

Взаимосвязь между содержанием N-терминального пептида проколлагена III, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и эффективностью тройной терапии в одном ингаляторе для профилактики повторных обострений хронической обструктивной болезни легких

Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Е.М. Локтин, Г.В. Кузнецова, С.А. Кармановская, Л.А. Паначева, Е.В. Аникина

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Тройная терапия ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) / длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) / М1-холиноблокатором (ДДАХЭ) в одном ингаляторе расширила возможности профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Гетерогенность ХОБЛ определяет целесообразность поиска целевой популяции и маркеров эффективности для каждого вида терапии. Фенотип заболевания зависит от комплекса факторов, в числе наиболее значимых – респираторная вирусная инфекция. Цель исследования – оценка эффективности тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ для профилактики повторных обострений в зависимости от этиологии индексного обострения и поиск связанных с ней молекулярных факторов. **Материал и методы.** Проведено проспективное наблюдение трех страт больных ХОБЛ: перенесшие обострение с вирусной ($n = 60$), бактериальной ($n = 60$) или вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, потребовавшее госпитализации. Тройную терапию в одном ингаляторе ($n = 104$) или в свободной комбинации ($n = 76$) назначали в реальной клинической практике. Диагноз ХОБЛ – спирометрический критерий. Для определения этиологии обострений выполнены ПЦР в реальном времени мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, бактериологическое исследование, определение содержания прокальцитонина в крови, а также маркерных белков, гиалуроновой кислоты методом твердофазного ИФА. Взаимосвязи определяли с помощью метода регрессии Кокса. **Результаты.** Тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе в сравнении со свободными комбинациями дополнительно уменьшала время до первого повторного обострения, относительный риск (ОР) в страте вирус-ассоциированных индексных обострений равнялся 0,38 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,15–0,40), бактериальных – 0,47 (0,39–0,72), вирусно-бактериальных – 0,39 (0,14–0,39). В стратах больных, перенесших обострения ХОБЛ, связанные с вирусной инфекцией, в подгруппах тройной терапии в одном ингаляторе определена зависимость между временем до наступления повторного обострения и концентрацией в крови в период индексного обострения N-терминального пептида проколлагена III (P1NP) (ОР 1,03, 95 % ДИ 1,02–1,28 для вирус-ассоциированных и ОР 1,04, 95 % ДИ 1,02–1,28 для вирусно-бактериальных обострений), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (ОР 1,03, 95 % ДИ 1,01–1,32 и ОР 1,01, 95 % ДИ 1,00–1,35 соответственно). **Заключение.** P1NP и GM-CSF крови в период обострения – перспективные маркеры повторных обострений в течение года у больных, перенесших вирус-ассоциированное или вирусно-бактериальное обострение ХОБЛ. В данных группах больных тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе эффективнее свободной комбинации для профилактики повторных обострений.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, респираторная вирусная инфекция, N-терминальный пептид проколлагена III, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания 056-00034-21-00.

Автор для переписки: Шпагина Л.А., e-mail: lashpagina@gmail.com

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Локтин Е.М., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Взаимосвязь между содержанием N-терминального пептида проколлагена III, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и эффективностью тройной терапии в одном ингаляторе для профилактики повторных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(2):137–148. doi: 10.18699/SSMJ20240217

Association between blood procollagen III N-terminal propeptide, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and triple therapy in single inhaler efficacy for chronic obstructive pulmonary disease re-exacerbation prevention

L.A. Shpagina, O.S. Kotova, I.S. Shpagin, E.M. Loktin, G.V. Kuznetsova, S.A. Karmanovskaya, L.A. Panacheva, E.V. Anikina

Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Triple therapy with inhaled corticosteroid (ISC) / long-acting β_2 agonist (LABA) / long-acting muscarinic antagonist (LAMA) in single inhaler expanded the possibilities for prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. Heterogeneity of COPD determines the needs in search of target population and efficacy markers for each existing therapy. Disease phenotype depends on a complex of factors, with respiratory viral infection among the most significant. Aim of the study was to assess the efficacy of triple therapy with ICS/LABA/LAMA in single inhaler for subsequent COPD exacerbations prevention and to search molecular markers of the efficacy depending the etiology of index exacerbation. **Material and methods.** It was a prospective observational study of three COPD patients' strata: after COPD exacerbation required hospitalization with viral ($n = 60$), bacterial ($n = 60$) and viral-bacterial ($n = 60$) infection. Triple therapy in single inhaler ($n = 104$) or in free combinations ($n = 76$) were prescribed in real clinical practice. COPD was diagnosed according to spirometry criteria. To establish the COPD exacerbation etiology the real time PCR of sputum or bronchoalveolar lavage fluid, standard cultural method, blood procalcitonin, as well as marker blood proteins, hyaluronic acid by ELISA measurement were done. Associations were revealed using Cox regression. **Results.** Triple therapy in single inhaler in comparison with free combinations decreased time to first re-exacerbation, hazard ratio (HR) in viral-associated index exacerbation strata was 0.38 (95% confidence interval (95% CI) 1.15–0.40), in bacterial – 0.47 (0.39–0.72), in viral-bacterial – 0.39 (0.14–0.39). In strata of COPD patients after viral and viral-bacterial exacerbations, in subgroups treated with triple therapy in single inhaler blood procollagen III N-terminal propeptide (PIINP) (HR for group after viral index exacerbations was 1.03, 95 % CI 1.02–1.28, HR for group after viral-bacterial exacerbations was 1.04, 95 % CI 1.02–1.28), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (HR 1.03, 95 % CI 1.02–1.32, 1.01, 95 % CI 1.00–1.35, respectively) content was associated with time of re-exacerbations. **Conclusions.** Blood PII-NP and GM-CSF during COPD exacerbation are perspective markers of subsequent exacerbations within 1 year in patients after virus-associated or viral-bacterial index exacerbation. In these groups of patients triple therapy in single inhaler is more effective than free combination for subsequent exacerbations prevention.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, respiratory viral infection, N-terminal propeptide of type III procollagen, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted as part of the state task 056-00034-21-00.

Correspondence author: Shpagina L.A., e-mail: lashpagina@gmail.com

Citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Loktin E.M., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. Association between blood procollagen III N-terminal propeptide, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and triple therapy in single inhaler efficacy for chronic obstructive pulmonary disease re-exacerbation prevention. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):137–148. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240217

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимым ремоделированием и снижением функции бронхолегочной системы. ХОБЛ ограничивает трудоспособность и продолжительность жизни – заболевание является причиной 2,94 % потерь потенциальных лет жизни (disability-adjusted life year, DALYs), 5,8 %

случаев смерти от хронической неинфекционной патологии [1]. Риск неблагоприятного исхода увеличивают обострения ХОБЛ. Он повышается как непосредственно в момент обострения [2], так и в отдаленный период [3, 4]. Кроме того, при обострениях происходит прогрессирование необратимых изменений [3, 4]. Их влияние на риск смерти опосредовано не только дыхательной недостаточностью, но и ассоциацией с сердечно-

сосудистыми событиями [5], тромбозом болей легочной артерии [6]. Таким образом, профилактика обострений является одной из главных задач лечения больных ХОБЛ [7, 8], для успешного решения которой выделение групп риска, нуждающихся в более интенсивном наблюдении, требует поиска новых диагностических маркеров.

Патогенетическая основа обострения ХОБЛ – это быстрое и значительное увеличение воспалительной активности [9]. Таким образом, контроль воспаления бронхолегочной системы фармакотерапевтическими методами является ключевым в системе профилактики. Основной группой лекарственных препаратов, применяемых для достижения данной задачи, являются ингаляционные глюкокортикоиды. И именно эта группа препаратов при ХОБЛ характеризуется значительной вариабельностью эффективности [10]. Дополнительную возможность увеличить эффективность профилактики обострений представляет применение тройной терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) / длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) / M1-холиноблокатором (ДДАХЭ) в одном ингаляторе [11]. Так как ХОБЛ – гетерогенная патология и различные фенотипы имеют различный ответ на терапию, необходима оценка результатов лечения в разных группах больных. В частности, представляет интерес изучение зависимости между респираторной вирусной инфекцией, связанной с высокой распространенностью (с ней ассоциировано до 36,7 % обострений ХОБЛ [12]), и взаимодействием вируса с иммунной системой легких при развитии ХОБЛ [13].

Цель исследования – оценка эффективности тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ для профилактики повторных обострений в зависимости от этиологии индексного обострения и поиск связанных с ней молекулярных факторов.

Материал и методы

Исследование соответствует этическим принципам, изложенным в Бюллетене Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Его проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 121 от 21.11.2019. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Проведено проспективное наблюдение трех страт больных ХОБЛ: перенесшие обострение с вирусной ($n = 60$), бактериальной ($n = 60$) или вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, потребовавшее госпитализации. Страты сформированы в период стационарного лечения по поводу индексного обострения, наблюдение для оценки эффективности профилактики повторных событий начинали через 4 недели после выписки, продолжали в течение 52 недель. Исследование выполнено на базе одного центра. Включали больных ХОБЛ, ранее верифицированной на основании спирографического критерия – после ингаляции бронхолитика отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ [7, 8]. Для подтверждения диагноза на визите скрининга проводили повторную оценку спирограммы, выполненной до индексного обострения не ранее 52 недель, в стабильную фазу болезни [14]. Дизайном исследования предусмотрены визит скрининга, первый визит наблюдения – при поступлении больного в стационар в связи с индексным обострением, второй визит – через 4 недели после выписки, третий визит – через 52 недели после выписки из стационара по поводу индексного обострения. Обострением ХОБЛ считали острое ухудшение респираторных симптомов, выходящее за рамки их обычных ежедневных колебаний и требующее изменения режима используемой терапии [7].

Исследовали мокроту или жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени на наличие РНК вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса SARS-CoV-2, при положительном результате теста участника распределяли в страту обострений с вирусной инфекцией. Проводили цитологический анализ мокроты или ЖБАЛ по общепринятой методике, стандартное культуральное исследование мокроты или ЖБАЛ, определяли содержание в крови прокальцитонина иммунохроматографическим методом. При преобладании в мокроте нейтрофилов и/или выделения из мокроты или ЖБАЛ бактериального агента и/или положительном результате теста на прокальцитонин участника распределяли в страту обострения с бактериальной инфекцией. При наличии одновременно признаков вирусной и бактериальной инфекции случай относили к вирусно-бактериальным обострениям.

Выраженность бронхообструкции у обследованных в стабильную фазу болезни соответствовала средней или тяжелой степени по классификации GOLD [8], возраст был в пределах 45–65

лет (включительно). При формировании страт руководствовались следующими критериями не-включения: потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких в стабильную фазу болезни; другие, кроме ХОБЛ, хронические заболевания бронхолегочной системы; хронические воспалительные заболевания; пневмония в день индексной госпитализации; злокачественные новообразования; сердечная недостаточность III стадии; хроническая болезнь почек С5; цирроз печени класс В и С по Чайлд-Пью. Лечение больным назначалось в реальной клинической практике, данные о принимаемых препаратах получены анкетированием участников.

Во время индексного обострения в образцах сыворотки крови определяли концентрацию эозинофильного катионного белка (ЕСР), интерлейкина-5, нейтрофильной эластазы, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), фактора роста фибробластов-2 (FGF2), трансформирующего фактора роста β -1 (TGF β 1), гиалуроновой кислоты, N-терминального пептида проколлагена III (PIIINP), матриксных металлопротеиназ-1 и -9 (MMP-1 и MMP-9), интерлейкина-1 β , С-реактивного белка (СРБ) методом твердофазного иммуноферментного анализа, фибриногена в образцах плазмы – методом Клаусса. В начале наблюдения дополнительно выполнена гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Нормальность распределения данных оценивали методом Колмогорова – Смирнова. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Ме (25 %; 75 %)), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,01 при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений, 0,05 – при сравнении двух групп. Независимые группы по непрерывным переменным сравнивали методом Крускала – Уоллиса, по качественным – при помощи критерия χ^2 . Оценивали кумулятивную долю больных без обострений ХОБЛ в течение 52 недель методом Каплана – Майера, для сравнения групп применяли критерий Гехана.

Взаимосвязи определяли методом пропорциональных рисков Кокса. Многофакторные модели построены способом последовательного включения переменных, начиная с переменной с наибольшим значением коэффициента регрессии в однофакторном анализе. Из нескольких корре-

лирующих между собой переменных в расчете регрессионных моделей учитывали одну. Для нивелирования влияния на результат вмешивающихся факторов в модели включали параметры: суммарная доза системных глюкокортикоидов в период обострения ХОБЛ, ОФВ1 до обострения.

Результаты

В группе обострений с вирусной инфекцией из мокроты/ЖБАЛ у 45 (75 %) больных была выделена РНК риновируса, у 15 (25 %) – SARS-CoV-2, у 12 (20%) – респираторно-синцитиального вируса, у 3 (5%) – вирусов гриппа, в группе обострений с вирусно-бактериальной инфекцией – соответственно у 43 (72 %), 14 (23,3 %), 15 (25 %) и 2 (3 %) человек. У 15 больных группы вирус-ассоциированных обострений и у 14 участников группы вирусно-бактериальных обострений выделено по два респираторных вируса.

Этиология исходных бактериальных обострений ХОБЛ: *Moraxella catarrhalis* выделена у 8 (13,3 %) больных, *Haemophilus influenzae* – у 13 (21,7 %), *Streptococcus pneumoniae* – у 16 (26,7 %), *Staphylococcus aureus* MRSS – у 12 (20,0 %), *St. aureus* MRSA – у 15 (25,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* – у 11 (18,3 %), *Klebsiella pneumoniae* – у 8 (13,3 %). В страте больных с вирусно-бактериальными обострениями соответствующие микроорганизмы выделены у 8 (13,3 %), 16 (26,7 %), 19 (31,7 %), 9 (15,0 %), 18 (30,0 %), 15 (25,0 %) и 9 (15,0 %) участников. У 36 больных выделено два и более бактериальных агента. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Фиксированную тройную комбинацию получали 35 (58,3 %), 31 (51,7 %) и 38 (63,3 %) больных группы вирус-ассоциированных, бактериальных и вирусно-бактериальных обострений соответственно, $p = 0,125$. Сочетание фиксированной комбинации ДДАХЭ/ДДБА и монопрепарата ингаляционного глюкокортикостероида назначили 7 (11,7 %), 5 (8,3 %) и 3 (5,0 %) больным, фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА и монопрепарата ДДАХЭ – соответственно 18 (30,0 %), 24 (40,0 %) и 19 (31,7 %). Таким образом, после перенесенного обострения все пациенты получали тройную терапию.

До индексного обострения тройную терапию ХОБЛ в одном ингаляторе получали 3 (5,0 %) больных группы вирусных обострений, 4 (6,0 %) – группы бактериальных, 2 (3,3 %) – группы вирусно-бактериальных обострений. В период обострения все пациенты получили курс лечения системными глюкокортикоидами, участники страт бактериальных и вирусно-бактериальных обострений – курс

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Параметр	Этиология индексного обострения ХОБЛ						p
	Вирусная инфекция, n = 60		Бактериальная инфекция, n = 60		Вирусно-бактериальная инфекция, n = 60		
	С повторными обострениями, n = 37	Без повторных обострений, n = 23	С повторными обострениями, n = 19	Без повторных обострений, n = 41	С повторными обострениями, n = 34	Без повторных обострений, n = 26	
Пол, n (%):							
мужчины	35 (94,6)	22 (95,7)	18 (94,7)	37 (90,2)	32 (94,1)	24 (92,3)	0,114
женщины	2 (5,4)	1 (4,3)	1 (5,3)	4 (9,8)	2 (5,9)	2 (7,7)	
Возраст, лет	52 (47; 55)	52 (48; 54)	54 (50; 57)	56 (53; 59)	50 (46; 55)	53 (48; 57)	0,142
Статус курения, n (%):							
курящие	16 (43,2)	11 (47,8)	8 (42,1)	17 (41,4)	15 (44,1)	10 (38,5)	0,242
бывшие курильщики	8 (21,6)	6 (26,1)	4 (21,1)	9 (22,0)	8 (23,5)	5 (19,2)	
некурящие	13 (35,2)	6 (26,1)	7 (36,8)	15 (36,6)	11 (32,4)	11 (42,3)	
ОФВ1 до индексного обострения, %	58 (55; 60)	59 (56; 62)	58 (56; 63)	57 (55; 62)	58 (56; 61)	59 (56; 63)	0,523
ОФВ1/ФЖЕЛ до индексного обострения, %	0,59 (0,56; 0,65)	0,58 (0,55; 0,61)	0,58 (0,56; 0,62)	0,57 (0,54; 0,61)	0,57 (0,55; 0,61)	0,58 (0,56; 0,62)	0,452
Частота обострений в предыдущий год на пациента	0,82	0,94	1,03	1,05	0,92	0,98	0,295

антибактериальной терапии, интенсивная терапия обострения завершена к моменту начала наблюдения в данном исследовании. Также в период обострения фиксированная тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ была назначена 25 (41,7 %), 21 (35,0 %) и 23 (38,3 %) больным страты вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной инфекции соответственно; комбинация ИГКС/ДДБА плюс ДДАХЭ или ДДБА/ДДАХЭ плюс ИГКС – 20 (33,3 %), 22 (36,7 %) и 19 (31,7 %) пациентам соответственно, два длительно действующих бронхолитика получали 15 (25 %), 17 (28,3 %) и 18 (30,0 %) больных. Случаев смены терапии с фиксированной на свободную тройную комбинацию за время наблюдения не было.

Завершили наблюдение досрочно один больной, перенесший вирус-ассоциированное обострение (получал фиксированную комбинацию), и два человека после вирусно-бактериальных обострений (один получал фиксированную комбинацию, один – из группы контроля). Эти пациенты наблюдались в течение 2, 4 и 6 мес. соответственно, обострений у них не зарегистрировано. Для анализа результатов взяты данные всех пациентов, начавших наблюдение (ITT population).

В общей когорте больных кумулятивная доля случаев с повторным обострением равнялась 39,2 % при лечении фиксированной тройной комбинацией и 66,7 % – в подгруппе тройной терапии в отдельных ингаляторах, $p = 0,0003$. В страте больных, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной инфекцией, данный показатель составил соответственно 20,0 и 50,0 %, $p = 0,009$; 22,6 и 41,4 %, $p = 0,044$; 43,2 % и 88,5 %, $p = 0,006$. При анализе доли обострений с госпитализацией также меньшие значения выявлены в подгруппах больных, получавших тройную терапию в одном ингаляторе, за исключением страты бактериальных обострений, где различия между подгруппами терапии не были статистически значимыми. Во всей исследуемой когорте вероятность повторных обострений с госпитализацией составила 38,2 и 62,5 % ($p = 0,0003$) в подгруппах терапии фиксированной и свободной тройной комбинации базисных лекарственных средств соответственно, в страте больных после обострения ХОБЛ с вирусной инфекцией, после бактериальных и вирусно-бактериальных обострений – соответственно

42,9 и 72,0 % ($p = 0,006$), 22,3 и 34,5 % ($p = 0,182$), 45,1 и 78,2 % ($p = 0,022$).

Методом пропорциональных рисков Кокса определено, что тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе дополнительно уменьшала время до первого повторного обострения. При этом эффективность была больше у лиц, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной инфекцией (табл. 2). Эффективность в стратах с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией не различалась. Снижение риска повторного обострения при лечении тройной терапией в одном ингаляторе по сравнению со свободной комбинацией в общей когорте в страте больных, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной инфекцией, составило 54, 62, 53 и 65 % соответственно. В объединенной страте перенесших вирусные и вирусно-бактериальные обострения риск повторного события был снижен фиксированной тройной комбинацией на 61 %. Время до первого повторного обострения с госпитализацией было уменьшено тройной терапией в одном ингаляторе эффективнее, чем свободной комбинацией, в стратах с вирусной инфекцией. У перенесших бактериальное обострение ХОБЛ эффективность обоих вариантов терапии относительно тяжелых обострений была одинаковой. Снижение риска составило в когорте в целом 54 %, в страте перенесших вирусную инфекцию – 59 %, вирусно-бактериальную – 58 %, в объединенной страте перенесших вирусную и вирусно-бактериальную инфекцию – 58 %.

Учитывая значимость эозинофилии для прогноза эффективности глюкокортикоидов [15], частоту эозинофильного воспалительного отве-

та на респираторную вирусную инфекцию [16], проведен анализ в подгруппах с различным уровнем эозинофилов в крови. При стратификации общей когорты ($n = 180$) по числу эозинофилов с точкой отсечения 300 клеток / мкл установлено, что тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе имела преимущество для профилактики повторных обострений ХОБЛ над свободной у больных с эозинофилией: для всех обострений ОР = 0,39, 95 % ДИ 0,25–0,89, $p = 0,005$, с госпитализацией – ОР = 0,34, 95 % ДИ 0,21–0,83, $p = 0,004$, при содержании эозинофилов менее 300 клеток / мкл – соответственно ОР = 0,63, 95 % ДИ 0,45–1,94, $p = 0,171$; ОР = 0,65, 95 % ДИ 0,51–1,26, $p = 0,210$.

При стратификации объединенной группы вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений по уровню эозинофилии преимущество фиксированной тройной комбинации сохранялось. При наличии эозинофилии для всех обострений ОР составил 0,32, 95 % ДИ 0,19–0,75, $p = 0,002$, для тяжелых – ОР = 0,29, 95 % ДИ 0,21–0,79, $p = 0,002$, в ее отсутствие – соответственно ОР = 0,42, 95 % ДИ 0,29–0,91, $p = 0,022$ и ОР = 0,47, 95 % ДИ 0,32–0,98, $p = 0,049$. Соответственно, преимущество тройной комбинации в одном ингаляторе у больных с обострением ХОБЛ, связанным с вирусной инфекцией, не может быть объяснено только наличием эозинофилии.

Таким образом, выявлена большая эффективность тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе в сравнении со свободными комбинациями для профилактики повторных обострений у больных, перенесших обострение ХОБЛ с вирусной или вирусно-бактериальной

Таблица 2. Связь тройной терапии в одном ингаляторе и повторных обострений ХОБЛ, однофакторный анализ

Table 2. Associations of triple therapy in single inhaler and COPD re-exacerbations, univariate analysis

Индексные обострения ХОБЛ	ОР	95 % ДИ	p
Все повторные обострения:			
вирусные	0,38	0,15–0,40	0,004
бактериальные	0,47	0,39–0,72	0,049
вирусно-бактериальные	0,35	0,14–0,39	0,002
вирусные + вирусно-бактериальные	0,39	0,14–0,39	0,0001
вся когорта	0,456	0,17–0,60	0,0002
Повторные обострения с госпитализацией:			
вирусные	0,41	0,17–0,43	0,012
бактериальные	0,51	0,28–1,04	0,149
вирусно-бактериальные	0,42	0,13–0,42	0,017
вирусные + вирусно-бактериальные	0,42	0,12–0,44	0,001
вся когорта	0,459	0,19–0,65	0,001

Примечание. ОР – относительный риск; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

инфекцией. Различия ответа на терапию определили целесообразность поиска потенциальных биомаркеров этой эффективности в подгруппах больных, получавших разную терапию.

При исследовании концентрации регуляторных, эффекторных и структурных молекул воспаления и фиброобразования в период обострения в подгруппе больных, получавших в последующую стабильную фазу тройную терапию в одном ингаляторе, выявлено, что у больных с повторными событиями, перенесших вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные, но не бактериальные обострения, достоверно увеличено содержание РПНР, GM-CSF и TGF β 1 (табл. 3). Результаты измерения молекулярного паттерна воспаления и фиброза в период обострения у больных, получавших в последующую стабильную фазу тройную терапию в свободной комбинации, при стратификации в зависимости от повторных обострений, представлены в табл. 4. В связи с небольшим количеством случаев в подгруппе без повторных событий анализ результатов сравнения подгрупп в стратах вирусных и вирусно-бактериальных обострений нецелесообразен. В страте бактериальных обострений данной терапевтической группы уровень молекулярных факторов крови у больных с наличием и отсутствием обострений в последующую стабильную фазу не различались (как и в случае терапии фиксированной тройной комбинацией).

По результатам многофакторного анализа методом пропорциональных рисков Кокса, где в качестве предикторов использовали параметры молекулярного паттерна крови в период обострения, в стратах обострений, связанных с вирусной инфекцией, определена зависимость между временем до наступления повторного обострения и концентрацией РПНР и GM-CSF (табл. 5). Данная взаимосвязь обнаружена у больных, получавших тройную терапию в одном ингаляторе, но не в свободной комбинации. Таким образом, эффективность профилактики повторных обострений снижалась при увеличении активности фиброобразования и, возможно, нейтрофильного компонента воспалительного паттерна индексного обострения. В страте обострений, связанных только с бактериальной инфекцией, значимые взаимосвязи не обнаружены. При анализе объединенной страты больных ХОБЛ после вирусных и вирусно-бактериальных обострений ($n = 73$) сохранялась значимая взаимосвязь повторных обострений ХОБЛ и концентрации РПНР крови в период индексного события.

При использовании значения 25-го процента в качестве точки отсечения концентрация РПНР в крови в период обострения с вирусной

инфекцией прогнозировала повторные обострения на фоне лечения тройной терапией в одном ингаляторе с чувствительностью 76,5 % и специфичностью 94,4 %, площадь под ROC-кривой равнялась 0,91, $p = 0,001$. Чувствительность и специфичность для уровня GM-CSF в крови составили 70,5 и 66,7 % соответственно, площадь под ROC-кривой – 0,83, $p = 0,009$. Чувствительность содержания РПНР в крови в период вирусно-бактериального обострения как маркера повторных обострений на фоне лечения тройной терапией в одном ингаляторе составила 75,4 %, специфичность – 72,7 %, площадь под ROC-кривой – 0,85, $p = 0,008$, содержания GM-CSF – соответственно 62,5 и 81,8 %, 0,78, $p = 0,010$.

Обсуждение

В рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность тройной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе для снижения частоты обострений ХОБЛ в сравнении с двойной терапией в общей популяции больных [11]. Вместе с тем преимущество над свободными тройными комбинациями не столь очевидно [17]. В исследуемой когорте определено увеличение эффективности профилактики повторных обострений ХОБЛ при лечении тройной терапией ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном ингаляторе в сравнении со свободными комбинациями, в большей степени у перенесших обострения с вирусной или вирусно-бактериальной инфекцией. При этом в данных группах пациентов эффективность профилактики не зависела от содержания в крови эозинофилов. Полученные результаты указывают на возможную целевую группу больных для назначения тройной терапии в одном ингаляторе. Вероятно, вирус изменяет паттерн персистирующего воспаления, составляющего основу ХОБЛ, что определяет особенности ответа на лечение после вирус-ассоциированных обострений.

Выявлены взаимосвязи молекулярного паттерна вирус-ассоциированного или вирусно-бактериального обострения ХОБЛ и вероятности повторного обострения при лечении тройной терапией в одном ингаляторе. У больных с повторными обострениями повышена концентрация в крови РПНР, GM-CSF, TGF- β 1. По данным многофакторного регрессионного анализа содержание РПНР и GM-CSF в период индексного обострения ассоциировано с повторными обострениями ХОБЛ.

РПНР попадает в системный кровоток из очага активного синтеза соединительной ткани. Ранее определены взаимосвязи РПНР крови и степени легочного фиброза в общей популяции,

Таблица 3. Концентрация молекулярных факторов в период обострения ХОБЛ в зависимости от повторных обострений в последующую стабильную фазу при лечении ИГКС/ДБА/ДЦАХЭ в одном ингаляторе

Table 3. Molecular factors during COPD exacerbation depending on re-exacerbation in subsequent stable phase when treated with ICS/LABA/LAMA in single inhaler

Содержание молекулярного фактора	Обострения ХОБЛ с вирусной инфекцией		Обострения ХОБЛ с бактериальной инфекцией		Обострения ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией		p
	Без обострений, n = 18	С обострениями, n = 17	Без обострений, n = 18	С обострениями, n = 17	Без обострений, n = 18	С обострениями, n = 17	
Эозинофильный катионный белок, нг/мл	64,0 (52,4; 70,8)	60,2 (53,4; 71,0)	17,0 (13,3; 18,4)	17,9 (13,6; 18,9)	71,7 (58,5; 75,2)	72,2 (54,3; 75,1)	0,790
Интерлейкин-5, пг/мл	9,6 (8,6; 15,9)	11,9 (6,5; 16,1)	0,5 (0,2; 0,7)	0,5 (0,3; 0,8)	13,7 (5,2; 24,7)	15,2 (8,0; 18,1)	0,515
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	122,1 (95,4; 147,2)	125,1 (84,2; 141,6)	208,6 (196,2; 218,1)	203,0 (195,1; 215,5)	220,8 (182,9; 232,9)	212,3 (198,4; 226,3)	0,836
GM-CSF, пг/мл	179,5 (169,4; 211,6)	223,4 (184,3; 231,5)	345,6 (225,1; 575,2)	344,0 (223,2; 570,1)	494,7 (467,0; 572,7)	732,6 (585,5; 747,0)	0,006
MCP-1, пг/мл	288,2 (264,2; 334,5)	291,6 (250,6; 301,2)	290,4 (271,2; 300,6)	292,5 (274,8; 310,1)	293,0 (268,1; 312,2)	290,8 (262,1; 309,0)	0,574
FGF2, пг/мл	8,2 (5,8; 11,2)	14,2 (3,7; 15,3)	3,3 (1,3; 5,0)	3,2 (1,1; 4,8)	12,3 (9,8; 19,6)	13,0 (8,5; 16,9)	0,722
TGFβ1, пг/мл	895,3 (856,2; 928,4)	952,7 (946,4; 970,1)	496,8 (451,2; 509,8)	492,4 (449,2; 505,3)	911,7 (858,4; 960,0)	967,2 (952,6; 981,2)	0,036
Гиалуроновая кислота, нг/мл	176,9 (172,8; 208,0)	173,0 (161,9; 200,7)	65,2 (58,1; 76,9)	68,2 (59,6; 80,3)	181,1 (168,2; 203,5)	183,4 (164,8; 198,8)	0,515
РШНР, нг/мл	242,3 (219,5; 251,7)	270,5 (266,7; 274,6)	28,4 (20,6; 37,2)	31,9 (23,6; 40,9)	233,3 (224,0; 255,9)	266,1 (253,1; 275,5)	0,016
ММР-1, пг/мл	228,2 (188,4; 237,2)	238,1 (199,5; 256,8)	195,8 (184,2; 205,5)	190,7 (180,8; 200,3)	229,2 (208,9; 270,4)	230,8 (212,1; 268,3)	0,988
ММР-9, нг/мл	0,24 (0,19; 0,30)	0,24 (0,19; 0,32)	0,35 (0,28; 0,42)	0,35 (0,26; 0,39)	0,31 (0,25; 0,47)	0,31 (0,22; 0,41)	0,767
Интерлейкин-1β, пг/мл	4,9 (4,1; 5,0)	4,7 (4,6; 5,5)	4,2 (3,9; 5,5)	4,5 (4,0; 5,8)	5,0 (4,2; 5,9)	5,2 (4,0; 5,7)	0,573
СРБ, мг/л	40,9 (35,1; 51,6)	43,9 (26,4; 49,2)	25,5 (20,4; 35,1)	29,6 (22,5; 40,3)	32,0 (24,9; 42,6)	33,8 (19,1; 41,8)	0,690
Фибриноген, г/л	5,7 (5,6; 6,7)	5,4 (4,3; 6,0)	5,0 (4,1; 5,7)	5,5 (4,1; 5,9)	5,7 (4,3; 6,0)	5,9 (4,2; 6,1)	0,573

Таблица 4. Концентрация молекулярных факторов в период обострения ХОБЛ в зависимости от повторных обострений в последующую стабильную фазу при лечении свободными комбинациями ИП КС, ДДБА, ДДАХЭ

Table 4. Molecular factors during COPD exacerbation depending on re-exacerbation in subsequent stable phase when treated with ICS, LABA and LAMA in free combinations

Содержание молекулярного фактора	Обострения ХОБЛ с вирусной инфекцией			Обострения ХОБЛ с бактериальной инфекцией			Обострения ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией		
	Без обострений, n = 5	С обострениями, n = 20	p	Без обострений, n = 17	С обострениями, n = 12	p	Без обострений, n = 4	С обострениями, n = 18	p
Эозинофильный катионный белок, нг/мл	65,7 (55,9; 69,2)	59,8 (45,0; 71,7)	0,946	17,2 (13,1; 17,9)	17,6 (13,5; 18,6)	0,526	66,3 (50,9; 71,6)	64 (45,4; 68,0)	0,798
Интерлейкин-5, пг/мл	9,0 (8,0; 20,0)	11,8 (9,1; 14,0)	0,786	0,5 (0,2; 0,8)	0,5 (0,3; 0,9)	0,499	10,0 (6,9; 11,5)	9,8 (8,7; 11,5)	0,966
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	127,6 (75,4; 150,4)	119,0 (109,9; 133,4)	0,839	205,2 (197,2; 219,4)	204,6 (196,0; 213,2)	0,375	212,6 (192,3; 218,6)	221,4 (215,8; 224,8)	0,148
GM-CSF, пг/мл	186,8 (153,2; 218,6)	203,9 (195,5; 240,1)	0,689	346,2 (223,8; 572,1)	343,9 (228,3; 575,1)	0,502	554,6 (482,9; 590,5)	552,0 (535,7; 658,0)	0,349
MCP-1, пг/мл	275,3 (272,4; 277,9)	281,9 (269,3; 317,5)	0,415	278,5 (270,2; 298,4)	293,6 (276,1; 312,8)	0,259	288,6 (264,3; 295,2)	289,4 (281,8; 301,5)	0,444
FGF2, пг/мл	6,1 (2,6; 9,5)	12,9 (9,3; 14,8)	0,078	3,3 (1,3; 4,9)	3,2 (1,2; 4,9)	0,627	11,1 (7,3; 12,5)	11,7 (10,9; 14,8)	0,173
TGFβ1, пг/мл	892,3 (841,3; 962,3)	907,5 (885,8; 954,5)	0,839	498,3 (452,6; 512,3)	495,1 (446,0; 508,2)	0,307	921,9 (866,3; 943,5)	912,2 (880,2; 954,6)	0,798
Гиалуроновая кислота, нг/мл	178,2 (174,2; 215,4)	187,8 (182,8; 194,2)	0,734	66,1 (59,7; 77,3)	67,4 (58,5; 76,4)	0,416	178,4 (166,8; 184,9)	178,5 (175,9; 193,1)	0,496
РППР, нг/мл	230,4 (228,5%; 231,7)	235,8 (213,1; 258,3)	0,735	29,3 (22,8; 38,6)	32,5 (24,1; 41,7)	0,129	247,3 (231,6; 253,5)	251,5 (242,8; 263,3)	0,307
ММР-1, пг/мл	213,0 (209,7; 267,0)	236,6 (221,5; 261,5)	0,415	198,2 (185,7; 209,4)	194,2 (183,6; 202,5)	0,311	225,1 (213,1; 236,9)	227,6 (225,7; 258,0)	0,126
ММР-9, нг/мл	0,22 (0,19; 0,22)	0,21 (0,20; 0,26)	0,561	0,35 (0,27; 0,41)	0,35 (0,26; 0,40)	0,624	0,29 (0,23; 0,31)	0,30 (0,27; 0,35)	0,347
Интерлейкин-1β, пг/мл	4,3 (3,2; 4,3)	4,7 (4,2; 5,8)	0,056	4,3 (4,0; 5,4)	4,4 (3,9; 5,9)	0,652	4,4 (4,0; 4,8)	4,9 (4,6; 5,3)	0,073
СРБ, мг/л	20,7 (12,1; 29,5)	28,1 (14,1; 31,9)	0,476	25,3 (21,2; 36,3)	28,3 (22,9; 39,6)	0,102	28,3 (21,2; 31,2)	30,2 (27,1; 37,9)	0,233
Фибриноген, г/л	5,2 (5,0; 5,2)	5,5 (4,8; 5,9)	0,323	5,0 (4,0; 5,6)	5,2 (4,2; 5,8)	0,721	5,2 (4,9; 5,7)	5,4 (3,8; 5,9)	0,765

Таблица 5. Взаимосвязь молекулярных параметров периода индексного обострения и повторных обострений при лечении тройной терапией в одном ингаляторе в течение последующего года (многофакторный анализ)

Table 5. Associations of molecular factors during index COPD exacerbation period with re-exacerbations in the next year in patients on triple therapy in single inhaler (multivariate analysis)

Индексные обострения ХОБЛ	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
Все повторные обострения			
Индексное обострение с вирусной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,03	1,02–1,28	0,001
содержание GM-CSF, нг/мл	1,03	1,01–1,32	0,002
Индексное обострение с вирусно-бактериальной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,04	1,02–1,28	0,004
содержание GM-CSF, нг/мл	1,01	1,00–1,35	0,006
Индексное обострение: объединенная страта вирусных и вирусно-бактериальных инфекций:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,02	1,01–1,15	0,001
содержание GM-CSF, нг/мл	1,00	0,095–1,26	0,234
Повторные обострения с госпитализацией			
Индексное обострение с вирусной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,03	1,02–1,25	0,002
содержание GM-CSF, нг/мл	1,03	1,02–1,29	0,004
Индексное обострение с вирусно-бактериальной инфекцией:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,05	1,03–1,32	0,002
содержание GM-CSF, нг/мл	1,01	1,01–1,26	0,006
Индексное обострение: объединенная страта вирусных и вирусно-бактериальных инфекций:			
содержание РИПНР, нг/мл	1,02	1,01–1,09	0,001
содержание GM-CSF, нг/мл	1,00	0,091–1,19	0,130

а также при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых [18, 19]. Вирусное поражение легких, в том числе при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ, у части больных приводит к формированию интерстициального легочного фиброза [20]. Увеличение степени ремоделирования легочной ткани – возможная основа для повторных обострений. Так, известно, что частота обострений увеличивается при снижении ОФВ1 [21], не исключено, что также может иметь значение легочный фиброз. GM-CSF – один из ключевых цитокинов обострения с нейтрофилезом, обеспечивающий дифференцировку, хемотаксис, активацию и выживание нейтрофилов [22]. Рефрактерность данного типа воспаления к ИГКС [23] может объяснять выявленную ассоциацию.

Заключение

РИПНР и GM-CSF крови в период обострения – перспективные маркеры повторных обострений в течение года у больных, перенесших вирус-ассоциированное или вирусно-бактериальное обострение ХОБЛ. В данной группе больных тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХЭ в одном

ингаляторе эффективнее свободной комбинации для профилактики повторных обострений.

Список литературы / References

- GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101936. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101936
- Cao Y., Xing Z., Long H., Huang Y., Zeng P., Janssens J.P., Guo Y. Predictors of mortality in COPD exacerbation cases presenting to the respiratory intensive care unit. *Respir. Res.* 2021;22(1):77. doi: 10.1186/s12931-021-01657-4
- Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X., Li Y.X., Yu H.Y., Jiang L.D., Wang C.X., Han M. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020;20(1):103. doi: 10.1186/s12890-020-1126-x
- Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А., Фархутдинов У.Р., Хамитов Р.Ф., Рвачева А.В., Чучалин А.Г. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких,

- имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология*. 2020;30(1):42–52. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52
- Зыков К.А., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Nevzorova V.A., Farkhutdinov U.R., Khamitov R.F., Rvacheva A.V., Chuchalin A.G. Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2020;30(1):42–52. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52
5. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E., Varghese P., Pooley N., Embleton N., Nordon C., Marjenberg Z. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022;16:17534666221113647. doi: 10.1177/17534666221113647
6. Couturaud F., Bertoletti L., Pastre J., Roy P.M., Le Mao R., Gagnadoux F., Paleiron N., Schmidt J, Sanchez O, De Magalhaes E, ... PEP Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms. *JAMA*. 2021;325(1):59–68. doi: 10.1001/jama.2020.23567
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2022;32(3):356–392. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
8. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
9. Huang H., Huang X., Zeng K., Deng F., Lin C., Huang W. Interleukin-6 is a strong predictor of the frequency of COPD exacerbation within 1 year. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:2945–2951. doi: 10.2147/COPD.S332505
10. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., ... Хамитов Р.Ф. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023;33(1):109–118. doi: 10.18093/0869-0189-202333-1-109-118
- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vizel A.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Zaytsev A.A., Ignatova G.L., Kniajeskaia N.P., ... Khamitov R.F. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2023;33(1):109–118. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-202333-1-109-118
11. Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T., Wang C., Singh D., Wedzicha J.A., Trivedi R., St Rose E., Ballal S., McLaren J., Darken P., Aurivillius M., Reisner C., Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(1):35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046
12. Jafarinejad H., Moghooei M., Mostafaei S., Salimian J., Azimzadeh Jamalkandi S., Ahmadi A. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017;113:190–196. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.021
13. Guo-Parke H., Linden D., Weldon S., Kidney J.C., Taggart C.C. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front. Immunol.* 2020;11:1205. doi: 10.3389/fimmu.2020.01205
14. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирографии. *Пульмонология*. 2014;(6):11–24. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
- Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(6):11–24. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
15. David B., Bafadhel M., Koenderman L., de Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188–195. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167
16. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532–551. doi: 10.1111/resp.14041
17. Bourdin A., Molinari N., Ferguson G.T., Singh B., Siddiqui M.K., Holmgren U., Ouwens M., Jenkins M., de Nigris E. Efficacy and safety of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate versus other triple combinations in COPD: a systematic literature review and network meta-analysis. *Adv. Ther.* 2021;38(6):3089–3112. doi: 10.1007/s12325-021-01703-z
18. Madahar P., Duprez D.A., Podolanczuk A.J., Bernstein E.J., Kawut S.M., Raghu G., Barr R.G., Gross M.D., Jacobs D.R. Jr., Lederer D.J. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: The

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Respir. Med.* 2018;140:108–114. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.001

19. Forel J.M., Guervilly C., Hraiech S., Voillet F., Thomas G., Somma C., Secq V., Farnarier C., Payan M.J., Donati S.Y., ... Papazian L. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):1–11. doi: 10.1007/s00134-014-3524-0

20. Polak S.B., van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod. Pathol.* 2020;33(11):2128–2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3

21. Chen X., Wang Q., Hu Y., Zhang L., Xiong W., Xu Y., Yu J., Wang Y. A nomogram for predicting severe exacerbations in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:379–388. doi: 10.2147/COPD.S234241

22. Hamilton J.A. GM-CSF in inflammation. *J. Exp. Med.* 2020;217(1):e20190945. doi: 10.1084/jem.20190945

23. Ponce-Gallegos M.A., Ramírez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017;12:1857–1865. doi: 10.2147/COPD.S136592

Сведения об авторах:

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: lashpagina@gmail.com

Котова Ольга Сергеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0724-1539, e-mail: ok526@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Локтин Евгений Михайлович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7370-6958, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Кузнецова Галина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7428-9159, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Кармановская Светлана Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Паначева Людмила Алексеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8230-8142, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Аникина Екатерина Валентиновна, ORCID: 0000-0002-6047-1707, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Information about the authors:

Lyubov A. Shpagina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: lashpagina@gmail.com

Olga S. Kotova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0724-1539, e-mail: ok526@yandex.ru

Ilya S. Shpagin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Evgenij M. Loktin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7370-6958, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Galina V. Kuznetsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7428-9159, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Svetlana A. Karmanovskaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Lyudmila A. Panacheva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8230-8142, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ekaterina V. Anikina, ORCID: 0000-0002-6047-1707, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.09.2023

После доработки 30.10.2023

Принята к публикации 13.01.2024

Received 13.09.2023

Revision received 30.10.2023

Accepted 13.01.2024