

## Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких

ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10

A.V.Budnevskiy, E.S.Ovsyannikov, A.V.Chernov, E.S.Drobysheva

## Diagnostic values of biomarkers in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

State Institution N.N.Burdenko Voronezh Medical Academy, Healthcare Ministry; Voronezh, Russia

### Summary

An acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) plays an important role in the disease progression and significantly reduces the patients' quality of life. The aim of this review was to summarize published findings about a possible role of biomarkers in diagnosis, management and predicting outcomes in COPD patients. C-reactive protein and serum amyloid A are the most investigated biomarkers in this field. Measurement of copeptin and proadrenomedullin may be useful in predicting short-term outcomes. Biomarker-oriented management of patients with acute exacerbation of COPD could be important for choosing medications.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation, biomarkers, C-reactive protein, serum amyloid.

### Резюме

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) играют важную роль в прогрессировании заболевания, значительно снижают качество жизни больных. Целью настоящего обзора явилось обобщение результатов исследований о возможной роли биомаркеров в диагностике, выборе тактики ведения больных, а также прогнозировании исходов обострений заболевания. Наиболее изученными биомаркерами являются С-реактивный белок и сывороточный амилоид А. Оценка уровня копептина и проадреномедулина может быть полезной в прогнозировании краткосрочных исходов. Биомаркер-направленное ведение пациентов с обострениями ХОБЛ имеет большое значение при выборе лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, биомаркеры.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь одним из наиболее частых заболеваний бронхолегочной системы, представляет значимую медико-социальную проблему [1–3]. По результатам эпидемиологических исследований распространенность заболевания и ущерб от ХОБЛ не снижаются, что может быть объяснено неблагоприятной экологической ситуацией, продолжающимся действием факторов риска [1, 4, 5]. Сложные взаимоотношения имеющихся при этом заболевании патологических процессов на клиническом, патоморфологическом и молекулярном уровнях не всегда в полной мере отражаются по результатам диагностики, оценки степени тяжести ХОБЛ, при выборе терапии, основанном на результатах спирометрии [6, 7].

На протяжении последних лет растет интерес к биомаркерам системного воспаления при различных заболеваниях. ХОБЛ не является исключением. Материалом для оценки биомаркеров у больных ХОБЛ могут быть различные биологические ткани и жидкости, в т. ч. кровь, моча, биоптаты слизистой бронхов, мокрота, а также выдыхаемый воздух [8]. Преимущество биомаркеров, выявляемых в крови, состоит в простоте получения материала и стандартизованных методах оценки по сравнению с биомаркерами, обнаруживаемыми в другом материале [9].

Неоднородность ХОБЛ, характеризующаяся наличием множества фенотипов, представляет собой препятствие для выявления 1 биомаркера при данном заболевании [10].

Обострения ХОБЛ, являясь одной из частых причин неблагоприятного исхода, играют важную роль в прогрессировании заболевания, при этом значительно снижается качество жизни больных [1, 2]. В доступной литературе встречаются результаты отдельных исследований клинического применения биомаркеров системного воспаления и их возможной роли в диагностике обострений ХОБЛ, выборе тактики ведения больных, а также прогнозировании исхода. Целью настоящего обзора явилась попытка обобщения этих данных.

В большинстве исследований показано увеличение уровня воспалительных биомаркеров в начале процесса развития обострения и их снижение по мере стихания симптомов [11–13]. Уровень одного из самых изученных биомаркеров — С-реактивного белка (СРБ), оказался выше у пациентов с обострением 1-го типа (по классификации *Anthonisen*) по сравнению со 2-м и 3-м типами (в среднем 35,3, 18,6 и 12,6 мг / л соответственно;  $p = 0,003$ ), что в определенной степени может служить доказательством преимущественно инфекционной этиологии обострений [11].

У пациентов с обострениями ХОБЛ проводилось исследование и других метаболически активных веществ, в т. ч. прокальцитонина [11], копептина [11], гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина и их соотношения) [13], эритропоэтина [14], биомаркеров окислительного стресса [15].

В одном из исследований у больных с обострениями ХОБЛ была показана связь между изменением уровня системных биомаркеров и клиническими показателями [16]. Отмечено, что выраженность одышки значимо коррелировала с изменением уровня интерлейкина (IL)-6 ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,01$ ) и IL-8 ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,04$ ). Кроме того, отмечалась обратная корреляционная связь колебаний объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) с изменением концентрации IL-6 ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,04$ ), а также фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ( $r = -0,71$ ;  $p = 0,02$ ) [16]. По результатам этих исследований показано, что при обострении ХОБЛ наблюдается повышенный системный ответ в условиях ограниченного вентиляционного резерва, а упомянутые биомаркеры могут быть полезны при оценке этих патофизиологических процессов [16].

Диагностика обострений ХОБЛ в настоящее время базируется на клинических критериях. При этом в основном учитывается усиление выраженности симптомов [1]. В нескольких исследованиях была предпринята попытка определения биомаркеров, позволяющих повысить эффективность этой клинической оценки. По результатам одного из крупнейших на сегодняшний день исследований 36 биомаркеров выдвинуто предположение, что лучшим биомаркером для диагностики обострений ХОБЛ является СРБ [17]. СРБ не превосходил ни один из основных клинических признаков, характерных для обострения ХОБЛ (одышка, объем мокроты, степень ее гнойности), но сочетание повышенного уровня СРБ и одного из указанных симптомов повышало его диагностическую значимость [17]. В исследовании с участием пациентов ( $n = 319$ ), госпитализированных по поводу пневмонии, обострения бронхиальной астмы или ХОБЛ, при повышении уровня СРБ  $> 48$  мг / л отмечена чувствительность 91 % и специфичность 93 % для выявления больных с пневмонией [18]. Сывороточный амилоид А является еще одним перспективным биомаркером у больных с обострениями ХОБЛ, поскольку установлена его большая чувствительность по сравнению с СРБ в диагностике умеренного и тяжелого обострения заболевания [19].

Существуют доказательства, что сердечные биомаркеры, в т. ч. натрийуретический пептид, могут использоваться в диагностике сердечной недостаточности у пациентов с обострениями ХОБЛ [20]. В одном из исследований было показано, что уровень натрийуретического пептида выше нормы был независимым предиктором диастолической дисфункции левого желудочка у больных с обострениями ХОБЛ (относительный риск — ОР — 8,5; 95%-ный доверительный интервал — ДИ — 1,9–38,2;  $p = 0,005$ ) [20]. Для выявления биомаркеров, которые могут помочь

в диагностике и дифференциальной диагностике обострений ХОБЛ и другой патологии легких, проявляющейся сходными симптомами, требуются дальнейшие проспективные исследования.

Возможность использования биомаркеров для определения этиологии обострений ХОБЛ оценивалась в нескольких исследованиях, однако полученные результаты достаточно противоречивы. Например, в некоторых из них повышение уровня СРБ было ассоциировано с бактериальной этиологией обострения ХОБЛ [21], что не нашло своего подтверждения в других исследованиях [19]. Сывороточный интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок-10 был предложен в качестве маркера риновирусной инфекции у человека, наиболее часто ассоциируемой с развитием обострений ХОБЛ [22]. В недавнем проспективном исследовании с использованием кластерного анализа выявлялись биомаркеры, которые характеризуют конкретные клинические фенотипы обострений ХОБЛ, связанные с бактериальными инфекциями, вирусной инфекцией и эозинофилией мокроты [23]. Лучшими оказались IL-1 в мокроте, сывороточный амилоид А, сывороточный хемокин и уровень эозинофилов в периферической крови [23].

Выявление пациентов с благоприятными исходами обострений ХОБЛ, а также лиц с высоким риском развития осложнений и неэффективности лечения остается важной проблемой для практикующего врача. В проспективных исследованиях была показана тесная корреляционная связь длительности госпитализации и сывороточного уровня копептина [11], проаденомедулина [24], проэндотелина-1 [24], альбумина [25], тропонина Т [26] и натрийуретического пептида [27]. В одном из исследований оценивались несколько биомаркеров (в т. ч. сывороточные маркеры окислительного стресса, СРБ, сывороточный амилоид А, TNF- $\alpha$ , IL-6 и фибриноген) в отношении возможности выявления пациентов с меньшей продолжительностью госпитализации, однако, несмотря на длительно присутствовавшие изменения в уровнях этих биомаркеров, ни один из них не явился предиктором снижения проявлений симптомов в ранние сроки [12]. При изучении выраженности симптомов обострения ХОБЛ, темпа их обратного развития и частоты рецидивов показано, что пациенты, у которых выраженность симптомов не достигла исходного уровня к 35-му дню, наблюдалось стойкое повышение уровня СРБ в сыворотке крови [28]. У пациентов с повторяющимися в течение 50 дней обострениями наблюдался значительно более высокий уровень СРБ на 14-й день, а у лиц с частыми обострениями — менее выраженное снижение признаков системного воспаления по сравнению с больными, у которых обострения отмечались редко [28].

Некоторые биомаркеры, такие как СРБ и прокальцитонин, которые определялись в начале госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, не являлись предикторами летального исхода в ближайшем периоде [11, 12], а в противоположность этому, повышенные уровни копептина были связаны с высоким риском смерти во время пребывания в стационаре [11].

По результатам исследований прогностического значения сердечных биомаркеров в отношении летального исхода в течение ближайших 30 дней у больных с обострениями ХОБЛ получены противоречивые данные. Так, в некоторых из них показано, что повышенный уровень тропонина Т является важным предиктором госпитальной и 30-дневной летальности [29]. В других исследованиях статистически значимых результатов не получено [26]. Существуют также противоречивые данные о возможной прогностической роли натрийуретического пептида [27, 29].

Доказано, что при лечении обострений ХОБЛ антибактериальная терапия эффективна только у части пациентов [30]. В то же время назначение системных кортикостероидов сопровождается высоким риском развития побочных эффектов [30]. Информация о повышении того или иного биомаркера может быть использована при определении тактики лечения пациентов. В одном из рандомизированных исследований оценивались безопасность и эффективность лечения обострения ХОБЛ, инициированного с учетом уровня прокальцитонина в сравнении со стандартной терапией с назначением антибактериальных препаратов [31]. Назначение антибактериальных препаратов не рекомендуется при уровне прокальцитонина  $< 0,1$  мг / л, при его уровне  $> 0,25$  мг / л антибактериальные препараты назначаются, в то время как при уровнях от 0,1 и 0,25 мг / л решение об их использовании принималось с учетом клинических данных. Показано, что с учетом уровня прокальцитонина значительно снижается использование антибактериальных препаратов в первые дни обострения ХОБЛ (ОР – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,43–0,73), а также в течение последующих 6 мес. наблюдения. При этом клинические исходы, в т. ч. частота обострений и интервал между обострениями не менялись в худшую сторону [31]. Эти результаты не противостоят данным других исследований, в которых было показано, что уровень прокальцитонина можно принимать во внимание при решении вопроса о назначении антибактериальных препаратов при инфекциях нижних дыхательных путей [32]. При анализе данных рандомизированного контролируемого исследования использования антибактериальных препаратов на фоне максимальных доз системных кортикостероидов при обострениях ХОБЛ показано, что уровень прокальцитонина не зависит от наличия или отсутствия патогенных микроорганизмов в мокроте, а уровень СРБ повышается в случае бактериальной обсемененности мокроты (в среднем 33,0 мг / л vs 17 мг / л;  $p = 0,004$ ) [33]. Кроме того, прокальцитонин и СРБ имели сходное предсказательное значение в отношении клинической эффективности лечения антибактериальными препаратами, оцениваемой на 10-й и 30-й дни от начала терапии [21]. В этом исследовании только у части пациентов с низким уровнем прокальцитонина терапия антибактериальными препаратами была эффективна (эффективность лечения 18,4 %), предполагается, что у этих пациентов повышение уровня СРБ может быть более ценным маркером [21].

Биомаркеры в выдыхаемом воздухе, в частности оксид азота, широко использовались при выборе тактики ведения больных бронхиальной астмой [34]. Значение подобных биомаркеров в определении тактики ведения пациентов с ХОБЛ требует изучения.

Уровень эозинофилов в мокроте и периферической крови также может учитываться при определении стратегии в лечении больных ХОБЛ. Показано, что при уровне эозинофилов в мокроте  $> 3$  % назначение ингаляционных кортикостероидов сопровождается снижением частоты выраженных обострений ХОБЛ [35]. В недавнем исследовании была проверена гипотеза о том, что количество эозинофилов в периферической крови ( $> 2$  % для биомаркер-положительных и  $\leq 2$  % – для биомаркер-отрицательных обострений) может использоваться при принятии решения в пользу назначения системных кортикостероидов у пациентов с обострениями ХОБЛ в амбулаторных условиях. Установлено, что уменьшение выраженности симптомов обострения ХОБЛ по результатам терапии было одинаковым при обычном подходе к лечению и бимаркер-направленном (0,8 vs 1,1; средняя разница 0,3; 95%-ный ДИ – 0,0–0,6;  $p = 0,05$ ) [36]. В группе с использованием биомаркер-направленного подхода у 49 % больных не применялся преднизолон, тогда как в группе больных без учета уровней биомаркеров терапия преднизолоном была менее эффективной по сравнению с плацебо (15 % vs 2 % соответственно;  $p = 0,04$ ) [36]. По результатам данного относительно небольшого исследования сделано предварительное заключение, что при амбулаторном лечении обострений ХОБЛ системные кортикостероиды могут быть назначены только пациентам, у которых количество эозинофилов в периферической крови  $> 2$  % [36]. Эти данные должны быть подтверждены в крупных исследованиях, кроме того, должно быть доказано, будет ли такая тактика эффективна у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ, которые нуждаются в госпитализации.

## Заключение

Показано, что не существует единственного биомаркера, на основании определения которого можно было бы получить информацию о развитии, диагностике, исходах обострений ХОБЛ. Есть обнадеживающие данные в отношении некоторых из них, в частности СРБ и сывороточного амилоида А. Использование относительно новых (в т. ч. копептина и проадреномедулина) и сердечных биомаркеров может быть полезным для прогнозирования краткосрочных исходов обострений ХОБЛ. Имеются единичные, но заслуживающие внимания результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых установлено, что биомаркер-направленное ведение пациентов с обострениями ХОБЛ может привести к снижению неоправданного применения антибактериальных препаратов и / или системных кортикостероидов [31, 36]. С целью выявления и ва-



лидизации других биомаркеров, которые могли бы иметь клиническое значение при обострениях ХОБЛ, необходимы дальнейшие проспективные исследования. Результаты таких исследований, возможно, будут способствовать своевременной диагностике обострений ХОБЛ, повышению эффективности лечения заболевания, снижению частоты госпитализаций и смертности.

## Литература / References

1. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012. / *Belevskiy A.S., ed. Global Strategy on Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revision of 2011). [Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.): Translated from English. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012 (in Russian).*
2. Будневский А.В., Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т. и др. Возможности комбинированной терапии при тяжелой хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010; 4: 34–38. / *Budnevskiy A.V., Prozorova G.G., Burlachuk V.T. et al. Opportunities of combined therapy of severe chronic obstructive pulmonary disease. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2010; 4: 34–38 (in Russian).*
3. Волкорезов И.А., Будневский А.В., Прозорова Г.Г. Системный анализ клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных с остеопорозом. Вестник новых медицинских технологий. 2010; 1: 29–31. / *Volkorezov I.A., Budnevskiy A.V., Prozorova G.G. Systemic analysis of clinical course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with osteoporosis. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010; 1: 29–31 (in Russian).*
4. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Яковлев В.Н. и др. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012; 2: 464–468. / *Budnevskiy A.V., Tribuntseva L.V., Yakovlev V.N. et al. Improvement of ambulatory care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2012; 2: 464–468 (in Russian).*
5. Пашкова О.В., Разворотнев А.В., Будневский А.В., Лукашев В.О. Модель клинического течения хронической обструктивной болезни легких. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010; 1: 209–213. / *Pashkova O.V., Razvorotnev A.V., Budnevskiy A.V., Lukashev V.O. A model of clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010; 1: 209–213 (in Russian).*
6. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
7. Agusti A., Sobradillo P., Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1129–1137.
8. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8: 350–355.
9. Sin D.D., Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 543–545.
10. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
11. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Copeptin, C reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2007; 131: 1058–1067.
12. Koutsokera A., Kiropoulos T.S., Nikoulis D.J. et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2009; 103: 919–926.
13. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104: 40–46.
14. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22: 103–107.
15. Tkacova R., Kluchova Z., Joppa P. et al. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 1670–1676.
16. Pinto-Plata V.M., Livnat G., Girish M. et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest.* 2007; 131: 37–43.
17. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 867–874.
18. Bafadhel M., Clark T.W., Reid C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* 2011; 139: 1410–1418.
19. Bozinovski S., Hutchinson A., Thompson M. et al. Serum amyloid is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 269–278.
20. Gariani K., Delabays A., Perneger T.V. et al. Use of brain natriuretic peptide to detect previously unknown left ventricular dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss. Med. Wkly.* 2011; 141: 298.
21. Daniels J.M., Schoorl M., Snijders D. et al. Procalcitonin vs C reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2010; 138: 1108–1115.
22. Quint J.K., Donaldson G.C., Goldring J.J. et al. Serum IP-10 as a biomarker of human rhinovirus infection at exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137: 812–822.
23. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 662–671.
24. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma proadrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest.* 2008; 134: 263–272.
25. Giron R., Matesanz C., Garcia-Rio F. et al. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann. Nutr. Metab.* 2009; 54: 52–58.

26. *Martins C.S., Rodrigues M.J., Miranda V.P. et al.* Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation. *Neth. J. Med.* 2009; 67: 341–349.
  27. *Stolz D., Breidhardt T., Christ-Crain M., et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2008; 133: 1088–1094.
  28. *Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al.* Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 527–534.
  29. *Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D. et al.* Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2011; 66: 764–768.
  30. *Wood-Baker R., Walters J., Walters E.H.* Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir. Med.* 2007; 101: 371–377.
  31. *Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R. et al.* Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007; 131: 9–19.
  32. *Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R. et al.* Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2009; 302: 1059–1066.
  33. *Daniels J.M., Snijders D., de Graaff C.S. et al.* Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 150–157.
  34. *Kostikas K., Minas M., Papaioannou A.I. et al.* Exhaled nitric oxide in asthma in adults: the end is the beginning? *Curr. Med. Chem.* 2011; 18: 1423–1431.
  35. *Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al.* Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
  36. *Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al.* Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 48–55.
- Информация об авторах**
- Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко"; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru
- Овсянников Евгений Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко"; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru
- Чернов Алексей Викторович – к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления в здравоохранении ФПКЗ ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко"; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: k.f.ter@yandex.ru
- Дробышева Елена Сергеевна – к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко"; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: k.f.ter@yandex.ru
- Поступила 15.04.14  
© Коллектив авторов, 2014  
**УДК 616.24-036.12-074**