

Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии

В.Д.Федотов^{1,2} ✉, А.С.Хлыстов², Т.В.Блинова¹, Л.А.Страхова¹, Н.А.Лавренюк¹, И.С.Добротина²

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Резюме

Частота обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одним из главных факторов, определяющих исход данного заболевания. В связи с этим особую актуальность приобретает такая научно-практическая задача, как поиск биомаркеров, отражающих риск развития обострений. **Целью** исследования явилось изучение зависимости между концентрацией гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови и частотой обострений ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), обусловленной воздействием кремнеземсодержащей пыли, а также обоснование применения ГК как предиктора обострений ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 78$) с ХОБЛ ПЭ. Функция внешнего дыхания оценивалась по следующим параметрам: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %_{дож.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %_{дож.}) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %) – модифицированный индекс Тиффно. У всех обследуемых при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялась концентрация ГК (нг / мл). Абсолютное количество эозинофилов в крови (клеток / мкл) определялось по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы. **Результаты.** Концентрация ГК в сыворотке крови у больных ХОБЛ ПЭ с частыми обострениями была статистически значимо выше (на 25 %) такового показателя у пациентов с редкими обострениями ($p = 0,004$). Наиболее значимая корреляционная связь средней силы выявлена между уровнем ГК и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,32$; $p < 0,05$), а также между ОФВ₁ и частотой обострений ХОБЛ (обратная связь – при $r = -0,32$; $p < 0,05$). Обнаружена слабая корреляция между относительным количеством эозинофилов в крови и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,2$; $p < 0,05$). Также установлена слабая корреляционная связь между уровнем ГК и ОФВ₁ (обратная связь – при $r = -0,23$; $p < 0,05$), а также между уровнем ГК и относительным количеством эозинофилов (прямая связь – при $r = 0,18$; $p < 0,05$). **Заключение.** Определение количества ГК в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ ПЭ может использоваться в клинической практике в качестве биохимического маркера оценки риска обострений и прогрессирования бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, гиалуроновая кислота, частота обострений, бронхолегочная система.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Этическая экспертиза исследования. Проведенное исследование полностью соответствовало общепринятым международным этическим стандартам Хельсинкской декларации. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Федотов В.Д. и соавт., 2022

Для цитирования: Федотов В.Д., Хлыстов А.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 862–868. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868

Hyaluronic acid as a predictor of exacerbation of occupational chronic obstructive pulmonary disease

Vasilii D. Fedotov^{1,2} ✉, Alexei C. Khlystov², Tat'yana V. Blinova¹, Larisa A. Strakhova¹, Natal'ya A. Lavrenyuk¹, Irina S. Dobrotina²

¹ Federal Budgetary Scientific Institution "Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603105, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

The frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main factors determining the outcome. The search for biomarkers which reflect the risk of exacerbations is one of the urgent scientific and practical objectives. **Aim.** The study aimed to analyze the relationship between the serum concentration of hyaluronic acid (HA) and the frequency of exacerbations of occupational COPD caused by exposure to silica dust and to substantiate the use of HA as a predictor of exacerbations of COPD. **Methods.** 78 individuals with a diagnosis of occupational COPD were examined. Respiratory function was assessed based on forced vital capacity of the lungs (FVC, %), the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁, %) and the calculated ratio of these parameters (FEV₁/FVC, %), i.e., modified Tiffno index. The serum concentration of hyaluron-

ic acid (ng/ml) was determined in all individuals using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The absolute blood level of eosinophils (cell/ μ l) was determined by a unified method of morphological study of hemocytes with white blood cell differential count. **Results.** Serum HA concentration in patients with occupational COPD with frequent exacerbations was 25% higher than in the patients with rare exacerbations (the difference was statistically significant; $p = 0,004$). The analysis of the obtained data showed that the most significant moderate correlation was found between the level of HA and the frequency of COPD exacerbations (direct relationship, $r = 0.32$; $p < 0.05$), and FEV₁ and the frequency of COPD exacerbations (feedback, $r = -0.32$; $p < 0.05$). A weak relationship was found between the relative number of eosinophils and the frequency of COPD exacerbations (direct relationship, $r = 0.2$; $p < 0.05$). Weak correlations were also found between the level of HA and FEV₁ (feedback, $r = -0.23$; $p < 0.05$), between the level of HA and the relative number of eosinophils (direct relationship, $r = 0.18$; $p < 0.05$). **Conclusion.** Quantitative analysis of serum HA in patients with occupational COPD can be used in clinical practice as a biochemical marker for assessing the risk of exacerbations and progression of bronchopulmonary pathology.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, hyaluronic acid, the frequency of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, bronchopulmonary system.

Conflict of interests. The authors declare absence of any conflicts of interests.

Ethical expertise. The conducted research fully complied with the Helsinki Declaration. All patients signed voluntary informed consent to participate in the study.

Funding. The study had no sponsor support.

©Fedotov V.D. et al., 2022

For citation: Fedotov V.D., Khlystov A.C., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a predictor of exacerbation of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 862–868 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868

Проблема обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, в частности, ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), вызванной воздействием промышленной пыли с оксидом кремния IV, является одной из самых острых в современной пульмонологии [1]. Обострения ХОБЛ — одна из главных причин летальных исходов, их частота является значимым предиктором смертности от данной патологии [2]. По данным литературы, только 26 % пациентов восстанавливаются в течение 6 мес. после перенесенного обострения [3]. Кроме того, согласно различным исследованиям, обострения играют основную роль в прогрессировании дыхательной недостаточности [2]. В связи с этим определение их риска представляется критически важным. Для этих целей используются различные биомаркеры — количество лейкоцитов в крови, уровень С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Повышение содержания этих биомаркеров ассоциировано с высоким риском обострений болезни независимо от степени ее тяжести [4]. Так, по данным исследования ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*) доказано, что повышение концентрации воспалительных маркеров в сыворотке крови (фибриногена, СРБ, интерлейкинов (IL)-6 и -8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α)), лейкоцитов крови может предсказать развитие обострения и высокую вероятность летального исхода при ХОБЛ в сравнении с таковыми показателями у пациентов без признаков воспаления [5].

В исследовании *B.R. Celli* продемонстрировано, что такие биомаркеры, как число лейкоцитов, уровни фибриногена, хемокинового лиганда CC18, поверхностного белка D, СРБ, секреторного белка клеток Клара-16, IL-6 и -8, TNF- α , наряду с возрастом, индексом массы тела (ИМТ) и числом прежних госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в совокупности являются предикторами смерти [6]. Факторы воспаления, выделяемые соединительной тканью, также имеют важное значение [7]. Соединительнотканьные маркеры могут не только указывать на сам факт активизации процессов ремоделирования в дыхательных путях, но и быть важным прогностическим фактором

обострений и смерти. Например, коллаген IV типа признан предиктором летального исхода ХОБЛ [8]. До недавнего времени при данной патологии большое внимание уделялось эозинофилам, но последние публикации указывают на тот факт, что само по себе количество эозинофилов в крови без истории предыдущих обострений не является клинически важным предиктором риска будущего обострения [9].

До сих пор исследователям механизмов воспаления при ХОБЛ не удалось выявить универсального и эффективного маркера предиктора обострений, прогрессирования заболевания и летальности. Заслуживает внимания изучение гиалуроновой кислоты (ГК), которая синтезируется фибробластами и играет важную регуляторную роль не только в функционировании соединительной ткани, но и в воспалительных процессах. Интересен факт неоднозначной роли ГК в воспалении, поскольку анти- или провоспалительный эффект тесно связан с молекулярной массой ГК. Так, при массе молекулы ГК $> 10^6$ Да обнаруживается ингибирующий эффект на воспаление, между тем короткие молекулы ГК (массой 150–250 тыс. Да), синтезируемые в ответ на повреждение ткани, наоборот, обладают провоспалительным действием. При обследовании больных ХОБЛ высокая концентрация ГК выявлена не только в бронхоальвеолярном лаваже, но и в сыворотке крови [10]. Сообщается, что ГК способна депонироваться как в бронхиальной стенке, так и в альвеолах [11]. Сравнительно недавно появились убедительные данные о том, что ГК может использоваться как маркер патологической перестройки бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессионального генеза [12].

Для клинической практики прогноз развития обострений ХОБЛ имеет решающее значение, поскольку от него зависит объем проводимой терапии, в т. ч. назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Таким образом, поиск биомаркеров риска будущих обострений ХОБЛ является актуальной проблемой.

Целью данного исследования явилось изучение зависимости между концентрацией ГК в сыворотке

крови и частотой обострений ХОБЛ ПЭ, обусловленной воздействием кремнеземсодержащей пыли, и обоснование определения ГК как предиктора обострений ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали работники ($n = 78$) легкой промышленности Горьковского автомобильного завода (Нижний Новгород), находившиеся в постконтактном периоде и наблюдавшиеся в терапевтической клинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора.

Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании критериев Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD*, 2021) и Клинических рекомендаций Российского респираторного общества [13]. ПЭ заболевания доказана в ходе подробного расследования, проведенного по алгоритму, принятому в отечественной профессиональной медицине (данные первичной медицинской документации, информация о проведенных периодических медицинских осмотрах, санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, экспозиция факторам вредности, стаж работы во вредных и опасных условиях труда) [14]. Диагноз ХОБЛ ПЭ установлен врачебной комиссией в соответствии с действующей нормативной базой (Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.00 № 967 (ред. от 24.12.14) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.12 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»).

Главным критерием исключения из исследования являлось обострение ХОБЛ ПЭ. Из исследования также были исключены пациенты с хроническими соматическими заболеваниями в фазе декомпенсации, а также со значимой патологией гепатобилиарной системы (цирроз и фиброз печени), болезнями соединительной ткани и подкожной клетчатки и злокачественными новообразованиями. При этом подробный анализ коморбидности не проводился.

Медикаментозная терапия ХОБЛ ПЭ соответствовала Клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [13] и рекомендациям GOLD (2021) [15]. Длительность базисной терапии составляла не менее 5 лет.

Проведенное исследование полностью соответствовало общепринятым международным этическим стандартам, в частности Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), а также российским нормативным актам (Приказ Минздрава РФ от 19.06.03 № 266). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), выраженности симптомов по шкале выраженности одышки (*modi-*

fied Medical Research Council – mMRC) и оценочного теста ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*), частоты обострений и получаемой терапии обследуемые были распределены на 3 группы:

- 1-ю группу составили пациенты ($n = 30$) группы В (≥ 2 баллов по mMRC) с ХОБЛ II степени тяжести (GOLD), получавшие фиксированную двойную бронходилатацию длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) и длительно действующими β_2 -агонистами адreno-рецепторов (ДДБААР);
- 2-ю группу ($n = 16$) – пациенты группы В (≥ 2 баллов по mMRC) с ХОБЛ III–IV степени тяжести (GOLD), получающие фиксированную двойную бронходилатацию ДДАХП и ДДБААР;
- 3-ю группу ($n = 32$) – пациенты группы D с ХОБЛ III–IV степени тяжести (GOLD), получавшие тройную терапию (2 ДДБААР и иГКС). У таких больных часто возникали обострения, они получали фиксированную комбинацию иГКС и ДДБААР, а также ДДАХП.

Частоту обострений ХОБЛ ПЭ определяли в соответствии с критериями GOLD (частые обострения фиксировались при наличии либо 1 эпизода госпитализации в стационар по поводу обострения, либо при регистрации ≥ 2 среднетяжелых обострений в течение года на основании анамнеза).

У пациентов 1-й и 2-й групп степень бронхиальной обструкции различалась, но вместе с тем имелись клинически выраженные симптомы (≥ 2 балла по mMRC и ≥ 10 баллов по CAT). Также эти группы характеризовались редкой частотой обострений (1 нетяжелое обострение в год, не приводившее к госпитализации), в связи с этим для терапии выбиралась комбинация ДДБААР и ДДАХП. В 3-й группе наравне с выраженными симптомами (≥ 2 баллов по mMRC, ≥ 10 баллов по CAT) у больных фиксировались частые обострения по критериям GOLD. В связи с этим применялась тройная терапия: фиксированная комбинация иГКС и ДДБААР с добавлением ДДАХП.

В клинике все пациенты прошли стандартное клиническое обследование (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13.11.12 № 911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях» и от 15.11.12 № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Пульмонология”»). Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра *Spirolab III ОХУ* (Италия) с оценкой следующих параметров: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$ и расчетного соотношения этих параметров ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$) – модифицированного индекса Тиффно. Тест с бронхолитическим препаратом выполнялся с использованием салбутамола 400 мкг.

Концентрация ГК (нг / мл) исследовалась в сыворотке крови количественным методом при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для коммерческого использования *Hyaluronik Acid (HA) Test Kit (Corgenix*

Inc., США). Забор крови производился утром натощак посредством венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотка получена при помощи стандартной методики, разделена на аликвоты объемом по 0,5 мл и хранилась до исследования при температуре -80°C .

Абсолютное количество эозинофилов в крови (клеток / мкл) определяли по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы [16]. У всех пациентов оценивался ИМТ [17].

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.1* (*Statsoft Inc.*, США). Количественные данные представлены как медиана (*Me*) и межквартильный интервал [25; 75 %]: *Me* [Lq; Uq]. Распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения согласно критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий полученных данных оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (*R*) по шкале Чеддока. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$).

В табл. 1 представлены клинико-функциональные характеристики обследованных.

Как видно из табл. 1, группы обследуемых были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности работы

во вредных условиях и другим показателям ($p > 0,05$). У пациентов 1-й группы ОФВ_1 составил $> 50\%$ _{долж.}, что достоверно превышало соответствующие показатели во 2-й и в 3-й группах ($p = 0,02$). У больных 3-й группы обострения ХОБЛ ПЭ регистрировались достоверно чаще, чем в 1-й и 2-й группах ($p = 0,0001$).

Результаты

Результаты исследования концентрации ГК в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

По результатам анализа полученных данных показано, что у обследуемых 3-й группы (пациенты с частыми обострениями ХОБЛ) уровень ГК в сыворотке крови достоверно превышал таковой у больных 1-й и 2-й групп совокупно ($p = 0,004$). У пациентов 3-й группы концентрация ГК в сыворотке крови была максимальной и на 25 % превышала таковую у пациентов 1-й и 2-й групп, достигая в некоторых случаях 350,0 нг / мл. Достоверных различий в содержании ГК между 1-й и 2-й группами не выявлено.

В табл. 3 представлены корреляционные связи между уровнем ГК в сыворотке крови, ОФВ_1 , частотой обострений ХОБЛ и абсолютным количеством эозинофилов в крови.

При проведении корреляционного анализа выявлена наиболее значимая корреляционная связь средней силы между уровнем ГК и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,32$, $p < 0,05$), а также

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика обследуемых лиц; Me [Lq; Uq]
Table 1
Clinical and functional characteristics of the patients; Me [Lq; Uq]

Показатель	1-я группа (n = 30)	2-я группа 2 (n = 16)	3-я группа (n = 32)	p
Пол, n:				
• мужчины	24	10	23	0,44*
• женщины	6	6	9	
Возраст, годы	63 [61; 68]	66 [64,5; 68,2]	68 [65,5; 77]	0,3*
ИМТ, кг / м ²	29,0 [26,2; 33,2]	29,5 [26,3; 36,2]	27,5 [24,2; 32,4]	0,25*
Стаж работы во вредных условиях, годы	23 [22; 29]	23,5 [19; 28,5]	22 [19; 25]	0,85*
Длительность заболевания, годы	12 [5; 18]	15 [8; 15]	17,5 [14; 22]	0,07*
Факт курения, n (статус курения: курящие + бывшие курильщики)	11	7	12	0,9*
Частота обострений ХОБЛ ПЭ	Редко	Редко	Часто	0,0001*
ОФВ_1 , % _{долж.}	63 [58; 71]	42,5 [36; 47,5]	42 [31; 51,5]	0,02* 1,0**
mMRC, баллы	≥ 2	≥ 2	≥ 2	–
CAT, баллы	≥ 10	≥ 10	≥ 10	–
Среднее значение числа эозинофилов в периферической крови за 5 лет наблюдения, клеток / мкл***	178 [149; 241]	201 [138; 263]	246 [172; 296]	0,16*

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; ОФВ_1 , %_{долж.} – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – шкале выраженности одышки; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест хронической обструктивной болезни легких; p^* – достоверность различий между 1-й, 2-й и 3-й группами; p^{**} – достоверность различий между 2-й и 3-й группами; *** – эозинофилы определялись в крови при динамическом наблюдении вне периодов обострения.

Note: p^* , statistical significance of the differences between group 1, group 2 and group 3; p^{**} , statistical significance of the differences between group 2 and group 3; ***, eosinophils were detected in the blood during follow-up outside the periods of exacerbation.

Таблица 2
 Концентрация гиалуриновой кислоты в сыворотке крови у обследованных лиц; Me [Lq; Uq]
 Table 2
 The serum concentration of hyaluronic acid of the patients; Me [Lq; Uq]

Показатель	1-я и 2-я группы (n = 46)	3-я группа (n = 32)
Частота обострений ХОБЛ ПЭ	Редко	Часто
ГК, нг / мл	158,4 [97,3; 182,6]	208,5 [160,5; 315,9]
p^*	0,004	

Примечание: ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; ГК – гиалуриновая кислота; p^* – достоверность различий между 1-й, 2-й и 3-й группами.

Note: p^* , statistical significance of the differences between groups 1 + 2 and group 3.

Таблица 3
 Корреляционные связи между частотой обострений хронической обструктивной болезни легких исследуемыми показателями; коэффициент корреляции Спирмена, r
 Table 3
 Correlations between the frequency of COPD exacerbations and the studied indicators; Spearman correlation coefficient, r

Показатель / коэффициент корреляции (r)	Эозинофилы в крови, клеток / мкл	ГК, нг / мл	ОФВ ₁ , % _{долж.}	Частота обострений
ГК, нг / мл	0,18*		-0,23*	0,32*
ОФВ ₁ , % _{долж.}	-0,09	-0,23*		-0,32*
Частота обострений, %	0,20*	0,32*	-0,32*	
Эозинофилы в крови, клеток / мкл		0,18*	-0,09	0,20*

Примечание: ГК – гиалуриновая кислота, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0,05$.

между ОФВ₁ и частотой обострений ХОБЛ (обратная связь – при $r = -0,32$, $p < 0,05$). Обнаружена слабая связь между абсолютным количеством эозинофилов и частотой обострений ХОБЛ (прямая связь – при $r = 0,2$, $p < 0,05$). Выявлена также слабая корреляция между уровнем ГК и ОФВ₁ (обратная связь – при $r = -0,23$, $p < 0,05$), уровнем ГК и абсолютным количеством эозинофилов (прямая связь – при $r = 0,18$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные данные позволяют утверждать, что наличие повышенной концентрации ГК в сыворотке крови может свидетельствовать о более частых обострениях ХОБЛ, воспалительных процессах в легких и ухудшении состояния бронхиальной проходимости. Последнее положение о связи ГК с состоянием легочной вентиляции при бронхолегочной патологии подтверждено в предыдущих исследованиях [12].

В процессе воспаления ГК соединяется с внутренним α -ингибитором, образуя комплекс, который усиливает миграцию активированных лимфоцитов и эозинофилов в очаг воспаления и способствует их адгезии к эндотелию сосудов [18]. Эти данные подтверждает выявленная прямая корреляция между концентрацией ГК и абсолютным количеством эозинофилов как показателем воспалительного процесса. Этот факт представляется очень существенным, поскольку роль эозинофилов как предиктора обострений ХОБЛ чрезвычайно важна и одновременно противоречива. С одной стороны, у > 70 % больных ХОБЛ регистрируется > 150 клеток / мкл

эозинофилов. Вместе с тем само по себе повышение числа эозинофилов без учета анамнеза обострений не имеет прогностической ценности в оценке риска будущих обострений ХОБЛ [9]. Это подтверждается результатами данной работы: хотя число эозинофилов в крови прямо коррелировало с частотой обострений, группы больных ХОБЛ статистически значимо не различались по данному лабораторному показателю. Надо отметить, что у пациентов 3-й группы, с частыми обострениями и снижением ОФВ₁ до < 50 %_{долж.}, выявлена тенденция к увеличению числа эозинофилов на 19 % ($p = 0,16$). Важно, что в обеих группах обследуемых с редкими обострениями ХОБЛ число эозинофилов крови составляло > 150 клеток / мкл. При этом все больные получали длительную двойную бронходилатационную терапию. В научной литературе появились данные о том, что при применении иГКС снижается частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ при любом исходном уровне эозинофилов крови (как < 150, так и ≥ 150 клеток / мкл) [19]. Однако полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют, что содержание эозинофилов даже > 150 клеток / мкл не может являться императивным основанием для применения иГКС.

Поскольку на практике во многих случаях ретроспективно не удается собрать адекватный анамнез по истинному числу обострений, ГК можно рассматривать как возможный маркер фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями. Наряду с этим выявленная коррелятивная связь ГК с эозинофилами и обострениями ХОБЛ характеризует этот показатель как ценный параметр для прогноза будущих обострений.

Заключение

Обнаружено значительное увеличение содержания ГК в сыворотке крови пациентов, длительное время контактировавших с кремнеземсодержащей пылью. Установлены корреляционные связи между уровнем ГК, частотой обострений ХОБЛ ПЭ, показателями спирометрии и относительным количеством эозинофилов в крови. Все это позволяет рекомендовать использование ГК в клинической практике как биохимического маркера не только прогрессирования бронхолегочной патологии, но и ценного дополнительного критерия в оценке риска обострений у больных ХОБЛ ПЭ.

Литература

1. Федотов В.Д., Шония М.Л., Белоусько Н.И. Клинико-прогностические аспекты взаимоотношений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии и хронического необструктивного бронхита. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60 (1): 53–58. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-53-58.
2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Hillas G., Perlikos F., Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 1579–1586. DOI: 10.2147/COPD.S106160.
4. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (1): 6–14. DOI: 10.1164/rccm.200510-1659PP.
5. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
6. Ritchie A.I., Wedzicha J.A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin. Chest Med.* 2020; 41 (3): 421–438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
7. Chilosi M., Poletti V., Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 3. DOI: 10.1186/1465-9921-13-3.
8. Rønnow S.R., Bülow S.J.M., Langholm L.L. et al. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 63. DOI: 10.1186/s12931-019-1026-x.
9. Singh D., Wedzicha J.A., Siddiqui S., de la Hoz A. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 240. DOI: 10.1186/s12931-020-01482-1.
10. Ormiston M.L., Slaughter G.R., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): 148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
11. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
12. Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А. и др. Гиалуриновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 679–684. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-03-15-54.

14. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/gold-report-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf [Accessed: June 10, 2021].
16. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие. М.: Лабора; 2009. Т. 1.
17. Органов Р.Г., ред. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-е изд. М.: Солиция-Полигра; 2010.
18. 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): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
19. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. 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.

Поступила: 06.08.21

Принята к печати: 04.10.22

References

1. Fedotov V.D., Shoniya M.L., Belous'ko N.I. [Clinical and prognostic aspects of the relationship of chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology and chronic non-obstructive bronchitis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60 (1): 53–58. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-53-58 (in Russian).
2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Hillas G., Perlikos F., Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 1579–1586. DOI: 10.2147/COPD.S106160.
4. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (1): 6–14. DOI: 10.1164/rccm.200510-1659PP.
5. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
6. Ritchie A.I., Wedzicha J.A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin. Chest Med.* 2020; 41 (3): 421–438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
7. Chilosi M., Poletti V., Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 3. DOI: 10.1186/1465-9921-13-3.
8. Rønnow S.R., Bülow S.J.M., Langholm L.L. et al. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 63. DOI: 10.1186/s12931-019-1026-x.
9. Singh D., Wedzicha J.A., Siddiqui S., de la Hoz A. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 240. DOI: 10.1186/s12931-020-01482-1.
10. Ormiston M.L., Slaughter G.R., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): 148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
11. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
12. Fedotov V.D., Blinova T.V. Strakhova L.A. et al. [Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 679–684. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684 (in Russian).
13. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. [Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic

- obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2018; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
14. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. [Occupational respiratory diseases: guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
 15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/gold-report-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf [Accessed: June 10, 2021].
 16. Men'shikov V.V., ed. [Clinical laboratory techniques: a reference guide]. Moscow: Labora. 2009. Vol. 1 (in Russian).
 17. Organov R.G., ed. [National guidelines for the diagnosis and significance of metabolic syndrome]. 3rd edn. Moscow: Solitsea-Poligra; 2010 (in Russian).
 18. 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): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
 19. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. 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.

Received: August 06, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Федотов Василий Дмитриевич – к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ассистент кафедры госпитальной терапии имени 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; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Vasily D. Fedotov, Candidate of Medicine, Senior Research Scientist, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, assistant professor of V.G.Vogralik Hospital Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; chief non-staff pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Nizhegorodskaya oblast; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Хлыстов Алексей Сергеевич – студент VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: khlistovas.1997@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0136-7133>)

Alexei S. Khlystov, VI year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: khlistovas.1997@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0136-7133>)

Блинова Татьяна Владимировна – д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: btvdn@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

Tat'yana V. Blinova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Re-

search Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: btvdn@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

Страхова Лариса Анатольевна – научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

Larisa A. Strakhova, Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

Лавренко Наталья Александровна – к. м. н., 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; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2439-5196>)

Natal'ya A. Lavrenyuk, Candidate of Medicine, Head of the Occupational Pathology Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2439-5196>)

Добротина Ирина Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии имени В.Г.Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: dobrotina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-6702>)

Irina S. Dobrotina, Candidate of Medicine, Associate Professor, V.G.Vogralik Hospital Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: dobrotina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-6702>)

Участие авторов

Федотов В.Д. – написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Хлыстов А.С. – сбор данных (10 %)

Блинова Т.В. – написание текста, обсуждение рукописи (25 %)

Страхова Л.А. – сбор данных, применение статистических методов анализа, подготовка рукописи (25 %)

Добротина И.С. – редактирование, обсуждение (10 %)

Authors Contribution

Fedotov V.D. – manuscript text writing, discussion, manuscript editing (30%)

Khlystov A.S. – data collecting (10%)

Blinova T.V. – text writing, discussion of the manuscript (25%)

Strakhova L.A. – data / evidence collection, statistical analysis, preparation of the manuscript (25%)

Dobrotina I.S. – text editing, discussion (10%)