188–02020. DOI: 10.1183/23120541.00188-2020.
23. Cui Y., Zhan Z., Zeng Z. et al. Blood eosinophils and clinical outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching analysis of real-world data in China. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 653777. DOI: 10.3389/fmed.2021.653777.
24. Prudente R., Ferrari R., Mesquita C.B. et al. Peripheral blood eosinophils and nine years mortality in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 16: 979–985. DOI: 10.2147/COPD.S265275.
25. Karauda T., Kornicki K., Jarri A. et al. Eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD. *Sci. Rep*. 2021; 11 (1): 4804. DOI: 10.1038/s41598-021-84439-8.
26. Helm W.H., Heyworth F. Bronchial asthma and chronic bronchitis treated with hydrocortisone acetate inhalations. *Br. Med. J*. 1958; 2 (5099): 765–768. DOI: 10.1136/bmj.2.5099.765.
27. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
28. Ovcharenko S.I., Vizel' A.A., Gamova I.V. et al. [A role of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Volga Federal district of Russia]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 114–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121 (in Russian).
29. Park H.Y., Lee H., Koh W.J. et al. 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; 11: 23–30. DOI: 10.2147/copd.s94797.
30. Serafino-Agrusa L., Scichilone N., Spatafora M., Battaglia S. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 89–94. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.03.004.
31. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.
32. Liu T., Xiang Z.J., Hou X.M. 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. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2021; 12: 20406223211028768. DOI: 10.1177/20406223211028768.
33. MacLeod M., Papi A., Contoli M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021; 26 (6): 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041.
34. Muro S., Sugiura H., Darken P., Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 187. DOI: 10.1186/s12931-021-01773-1.
35. Brightling C.E., Bleecker E.R., Panettieri R.A.Jr. et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2 (11): 891–901. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70187-0.
36. Pavord I.D., Chapman K.R., Bafadhel M. et al. Mepolizumab for eosinophil-associated COPD: analysis of METREX and METREO. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1755–1770. DOI: 10.2147/COPD.S294333.
37. Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: Federal guidance]. Available at: *https://www.spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf* [Accessed: September, 2021].
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2021 GOLD reports. Available at: *https://goldcopd.org/2021-gold-reports/* [Accessed: September, 2021].
39. Müllerová H., Meeraus W.H., Galkin D.V. et al. Clinical burden of illness among patients with severe eosinophilic COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 741–755. DOI: 10.2147/COPD.S194511.

Received: September 21, 2021
Accepted for publication: November 14, 2021

Информация об авторах / Author Information

Визель Ирина Юрьевна – д. м. н., профессор Общероссийской общественной организации «Российская академия естественных наук», доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (843) 236-06-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8855-8177*)
Irina Yu. Vizel, Doctor of Medicine, Professor, All-Russian Public Organization "Russian Academy of Natural Sciences", Associate Professor, Department of Phthisiopulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Researcher, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (843) 236-06-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8855-8177*)

Салахова Ирина Николаевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-13; e-mail: iboroznova@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8539-4413*)
Irina N. Salakhova, Postgraduate student, Department of Phthisiopulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-13; e-mail: iboroznova@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8539-4413*)

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-13; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5028-5276*)
Alexander A. Vizel, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-13; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5028-5276*)

Шакирова Гульназ Ринатовна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 231-21-09; e-mail: adeleashakirova@mail.ru
Gulnaz R. Shakirova, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Phthisiopulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist, Republican Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Tatarstan Republic; tel.: (843) 231-21-09; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

Кудрявцева Эльвира Зуферовна – заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 222-06-59; e-mail: elk-a@mail.ru
Elvira Z. Kudryavtseva, Head of Pulmonology Department, City Clinical Hospital No.16 of Kazan', Healthcare Ministry of Tatarstan Republic; tel.: (843) 222-06-59; e-mail: elk-a@mail.ru

Вафина Аделя Рустемовна – ассистент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (843) 236-51-09; e-mail: adelyavafina@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2157-9870*)
Adelya R. Vafina, Assistant, Department of Fundamental Foundations clinical medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan' Federal (Volga region) University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (843) 236-51-09; e-mail: adelyavafina@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2157-9870*)

Участие авторов

Визель И.Ю. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста
Салахова И.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка
Визель А.А. – написание текста и статическая обработка
Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З. – редактирование текста и сбор материала
Вафина А.Р. – сбор и обработка материала.
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Vizel I.Yu. – research concept and design, text editing
Salakhova I.N. – collection and processing of the material, statistical analysis
A.A. Vizel – writing the text and statistical analysis
Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z. – text editing and collection of the material
Vafina A.R. – collection and processing of the material.
All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.