

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ФЕДОТОВ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4307-9321, SPIN-код: 6335-6935, AuthorID: 678642, канд. мед. наук., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора 603105, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д.20, Российская Федерация; доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация; тел.: +7 920 014 61 06, e-mail: basil11@yandex.ru

ЛАВРЕНЮК НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2439-5196, канд. мед. наук, заведующая профпатологическим отделением Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 603005, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20, тел.: +7 831 419 61 94; e-mail: receipt@nniigp.ru

ДОБРОТИНА ИРИНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6892-8380, SPIN-код: 1083-5471, AuthorID: 312760, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация, тел.: +7 960 184 19 62; e-mail: dobrotina@mail.ru

ТУЛИЧЕВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3157-2218, Author ID: 942582, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация, тел.: +7 962 513 35 02; e-mail: mr.tulichhev@mail.ru

СОЛОВЬЯНОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7965-1177, SPIN-код: 1654-0683, AuthorID: 440494, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация, тел.: +7 951 913 93 17; e-mail: elenas-nn@mail.ru

ТУЛИЧЕВА НИНА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8654-0515, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация, тел.: +7 962 513 35 02; e-mail: mr.tulichhev@mail.ru

ХУДЯКОВА ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1802-4719, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация, тел. +7 920 068 38 38, e-mail: ekhudyakova23@yandex.ru

ХУДЯКОВА ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1802-4719, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация, тел. +7 920 068 38 38, e-mail: ekhudyakova23@yandex.ru

Реферат. Введение. В клинической практике принято выделять различные клинические фенотипы хронической обструктивной болезни легких. Патогенетические отличия между фенотипами этой патологии от воздействия кремнеземсодержащей пыли остаются малоизученными. **Цель.** Изучить взаимосвязь клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких от воздействия кремнеземсодержащей пыли с комплексом биомаркеров, отражающих различные компоненты воспаления. **Материалы и методы.** В исследование было включено 123 человека. Исходя из показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду (<50%), выраженности клинических симптомов и истории обострений пациенты были разделены на 4 группы (группа 1 – 30 чел. (24%) фенотип «В1», группа 2 – 16 чел. фенотип «В2» (13%), группа 3 – 32 чел. (26%) фенотип «D», группа 4 – хронический простой бронхит, 45 чел. (36%) фенотип «А»). Группы больных были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, стажу работы во вредных условиях труда, числу сердечно-сосудистых коморбидов ($p > 0,05$), но различались по показателям спирометрии, числу обострений и количеству эозинофилов в крови ($p = 0,02$, $p = 0,0001$ и $p = 0,006$) и проводимой терапии. **Результаты.** Концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке крови была повышена во всех группах больных, но больше всего у фенотипа «D» 204,5 нг/мл, $p = 0,0024$. Иммуноглобулин А был выше нормы у больных с фенотипом «В2» и «D», 6,32 и 9,84 мг/л, $p = 0,0059$). Эндотелиальная синтаза у фенотипов «В2» и «D» была выше более чем в 2 раза, по сравнению с другими (57,9 и 64,5 нг/мл, $p = 0,013$). Показатели эндотелина-1 в группах не различались. Корреляционный анализ выявил статистически значимые ($p < 0,05$) связи разной силы между обострениями, эозинофилами, гиалуроновой кислотой, коморбидами и объемом форсированного выдоха за 1 секунду. Иммуноглобулин А имел прямую связь с эндотелиальной синтазой и обратную с объемом форсированного выдоха за 1 секунду. Гиалуроновая кислота имела прямую коррелятивную связь с числом обострений и эозинофилами и обратную со объемом форсированного выдоха за 1 секунду. Эндотелиальная синтаза имела прямую связь с эозинофилами и сердечно-сосудистыми коморбидами и обратную с объемом форсированного выдоха за 1 секунду. **Выводы.** Наше исследование продемонстрировало особенности течения воспаления у пациентов с разными фенотипами хронической обструктивной

болезни от воздействия кремнеземсодержащей пыли. Концентрация гиалуроновой кислоты, иммуноглобулина А в сыворотке крови отражает активность процессов ремоделирования в мелких бронхах и риск обострений. Эндотелиальная синтаза, помимо процесса воспаления, отражает выраженность эндотелиальной дисфункции, что позволяет оценить взаимное влияние между кардиоваскулярными коморбидами и обострениями хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: ХОБЛ, профессиональные болезни, воспаление, гиалуроновая кислота.

Для ссылки: Федотов В.Д., Лавренюк Н.А., Добротина И.С., и др. Клинико-лабораторные особенности фенотипов больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии // Вестник современной клинической медицины. 2023. Т.16(1) - С.69-79. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).69-79.

CLINICAL AND LABORATORY PHENOTYPES OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

FEDOTOV VASILY D., ORCID ID: 0000-0003-4307-9321, SPIN-код: 6335-6935, Author ID: 678642, C. Med. Sci., senior research scientist of the Clinical Department of the Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology" Rospotrebnadzor, 603105, Nizhny Novgorod Oblast, Nizhny Novgorod, Semashko Str., 20, Russian Federation, Internal medicine and General medicine practice V.G.Vogralika, Associate Professor, Volga Medical Research University, Nizhny Novgorod, Russian Federation. Russian Federation, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, 603950, BOX-470; Chief Freelance Specialist of pulmonology of Ministry of Health of Nizhegorodskaya oblast, tel. +7 920 014 61 06, e-mail: basil11@yandex.ru

LAVRENYUK NATALIA A., ORCID ID: 0000-0002-2439-5196, C. Med. Sci., Head of the Occupational Pathology Unit, Clinical Department of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: +7 831 419 61 94; e-mail: receipt@nniigp.ru

DOBROTINA IRINA S., ORCID ID: 0000-0001-6892-8380, SPIN-код: 1083-5471, Author ID: 312760, C. Med. Sci., Internal Medicine and General medicine practice V.G.Vogralika, Associate Professor, Volga Medical Research University, Russian Federation. Russian Federation, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, 603950, BOX-470; tel. +7 960 184 19 62; e-mail: dobrotina@mail.ru

TULICHEV ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0002-3157-2218, RSCI Author ID: 942582, C. Med. Sci., Internal Medicine department, Assistant Professor Volga Medical Research University, Russian Federation. Russian Federation, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, 603950, BOX-470; tel. +7 962 513 35 02; e-mail: mr.tulichev@mail.ru

SOLOVIANOVA ELENA N., ORCID ID: 0000-0002-7965-1177 SPIN-код: 1654-0683; AuthorID: 440494, C. Med. Sci., Internal Medicine and General medicine practice V.G.Vogralika, Associate Professor, Volga Medical Research University, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, 603950, BOX-470; tel. +7 951 913 93 17; e-mail: elenas-nn@mail.ru

TULICHEVA NINA A., ORCID ID: 0000-0001-8654-0515, student of General medicine faculty of Volga Medical Research University, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, 603950, BOX-470; tel. +7 962 513 35 02; e-mail: mr.tulichev@mail.ru.

KHUDYAKOVA EKATERINA M., ORCID ID: 0000-0002-1802-4719, student of General medicine faculty of Volga Medical Research University, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, 603950, BOX-470; tel. +7 920 068 38 38; e-mail: ekhudyakova23@yandex.ru.

Abstract. Introduction. The pathogenetic differences between the phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease which develop after silica-containing dust exposure are still unclear. **The research aims** to study the relationship of occupational chronic obstructive pulmonary disease clinical phenotypes with inflammation. **Material and methods.** 123 patients were included in the study. Basing on the forced expiratory volume in 1 second, clinical symptoms and the history of exacerbations, the patients were divided into 4 groups (group 1 - 30 people (24%) phenotype «B1», group 2 - 16 people phenotype «B2» (13%), group 3 - 32 people (26%) phenotype «D», group 4 - 45 people (36%) phenotype «A»). The groups of patients were comparable in age, body mass index, duration of working period in hazardous conditions, the number of cardiovascular comorbidities ($p > 0.05$), but differed in spirometry, the number of exacerbations and the number of eosinophils in the blood ($p = 0.02$, $p = 0.0001$ and $p = 0.006$) and therapy. **Results and discussion.** The concentration of hyaluronic acid in the blood serum was increased in all groups of the patients, but most of all in the «D» phenotype, 204.5 ng/ml, $p = 0.0024$. Immunoglobulin A was above the normal level in the patients with phenotypes «B2» and «D» 6.32 and 9.84 mg/l, $p = 0.0059$. Endothelial synthase in phenotypes «B2» and «D» was more than 2 times higher than in other groups (57.9 and 64.5 pg/ml, $p = 0.013$). The groups did not differ in terms of endothelin-1. Correlation analysis revealed statistically significant ($p < 0.05$) correlations between exacerbations, eosinophils, comorbidities, forced expiratory volume in 1 second. Immunoglobulin A had a direct relationship with endothelial synthase and an inverse relationship with forced expiratory volume in 1 second. Hyaluronic acid directly correlated with the number of exacerbations and eosinophils and inversely with forced expiratory volume in 1 second. Endothelial synthase had a direct relationship with eosinophils and cardiovascular comorbidities and an inverse relationship with forced expiratory volume in 1 second. **Conclusion.** The concentration of hyaluronic acid, immunoglobulin A and endothelial synthase in the blood serum reflects the activity of remodelling bronchi, the risk of exacerbations and connections to cardiovascular comorbidities.

Key words: COPD, occupational diseases, inflammation, hyaluronic acid.

For references: Fedotov VD, Lavrenyuk NA, Dobrotina IS, et al. Clinical and laboratory phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(1): 69-79.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).69-79.

Введение. К настоящему времени численность больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире составляет более 350 млн. человек. Обострения и неуклонное прогрессирование

заболевания являются неотъемлемой частью этой патологии [1]. В последние годы ХОБЛ вышла на третье место по причине смерти в мире, что делает ее чрезвычайно значимым заболеванием [2]. Согласно

популяционному исследованию GARD в России 10-15% взрослого населения имеют ХОБЛ [3].

В основе этой патологии лежит ряд факторов риска, прежде всего курение, которое является причиной заболевания в 70-80% случаев, а также воздействие промышленных аэрозолей, контакт с которыми вызывает новые случаи ХОБЛ ежегодно у 20% работающих. Патогенез заболевания в целом подробно изучен: изначально фактор риска воздействует на слизистую оболочку бронхов, вызывает ее повреждение и запускает процесс воспаления, что в дальнейшем приводит к развитию частично обратимой бронхиальной обструкции, гиперинфляции, эмфизематозной перестройки паренхимы легких и разрушению интерстициального каркаса легких [4].

Основные цели лечения ХОБЛ заключаются в ряде лечебных и профилактических мероприятий, направленных на облегчение симптомов болезни, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни (состояния здоровья в целом), предотвращение прогрессирования заболевания, снижение риска обострений и смерти [2].

С учетом гетерогенности факторов риска и особенностей протекания болезни выделяют фенотипы ХОБЛ. Впервые классические фенотипы ХОБЛ были описаны Dornhorst в 1955 году, который показал важность фенотипирования в понимании прогноза течения болезни [5]. В настоящее время единого общепринятого определения фенотипа не существует [6]. В стратегическом смысле фенотип определяется различиями в клинической картине и прогнозе течения болезни у конкретного пациента [7]. Следует отметить, что фенотипирование больных ХОБЛ важно не только в плане прогноза, но и для оптимизации терапии болезни [8, 9].

В настоящее время в клинической практике предложено выделять фенотип с выраженными клиническими симптомами и частыми обострениями, фенотип с редкими обострениями, фенотип с ОФВ1 > 50%, эмфизематозный фенотип, эозинофильный фенотип и т.д. [10]. Между тем, даже внутри, например, эмфизематозного фенотипа выделяют клинико-функциональные различия (эндотипы) в зависимости от морфологического типа эмфиземы [11]. Можно предположить, что разные исходы болезни во многом связаны с патогенетическими особенностями воспаления в стенке бронхов, которое в свою очередь зависит от этиологического фактора, вызвавшего заболевание. Иными словами, фенотипирование и эндотипирование пациентов с ХОБЛ в реальной клинической практике помогает найти оптимальные подходы к персонализированной терапии болезни.

Следует отметить, что подавляющее большинство исследований выполнялись на обычной популяции больных ХОБЛ, у которых причиной болезни был фактор табакокурения. Между тем известно, что ХОБЛ от воздействия профессионального этиологического фактора (ПЭ) имеет особенности клинического течения в зависимости от химических и физических свойств аэрополлютанта. На страницах научных журналов продолжают дискуссии относительно возможности выделения фенотипов или эн-

дотипов ХОБЛ ПЭ в зависимости от характеристик этиологического фактора, а именно состава минеральной пыли и токсических газов. Так, по мнению Л.А. Шпагиной и соавт. такое фенотипирование возможно [12]. Однако, по мнению других авторов, особенности как системного, так и местного воспаления в стенке бронхов у больных ХОБЛ от воздействия кремнеземсодержащей пыли мало освещены в научной литературе, что пока не позволяет выделить фенотипы ХОБЛ, вызванной воздействием кремнеземсодержащей пыли [13]. Авторы сходятся в том, что данная тема изучена недостаточно и необходим поиск биомаркеров, позволяющих уточнить патогенетические особенности воспаления внутри фенотипов ХОБЛ ПЭ.

В последние годы большое внимание уделяется биомаркерам, таким как гиалуроновая кислота, эндотелиальная синтаза, эндотелин-1, иммуноглобулин А, отражающим воспалительные процессы в различных структурах бронхо-легочной системы и эндотелии сосудов, лежащие в основе клинических фенотипов.

Известно, что гиалуроновая кислота (ГК) синтезируется фибробластами в ответ на повреждение легочной паренхимы. В зависимости от своей молекулярной массы ГК обладает как про- так и противовоспалительным эффектом. В наших предшествующих исследованиях было показано повышение ее уровня в крови при ХОБЛ ПЭ и сделан вывод о том, что ГК отражает воспаление с участием соединительной ткани, приводящее к развитию фиброзно-склеротических процессов в стенке бронха [14].

Относительно иммуноглобулина А (IgA) у больных с ХОБЛ в научной литературе имеются противоречивые данные. Так, было отмечено, что низкие концентрации IgA в сыворотке крови (менее 70 мг/дл) ассоциированы с высоким риском обострений ХОБЛ [15]. В других исследованиях было продемонстрировано, что у больных ХОБЛ с повышенным уровнем эозинофилов (более 250 кл в мкл) в крови имелись более высокие уровни IgA в БАЛ [16]. Группой исследователей было высказано предположение о различиях функционирования адаптивного иммунитета у больных ХОБЛ в зависимости от численности эозинофилов и особенностей микроорганизмов, колонизирующих дыхательные пути у больных ХОБЛ [17].

В настоящее время взаимосвязи эндотелиальной синтазы (ЭС) и воспаления в дыхательных путях в полной мере остаются неизвестными. В последние годы опубликованы исследования, продемонстрировавшие, что при стабильном течении ХОБЛ активность ЭС снижается, а при обострении возрастает [18]. Было обнаружено, что при ремоделировании мелких бронхов и развитии эмфиземы число сосудов в легких уменьшается (в норме их площадь 90м²), что проявляется в снижении концентрации NO в крови и развитии эндотелиальной дисфункции [19].

Об эндотелине-1 (Э-1) известно, что он играет большую роль как в развитии кардиоваскулярных, так и других заболеваний с вовлечением сосудов (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, синдрома Такотцубо,

хронической сердечной недостаточности, болезней почек, легочной гипертензии, раке, иммунных нарушениях). Э-1, взаимодействуя с рецепторами, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также фибротические процессы [20]. По данным публикаций, уровни Э-1 у больных с ХОБЛ отрицательно коррелируют с функцией легких, физической выносливостью и положительно коррелируют с давлением в легочной артерии [21].

Цель исследования. Изучить взаимосвязь клинического фенотипа ХОБЛ ПЭ с комплексом биомаркеров, отражающих различные компоненты воспаления (IgA, ЭС, Э-1, ГК и эозинофилами).

Материал и методы. В исследование были включены работники литейного производства крупного машиностроительного предприятия (Горьковский автомобильный завод, г. Нижний Новгород) всего 123 человека, длительно контактировавших с промышленной пылью, содержащей преимущественно диоксид кремния, имевшие большой стаж работы во вредных и опасных условиях труда, которые пребывали в постконтактном периоде и находились под динамическим наблюдением в клинике ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора.

Диагноз ХОБЛ ПЭ был поставлен на основании критериев Глобальной стратегии по диагностики и лечению ХОБЛ и Клинических рекомендаций Российского Респираторного общества [2, 22].

Диагноз хронический простой бронхит (ХПБ ПЭ) устанавливался на основании клинико-anamnestических данных и критериев ВОЗ [23].

Профессиональная этиология болезни была доказана в ходе расследования случая профессионального заболевания согласно принципам отечественной профессиональной медицины (изучался профессиональный маршрут больного, санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, рассчитывался стаж работы во вредных и опасных условиях труда, изучалась первичная медицинская документация, анализировались выписки из амбулаторной карты с места жительства и данные периодических медицинских осмотров). Диагноз профессионального заболевания устанавливался в соответствии с нормативно-правовой базой Российской Федерации на момент диагностики заболевания [13].

Из исследования исключались пациенты в фазе обострения ХОБЛ ПЭ, с декомпенсированными заболеваниями, нозологиями, сопровождающимися патологией гепато-билиарной системы (цирроз и фиброз печени), болезнями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями. Терапия ХОБЛ ПЭ соответствовала Клиническими рекомендациями Российского респираторного общества и рекомендациями GOLD [2, 22].

Исследование соответствовало этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000). Работа была выполнена с информированного согласия пациентов на участие в нём и одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора.

В основе фенотипирования больных ХОБЛ ПЭ учитывалась история обострений, выраженность

симптомов по шкале модифицированного индекса одышки (mMRC) и показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). С учетом этого обследуемые были распределены на 4 клинических фенотипа:

1-я группа (фенотип «B1»), (30 человек) характеризовалась ОФВ1>50%, редкими обострениями, mMRC≥2. Включались пациенты группы В и II степенью тяжести ХОБЛ (по GOLD), находящиеся на фиксированной двойной бронходилатации длительно действующими антихолинергиками и длительно действующими бета – 2 агонистами (ДДАХ+ДДБА);

2-я группа (фенотип «B2») (16 человек) характеризовалась ОФВ1<50%, редкими обострениями, mMRC≥2. Включались пациенты группы В с III-IV степенью тяжести (по GOLD), находящиеся на фиксированной двойной бронходилатации длительно действующими антихолинергиками и длительно действующими бета – 2 агонистами (ДДАХ+ДДБА);

3-я группа (фенотип «D») (32 человека) характеризовалась ОФВ1<50%, частыми обострениями, mMRC≥2, состояла из пациентов группы D с III-IV степенью тяжести ХОБЛ по GOLD), находящихся на тройной терапии (два бронхолитика длительно действия и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Эта группа характеризовалась частыми обострениями, пациенты получали фиксированную комбинацию ИГКС + ДДБА, а также ДДАХ.

4-я группа (фенотип «A») (45 человек), состояла из больных ХПБ ПЭ, которые имели ОФВ1/ФЖЕЛ>0,7 и ОФВ1>50%, не получали бронхолитическую терапию и имели историю редких обострений хронического бронхита.

Частоту обострений устанавливали на основании критериев GOLD (частые обострения фиксировались при наличии либо 1 эпизода госпитализации в стационар по поводу обострения, либо при регистрации двух и более среднетяжелых обострений в течение года на основании анамнеза).

Всем пациентам было проведено стандартное общеклиническое обследование в соответствии с порядками оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях. Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра «Spirolab III OXY» (Италия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ, %должн), объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1, %должн) и расчётное соотношение этих параметров (ОФВ1/ФЖЕЛ, %) – модифицированный индекс Тиффно. Тест с бронхолитиком выполнялся с использованием сальбутамола 400 мкг.

Отбор проб крови у пациентов производился утром натощак посредством венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотка крови была получена при помощи стандартной методики, разделена на аликвоты объемом по 0,5 мл и хранилась до исследования при температуре минус 80 °С.

Количество ГК определяли при помощи метода твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора реагентов «HYALURONIK ACID (HA) TEST KIT» фирмы

«Corgenix, Inc» (USA). За нормальные значения ГК принимали $30,6 \pm 14,0$ нг/мл [14]. Определение IgA проводилось методом ИФА с помощью наборов реагентов фирмы «Вектор Бест» (Россия). Концентрацию Э-1 определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов реагентов «Endotelin (1-21)» фирмы «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG» (Австрия). Содержание ЭС определяли методом твёрдофазного ИФА при помощи наборов реагентов NOS3 ELISAKit фирмы Uscscn Life Science Inc.

Абсолютное количество эозинофилов определяли по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчётом лейкоцитарной формулы, в работе использовали медианное значение

числа эозинофилов в крови за 5 лет наблюдения вне периода обострения.

У всех пациентов оценивался индекс массы тела (ИМТ) по Кетле.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatsoftInc, USA). Количественные данные представлены как медиана (Me) и межквартильное расстояние (25%; 75%) – Me [Lq; Uq]. Распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения согласно критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий полученных результатов оценивали по непараметрическому критерию Манна Уитни или Краскела Уоллиса. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R) по шкале Чеддока.

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика обследуемых лиц, метод Краскела Уоллиса, Me[Lq; Uq]

Table 1

Clinical and functional characteristics of the examined persons, the Kruskal Wallis method, Me [Lq; Uq]

| Показатели | Группа 1 (фенотип «В1»), (n=30) | Группа 2, (фенотип «В2»), (n=16) | Группа 3, (фенотип «D»), (n=32) | Группа 4, ХПБ ПЭ (фенотип «А»), (n=45) | P |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Пол (n): | | | | | |
| мужчины | 24 | 10 | 23 | 22 | 0,03* |
| женщины | 6 | 6 | 9 | 23 | |
| Возраст (годы) | 63 [61;68] | 66 [64,5;68,2] | 68 [65,5;77] | 64 [59; 70] | 0,17* |
| Индекс массы тела,(кг/м2) | 29,0 [26,2;33,2] | 29,5 [26,3;36,2] | 27,5 [24,2;32,4] | 29,1 [25,7; 33,2] | 0,26* |
| Стаж работы во вредных условиях (годы) | 23 [22;29] | 23,5 [19;28,5] | 22 [19;25] | 26,0 [18,0;29,5] | 0,47* |
| Документированная длительность заболевания (годы) | 12 [5;18] | 15 [8;15] | 17,5 [14;22] | 7,5 [4,0; 16,2] | 0,002* |
| Факт курения (n) (Статус курения: курящие+бывшие курильщики) | 11 | 7 | 12 | 4 | 0,04* |
| Число обострений в год | <1 | ≤1 | ≥2 | <1 | 0,0001* |
| Шкала mMRC, баллы | ≥2 | ≥2 | ≥2 | <2 | - |
| Шкала CAT | ≥10 | ≥10 | ≥10 | <10 | - |
| ОФВ1, %должн. | 63 [58;71] | 42,5 [36;47,5] | 42 [31;51,5] | 67 [58; 71,7] | 0,00001* 1,0** 1,0*** |
| Эозинофилы (число клеток в мкл) | 178 [149;241] | 201 [138;263] | 246 [172;296] | 158 [117; 217] | 0,006* |
| ИБС, n=46 | 8 | 7 | 12 | 19 | 0,34* 0,17* |
| АГ, n=98 | 24 | 14 | 28 | 32 | |
| Проводимая терапия | ДДАХ+ДДБА | ДДАХ+ДДБА | ДДАХ+ДДБА+иГКС | Нет | - |

Примечание: ХОБЛ ПЭ - хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; ОФВ1, %должн - объем форсированного выдоха за 1 сек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – эссенциальная артериальная гипертензия; р* – достоверность различий между группами 1, 2, 3; р** – достоверность различий между группами 2 и 3; р*** – достоверность различий между группами 1 и 4; ДДАХ – длительно действующими антихолиэргии; ДДБА – длительно действующими бета – 2 агонист; иГКС – ингаляционный кортикостероид.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$).

Результаты и их обсуждение. В Таблице 1 представлена клинико-функциональная характеристика обследованных лиц.

Как следует из представленных данных, группы больных с ХОБЛ ПЭ были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, стажу работы во вредных условиях труда, числу сердечно-сосудистых коморбидов ($p > 0,05$). Ожидаемо, что в группе 3 (фенотип D) обострения ХОБЛ ПЭ регистрировались чаще относительно групп 1 и 2, различия оказались достоверными ($p = 0,0001$). У пациентов группы 1 показатель ОФВ1 в среднем составил 63% должн, что достоверно превышало его значения в группах 2 и 3 ($p = 0,02$).

Группа 4 (фенотип «А»), страдающие ХПБ ПЭ отличалась по половому составу. В ней доля мужчин и женщин была одинаковой, в то время как в первых трех группах преобладали мужчины. Пациенты 4 группы имели достоверно меньший срок длительности заболевания ($p = 0,002$), достоверно меньшее число курящих ($p = 0,04$). Клинические симптомы заболевания у них были слабо выраженными. Достоверные различия по ОФВ1 в группе 4 имелись только с группами 2 и 3 ($p = 0,0001$), т.е. с пациентами GOLD I и II степени. Показательно, что в данной группе констатировалось наименьшее число эозинофилов в крови ($p = 0,006$).

Таким образом, используемое нами подразделение пациентов на группы/фенотипы было логичным и отражало специфику заболевания.

Концентрация биохимических показателей в сыворотке крови обследованных представлена в таблице 2.

Как следует из полученных результатов, у пациентов всех четырех групп концентрация ГК превы-

шала в 4-6 раз ее значение у здоровых. При этом значительно более высокие величины ГК наблюдались при ХОБЛ ПЭ с ОФВ1 $< 50\%$ от должного, т.е. во второй группе, а максимальные – в группе 3, характеризующейся, кроме низкого показателя ОФВ1, частыми обострениями. ($p = 0,0024$). Подобные изменения наблюдались и при анализе содержания IgA. Данный показатель оказался достоверно выше нормы во второй и третьей группах, т.е. при тяжелых степенях бронхиальной обструкции ($p = 0,0059$). При этом наибольший разброс значений Ig A выявлен у пациентов фенотипа «B1». Важно подчеркнуть, что максимальным IgA был в третьей группе с фенотипом с частыми обострениями, достоверно превысив на треть его значение по сравнению со второй группой больных ХОБЛ ПЭ. Аналогичная тенденция обнаружена при оценке содержания ЭС сыворотке крови. Разница в концентрации ЭС между фенотипами с нетяжелыми и тяжелыми степенями бронхиальной обструкции достигала 3-х раз (т.е. между группами 1,4 и группами 2,3). Что касается Э-1, то его параметры были в пределах нормы, хотя наибольшая величина констатирована у больных ХОБЛ ПЭ с величиной ОФВ1 менее 50%, различия носили незначительный характер.

Для более четкого понимания взаимоотношений исследованных параметров и риска обострений был проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями (таблица 3).

Коррелятивные связи между показателями представлены графически на рисунке 1.

Если обобщить полученные результаты, то нами были обнаружены три группы показателей: первая из них была связана только с обострениями (эозинофилы, Э-1), другая имела связь со степенью выраженности бронхиальной обструкции

Таблица 2

Концентрация биохимических показателей в сыворотке крови больных разных групп, метод Краскела Уоллиса, Me [Lq; Uq]

Table 2

The concentration of biochemical parameters in the blood serum of examined patients, the Kruskal Wallis method, Me [Lq; Uq]

| Группа | ГК, (нг/мл) норма до 30 нг/мл | IgA, мг/мл норма 0,7-4,0 мг/мл | ЭС, пг/мл норма не определена | Э-1, фмоль/мл норма 0,1-1,0 |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Группа 1 (фенотип «B1»), n=30 | 127,8 [91,8; 181,8] | 1,1 [0,92; 1,31] | 20 [10; 33] | 0,275 [0,15; 0,615] |
| Группа 2 (фенотип «B2»), n=16 | 180 [159,3; 216,9] | 6,32 [2; 17,61] | 57,9 [25; 125,4] | 0,465 [0,19; 1,345] |
| Группа 3 (фенотип «D»), n=32 | 204,5 [156,5; 289,3] | 9,84 [9,46; 10,5] | 64,5 [37,5; 128,35] | 0,39 [0,21; 0,89] |
| Группа 4, ХПБ ПЭ (фенотип А), n=45 | 124,3 [85,4; 170,6] | 1,67 [1,23; 2,1] | 15,3 [10; 59,12] | 0,285 [0,15; 0,537] |
| P | 0,0024 | 0,0059 | 0,013 | 0,138 |

Примечание: P – уровень статистический значимости различий между группами 1,2,3 и 4.

Корреляционные связи между частотой обострений у больных ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ и исследуемыми показателями (коэффициент корреляции Спирмена, r)

Correlations between the frequency of exacerbations in patients with occupational COPD and occupational chronic bronchitis and the studied parameters (Spearman correlation coefficient, r)

| Параметр | Эозино- филы, кл/мкл | ГК, нг/мл | IgA общ мг/мл | ЭС, пг/мл | Э-1, фмоль/ мл | ОФВ1 | Обост- рения | АГ | ИБС |
|--------------------|----------------------------|--------------|------------------|--------------|----------------------|--------|-----------------|-------|--------|
| Эозинофилы, кл/мкл | - | 0,21* | 0,06 | 0,27* | 0,11 | -0,09 | 0,25* | -0,02 | 0,11 |
| ГК, нг/мл | 0,21* | - | 0,18 | 0,33* | 0,06 | -0,26* | 0,29* | 0,16 | 0,03 |
| IgA, мг/мл | 0,08 | 0,18 | - | 0,71* | 0,36* | -0,45* | 0,20 | 0,31* | 0,23 |
| ЭС, пг/мл | 0,27* | 0,33* | 0,71* | - | 0,27* | -0,21* | 0,17 | 0,27* | 0,22* |
| Э-1, фмоль/мл | 0,11 | 0,06 | 0,36* | 0,27* | - | -0,10 | 0,21* | 0,19 | 0,01 |
| ОФВ1 | -0,09 | -0,26* | -0,45* | -0,21* | -0,10 | - | -0,34* | -0,09 | -0,18* |
| Обострения | 0,25* | 0,29* | 0,20 | 0,17 | 0,21* | -0,34* | - | 0,21* | 0,30* |
| АГ | -0,02 | 0,16 | 0,31* | 0,27* | 0,19 | -0,09 | 0,21* | - | 0,39* |
| ИБС | 0,11 | 0,03 | 0,23 | 0,22* | 0,01 | -0,18* | 0,30* | 0,39* | - |

Примечание: * статистически значимые корреляционные связи, $p < 0,05$.

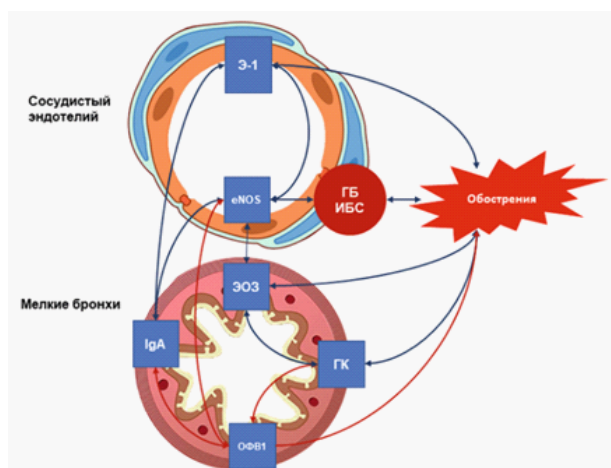


Рис. 1. Корреляционные связи между частотой обострений у больных ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ и исследуемыми показателями (коэффициент корреляции Спирмена, r).

Fig 1. Correlations between the frequency of exacerbations in patients with occupational COPD and occupational chronic bronchitis and the studied parameters (Spearman correlation coefficient, r).

Примечание: красная стрелка – статистически значимая обратная коррелятивная связь; синяя стрелка – статистически значимая прямая коррелятивная связь; Э-1 – эндотелин-1; ЭС – эндотелиальная синтаза; IgA – иммуноглобулин А; ГК – гиалуриновая кислота; ОФВ1, %должн - объем форсированного выдоха за 1 сек; ЭОЗ – эозинофилы; ГБ – эссенциальная артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

(IgA, ЭС), а третий показатель (ГК) имел связь и с обострениями, и с бронхиальной проводимостью (ОФВ1).

Для объяснения полученных результатов необходимо рассмотреть процессы воспаления в бронхиальной стенке в контексте полученных нами данных.

Итак, схематично процесс воспаления можно описать следующим образом: вследствие влияния поллютанта происходит повреждение респираторного эпителия нижних дыхательных путей, развивается воспаление, оксидативный стресс. Далее с течением времени происходит выработка медиаторов воспаления соединительной ткани, в том числе ГК, которая синтезируется фибробластами. В ходе процесса воспаления ГК в зависимости от своей молекулярной массы взаимодействует с внутренним альфа-ингибитором, образуя комплекс, который усиливает миграцию активированных лимфоцитов и эозинофилов в очаг воспаления и способствует их адгезии к эндотелию сосудов [24]. Этот факт соотносится с обнаруженной нами прямой коррелятивной связью между ГК и эозинофилами. Здесь необходимо сделать замечание относительно численности эозинофилов: даже в группе с частыми обострениями их количество хотя и превышало 150 кл в мкл, но не преодолело порог в 300 кл в мкл. Этот феномен можно объяснить особенностями этиологического фактора – кремнеземсодержащая пыль является мощным индуктором фибротических процессов в тканях, поэтому вследствие персистенции воспаления происходит мезенхимально-фибротическая трансформация мелких бронхов, изменяется состав микробиома нижних дыхательных путей. Это приводит к активизации адаптивного иммунитета (на что в нашем случае указывает рост синтеза секреторного IgA) и выработке не только T2, но и неT2 факторов воспаления с активным вовлечением сосудистого русла легких. Рассмотрим дальнейший процесс подробнее. Вовлечение сосудистого эндотелия в воспалительный процесс способствует синтезу вазоконстрикторов (в том числе Э-1), снижению концентрации вазодилаторов (ЭС, простагландин), вовлечению ренин-ангиотензин альдостероновой и калликреин-брадикининовой системы. Это ведет к нарушению гомеостаза

и развитию дисфункции эндотелия. Снижение в крови концентрации оксида азота II (NO), который синтезируется из L-аргинина при помощи ЭС, приводит к развитию вазоконстрикции. В группах пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией (при $ОФВ_1 < 50\%$ от должного) обнаружено статистически значимое увеличение концентрации ЭС в 3 раза в сравнении с больными с нетяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 > 50\%$ от должного). Наряду с этим получена обратная коррелятивная связь между ЭС и $ОФВ_1$. Это может говорить о вероятном повышенном синтезе и потреблении NO у этих пациентов, скорее всего в рамках компенсаторного механизма, так как уровни Э-1 не превышали пороговые значения. В результате эндотелиальной дисфункции, воспаления, истощения ЭС в сосудистой стенке развивается дисбаланс между процессом вазоконстрикции и вазодилатации, формируются кардиоваскулярные коморбидные заболевания, такие как АГ, ИБС. В нашей работе были выявлены коррелятивные связи между концентрацией ЭС в сыворотке крови и кардиоваскулярными коморбидами, а также между обострениями ХОБЛ ПЭ и коморбидами, что крайне важно в учете прогноза у этих больных.

Для проведения фенотипирования больных группы пациентов были распределены в контексте схемы ABCD по GOLD. Данная схема была видоизменена: мы сделали ее трехмерной, добавив ось с $ОФВ_1$ и эозинофилами, для больных группы 4 пренебрегли условием $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ и получили следующую картину (Рисунок 2).

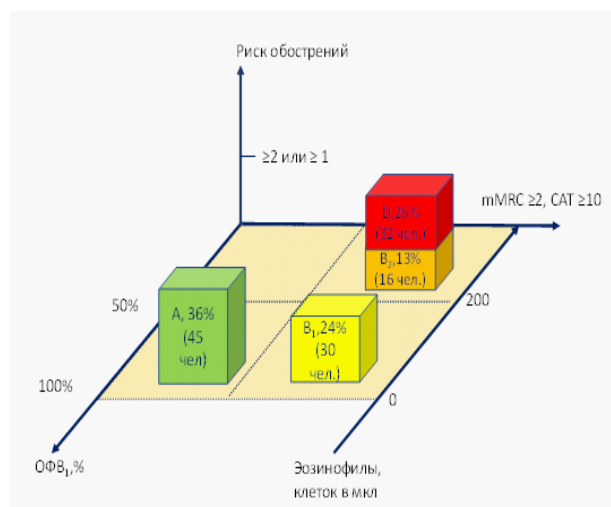


Рис. 2. Распределение больных ХОБЛ ПЭ по фенотипу.

Fig 2. Occupational COPD patients distribution by phenotype.

Пациенты группы 1 ($ОФВ_1 > 50\%$ и редкими обострениями) и группы 2 ($ОФВ_1 < 50\%$ и редкими обострениями) могут быть отнесены к фенотипу «В», но в двух неравнозначных измерениях. Поэтому группа 1 составила фенотип «В1». В этой группе наименее интенсивно протекает хроническое воспаление: среднее число эозинофилов 178 кл

в мкл, нормальный уровень IgA, а уровни ЭС и ГК ниже, чем в других группах. При этом фенотип В1 оказался в два раза более распространенным, чем фенотип В2.

Группа 2 (редкие обострения и $ОФВ_1 < 50\%$) была отнесена к фенотипу «В2». Этот фенотип характеризуется медианным числом эозинофилов 201 кл в мкл, высокими уровнями ГК и ЭС, содержанием IgA в крови выше нормы.

Группа 3 ($ОФВ_1 < 50\%$ и частыми обострениями) образовала фенотип «D». Данный фенотип больных характеризовался высокоинтенсивным процессом хронического воспаления: повышением IgA более 2-х раз в сравнении с нормой, самым высоким уровнем ГК в сыворотке крови, высоким значением эндотелиальной дисфункции и наибольшим медианным числом эозинофилов в крови (246 клеток в мкл).

Пациенты группы 4 (ХПБ ПЭ с $ОФВ_1 > 50\%$ и редкими обострениями) можно отнести к условному фенотипу «А», который характеризуется наименьшими значениями воспалительных биомаркеров и числом эозинофилов 158 клеток в мкл. Интересно отметить, что пациенты этой группы ни по показателю $ОФВ_1$, ни по параметрам эозинофилов и исследованных биомаркеров статистически значимо не отличались от больных фенотипа В1, отличие заключалось только в невыполнении условия $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ и выраженности клинических симптомов ($mMRC < 2$ и $CAT < 10$).

Интересно заметить, что среди обследованных нами лиц не нашлось пациентов, которых можно было бы отнести к группе «С», что говорит о редкости данной группы больных ХОБЛ ПЭ.

Теперь необходимо обсудить влияние терапии ХОБЛ на течение заболевания. Из изложенных данных очевидно, что существенная часть больных, включенных в наше исследование, имела число эозинофилов более 150 кл в мкл, что соответствует общей тенденции у больных ХОБЛ [25]. В последние годы в научной литературе появилось много публикаций, посвященных преимуществу применения ИГКС у больных ХОБЛ с эозинофильным воспалением [26, 27]. Подчеркнем, что в нашей работе во всех группах обследуемых с ХОБЛ ПЭ и даже с ХПБ ПЭ медианное значение эозинофилов крови было более 150 клеток в мкл., но только 24% пациентов относились к фенотипу «D» (имели частые обострения и медианное число эозинофилов менее 300 кл в мкл. 246 кл в мкл). Хотя в ходе нашей работы были показаны патогенетические связи эозинофилов с дисфункцией эндотелия, ремоделированием мелких бронхов и обострениями заболевания, очевидно, что для оценки прогноза обострений повышенное число эозинофилов для назначения ИГКС является недостаточным, так как без учета анамнеза обострений численность эозинофилов не несет прогностической ценности в плане оценки риска будущих обострений ХОБЛ [28].

Действительно, больные группы 2 ($ОФВ_1 < 50\%$ и редкие обострения, фенотип «В2») имели медианное число эозинофилов 201 кл в мкл и получали терапию ДДБА+ДДАХ. В этом контексте перевод

их на «тройную терапию» был бы неоправданным. Пациенты фенотипов В1 и В2 имели выраженные симптомы и различались между собой только параметрами ОФВ1.

Однако, помимо эозинофилов, нами обнаружен еще один биомаркер, который был значительно изменен во всех группах – ГК, концентрация которой в несколько раз превышала значения у здоровых людей. Это может говорить об активизации фиброзно-склеротических процессов в бронхах, что может быть связано с воздействием кремнезем содержащей пыли, поскольку все пациенты, включенные в исследование, имели одинаковый этиологический фактор – диоксид кремния. Данный промышленный поллютант, как известно, является мощным фактором фиброза легких и развитие заболевания во многом зависит от его дисперсности. Если происходит экспозиция к мелкодисперсной пыли размерами частиц 3,0-1,5 мкм и менее, то развивается пневмокониоз, если же воздействие происходит более крупными частицами, то формируется ХПБ ПЭ или ХОБЛ ПЭ. С учетом этих особенностей патогенеза ХОБЛ ПЭ от воздействия диоксида кремния, можно процитировать исследования, которые отмечают, что двойная бронхолитическая терапия не только снижает риск обострений ХОБЛ, но и тормозит ремоделирование дыхательных путей. Одним из механизмов комбинированной бронходилатации является воздействие на фиброзно-склеротические процессы как исход воспаления в дыхательных путях. Непосредственный механизм воздействия молекул двойных бронхолитиков длительного действия на бронхиальные рецепторы реализуется за счет блокады фермента ERK5 (основного катализатора фиброзного ответа), что препятствует контракции коллагенового геля легочными миофибробластами [29]. Этим эффектом можно объяснить течение болезни у больных с фенотипами «В1» и «В2».

Тем не менее, остается неясным, почему в группе 3 (ОФВ1<50% и частые обострения, фенотип «D») на фоне тройной терапии сохраняются частые обострения. Можно отметить, что дизайн нашего исследования не подразумевал подсчет числа обострений до назначения пациентам этой группы иГКС. Гипотетически на фоне тройной терапии число обострений у них снизилось от исходного уровня.

Теперь хотелось бы обратиться к еще одной важной теме, поднятой в нашей работе. Известно, что больные ХОБЛ в основном погибают именно от болезней системы кровообращения [30]. Поэтому обнаруженная нами высокая концентрация ЭС в крови у пациентов с выраженными проявлениями ремоделирования дыхательных путей и/или историей частых обострений (фенотипы «В2» и «D»), и, что более значимо, коррелятивные связи ЭС с эозинофилами, ОФВ1 и кардиоваскулярными коморбидами, а через них и с обострениями ХОБЛ делает этот биомаркер потенциально ценным прогностическим показателем. ЭС поможет оценить выраженность эндотелиальной дисфункции, а так-

же учесть взаимное влияние кардиоваскулярных коморбидов и ХОБЛ ПЭ.

Выводы. Возвращаясь к цели исследования, можно утверждать, что наша работа продемонстрировала различные патогенетические варианты воспаления, лежащие в основе клинических фенотипов больных ХОБЛ ПЭ. Активность воспаления тесно связана с историей обострений болезни и ОФВ1, а ГК и ЭС могут быть полезными биомаркерами в клинической практике для оценки направленности течения болезни. Вместе с тем, определение Э-1 и IgA имеет сугубо научное значение для изучения патогенеза ХОБЛ ПЭ. В заключение отметим, что для более точного изучения фенотипических различий внутри популяции больных ХОБЛ ПЭ необходимы дальнейшие исследования.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Штейнер М.Л., Жестков А.В., Бабанов С.А., и др. Триада Антонисена как маркер обострения хронической обструктивной болезни легких: клинико-эндоскопические сопоставления // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19. – № 2. – С. 51-54. [Steiner ML, Zhestkov AV, Babanov SA, et al. Triada Antonisena kak marker obostreniya hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih: kliniko-endoskopicheskie sopostavleniya [Antonisen's triad as a marker of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: clinical and endoscopic comparisons]. *Prakticheskaya medicina* [Practical Medicine]. 2021; 19 (2): 51-54. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-2-51-54
2. GOLD. Global strategy for prevention, diagnostic and management of COPD: 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf. Accessed April 2022
3. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:963-974. Published 2014 Sep 12. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Rodrigues SO, Cunha CM, Soares GM, et al. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021; 14 (10): 979. DOI: 10.3390/ph14100979
5. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955; 268 (6876): 1185-1187. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)90689-9
6. Овчаренко С.И. К вопросу о фенотипах хронической обструктивной болезни легких // Фарматека. – 2011. – № 4 (217). – С. 44-46. [Ovcharenko SI. K voprosu o fenotipah hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih [The issue of phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease].

- Farmateka [Farmateka]. 2011; 4 (217): 44-46.] (In Russ.)). DOI: 10.18411/spc-18-01-2018-12
7. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*. 2013; 41 (6): 1252-1256. DOI: 10.1183/09031936.00118912
 8. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких новых подход к терапии заболевания // *Терапевтический архив*. – 2011. – Т. 83. – № 3. – С. 66-74. [Avdeev SN. Opredelenie klinicheskikh fenotipov hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih novy hpodhod k terapi izabolevaniya [Determination of clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease new approach to the treatment of the disease]. *Terapevticheski jarhiv* [Therapeutic archive]. 2011; 83(3): 66-74. In Russ.]. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-109-119
 9. Golpe R, Suárez-Valor M, Martín-Robles I, et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1433-1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834
 10. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., и др. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению // *Практическая пульмонология*. – 2016. – № 3. – С. 20-25. [Arkhipov VV, Arkhipova DE, Stukalina EYu, et al. Chastota vstrechaemosti otdel'nyh fenotipov hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih v RossijskojFederacii, ih harakteristiki i podhody k lecheniyu [The frequency of occurrence of individual phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical Pulmonology]. 2016; 3: 20-25. (In Russ.)]. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-3-337-350
 11. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2013. – № 2. – С. 15-26. [Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, et al. Soglasovannye rekomendacii po obosnovaniy u vybora terapii bronhial'noj astmy i hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih s uchetom fenotipa zabolevaniya i roli malyh dyhatel'nyh putej [Agreed recommendations for substantiating the choice of therapy for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of small airways]. *Atmosfera. Pulmonology and Allergology* [Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya]. 2013; 2: 15-26. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-3-120-123
 12. Шпагина Л.А., Котова О.С., Кармановская С.А., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких, сформированная в условиях действия токсического аэрозоля: биомаркеры // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2015. – № 9. – С. 159. [Shpagina LA, Kotova OS, Karmanovskaya SA, et al. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih, sformirovavshayasya v usloviyah dejstviya toksicheskogo aerezolya: biomarkery. [Chronic obstructive pulmonary disease formed under the influence of toxic aerosol: biomarkers]. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2015; 9: 159 (In Russ.)). DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-120-127
 13. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. Москва: «ГЭОТАР-Медиа». 2015; 792 с. [Professional'nye zabolevaniya organov dyhanija. Nacional'noe rukovodstvo [Occupational diseases of respiratory system]. Pod red. NF Izmerova, AG Chuchalina]. Moskva: «GJeOTAR-Media» [Moscow: «GJeOTAR-Media»]. 2015; 792 s. (in Russ.)).
 14. Федотов В.Д., Блинова Т.В. Страхова Л.А. и др. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии // *Пульмонология*. – 2019. – Т.29. – №6. – С. 679-684. [Fedotov VD, Blinova TV, Strakhova LA, et al. Gialuronovaya kislota kak marker remodelirovaniya bronholegochnoj sistemy u pacientov s patologiej legkih professional'noj etiologii [Hyaluronic acid as a marker of bronchopulmonary system remodeling in patients with lung pathology of occupational etiology]. *Pul'monologiya*. [Pulmonology]. 2019; 29(6): 679-684. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684
 15. Putcha N, Paul GG, Azar A, et al. SPIROMICS investigators. Lower serum IgA is associated with COPD exacerbation risk in SPIROMICS. *PLoS One*. 2018; 13 (4): 194-924. DOI: 10.1371/journal.pone.0194924
 16. Southworth T, Kolsum U, Higham A, et al. Analysis of Immunoglobulin A and M gene expression and plasma cells in bronchial tissue from COPD patients with high blood eosinophil counts. *European Respiratory Journal*. 2018; 52 (62): 492-494. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA4924
 17. Southworth T, Higham A, Kolsum U, et al. The relationship between airway immunoglobulin activity and eosinophils in COPD. *J Cell Mol Med*. 2020; 27: 490-500. DOI: 10.1111/jcmm.16206. Epub ahead of print. PMID: 33369092
 18. Csoma B, Bikov A, Nagy L, et al. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. *RespirRes*. 2019; 20 (1): 156. DOI: 10.1186/s12931-019-1133-1138
 19. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018; 8 (1): 204-589. DOI: 10.1177/2045894018758528. PMID: 29468936; PMCID: PMC5826015
 20. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1232-1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105
 21. Yan F, Pidayi M, Xia Y, et al. The prognosis value of C-reactive protein and endothelin-1 in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary artery pressure. *Pak J Pharm Sci*. 2019; 32 (4): 1697-1701
 22. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. [Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih [Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2. Ссылка активна на апрель 2022 [Accessed April 2022]. (In Russ.)).
 23. Федотов В.Д., Милюткина М.Ю. Особенности клинического течения профессионального хронического неструк-

- тивного бронхита. // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59. – № 9. – С. 790-791. [Fedotov VD, Milyutina My. Osobennosti klinicheskogo techeniya professional'nogo hronicheskogo neobstruktivnogo bronhita [Features of the clinical course of professional chronic non-obstructive bronchitis]. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2019; 59 (9): 790-791. (In Russ.)]. DOI 10.31089/1026-9428-2019-59-9-790-791
24. Garantziotis S, Brezina M, Castelnovo P, et al. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016; 310 (9): 785-795. DOI:10.1152/ajplung.00168.2015
 25. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014; 44 (6): 1697-1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414
 26. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018; 378 (18): 1671-1680. DOI: 10.1056/nejmoa1713901
 27. Хамитов Р. Ф., Визель А. А., Жестков А. В., и др. Ингаляционные глюкокортикостероиды и хроническая обструктивная болезнь легких: пересмотр концепции // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13. – № 3. – С. 58-63. [Khamitov RF, Vizel AA, Zhestkov AV, et al. Ingalyacionnye glyukokortikosteroidy i hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih: peresmotr koncepcii [Inhaled glucocorticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: a reconsideration of the concept]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine (In Russ.)]. 2020; 13 (3): 58-63. DOI 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63
 28. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res*. 2020; 21: 240-260. DOI:10.1186/s12931-020-01482-1
 29. Yukiko N, Shinsaku T, Miniwan T, et al. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes. *Respiratory Research*. 2017;18: 1-46. DOI 10.1186/s12931-017-0529-6
 30. Федотов В.Д., Фролов А.А., Коузова Г.Н., и др. Распространенность хронической бронхолегочной патологии у пациентов с острым коронарным синдромом. Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 34-34. [Fedotov VD, Frolov AA, Kouzova GN. Rasprostranennost' hronicheskoy bronholegochnoy patologii u pacientov s ostrym koronarnym sindromom. [Prevalence of chronic bronchopulmonary pathology in patients with acute coronary syndrome]. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya*. [Modern problems of science and education]. 2021; 4: 34-34. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.30983