

Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких

Л.А. Шпагина[✉], lashpagina@gmail.com, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Д.А. Герасименко, Г.В. Кузнецова, С.А. Кармановская, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына, Е.В. Аникина, Н.В. Камнева, К.В. Лихенко-Логвиненко

Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21

Резюме

Введение. Особенности воспаления при вирус-ассоциированных обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) все еще недостаточно изучены.

Цель исследования – определить молекулярные особенности воспаления при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ в сравнении с бактериальными во взаимосвязи с фенотипом обострения и дальнейшим прогрессированием заболевания.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное (52 нед.) когортное исследование включены пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ: вирус-ассоциированными (n = 60), бактериальными (n = 60), вирусно-бактериальными (n = 60). Группа контроля – условно здоровые лица (n = 30). ХОБЛ диагностирована ранее в стабильную фазу (спирографический критерий). Вирусные обострения устанавливали при выявлении в мокроте или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом ПЦР РНК вирусов, бактериальную – на основании нейтрофилии ЖБАЛ/мокроты, результатов прокальцитонинового теста или культурального исследования. Плазменные концентрации цитокинов, маркеров фиброобразования, ферментов исследованы методом твердофазного ИФА, уровень фибриногена – методом Клаусса. Проводили комплексное исследование функции легких, доплер-эхокардиографию, оценивали повторные обострения. Сравнение групп проводили методами Краскела – Уоллиса и χ^2 Пирсона, взаимосвязи определяли методами пропорциональных рисков Кокса и линейной регрессии.

Результаты. Вирус-ассоциированные обострения ХОБЛ отличались максимальными плазменными концентрациями эозинофильного катионного белка (62,3 (52,4; 71,0) нг/мл), интерлейкина-5 (IL-5) (11,3 (8,4; 15,9) пг/мл), фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) (10,4 (6,2; 14,9) пг/мл), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) (922,4 (875,7; 953,8) пг/мл), гиалуроновой кислоты (185,4 (172,8; 196,3) нг/мл), N-терминального пептида проколлагена III типа (PIIINP) (249,2 (225,1; 263,7) нг/мл), матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1) (235,2 (208,6; 254,9) пг/мл). Концентрация IL-5 во время обострения была предиктором ОФВ1, коэффициента бронходилатации, последующих обострений в отдаленном периоде, фибриноген – ОФВ1, PIIINP и FGF-2 – DLco, PaO₂, среднего давления в легочной артерии (СДЛА), повторных обострений, MMP-1 – СДЛА.

Выводы. При вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ паттерн воспаления отличается от воспаления при обострениях, вызванных бактериальной инфекцией, и взаимосвязан с фенотипом обострения и дальнейшим прогрессированием ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких, респираторные вирусы, воспаление, фиброз

Благодарности. Статья написана в рамках государственного задания 056-00034-21-00.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Лихенко-Логвиненко К.В. Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет.* 2022;16(18):30–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-30-39>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and molecular features of virus-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Lyubov A. Shpagina[✉], lashpagina@gmail.com, Olga S. Kotova, Ilya S. Shpagin, Dmitriy A. Gerasimenko, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Evgeniy M. Loktin, Anastasiya A. Rukavitsyna, Ekaterina V. Anikina, Natalya V. Kamneva, Kristina V. Likhenko-Logvinenko

Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia

Abstract

Introduction. Inflammation in viral-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not studied enough.

The aim was to establish molecular pattern of inflammation in viral-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in comparison with bacterial AECOPD and to reveal associations with AECOPD phenotype and subsequent COPD progression.

Materials and methods. Subjects hospitalized with acute exacerbations of COPD (AECOPD) of which 60 were viral, 60 were bacterial and 60 were viral-bacterial were recruited to single center prospective (52 weeks) cohort study. Control group – 30 healthy people. COPD were diagnosed previously during stable phase of the disease according to spirometric criteria. Viral AECOPD were confirmed by detection of RNA of influenza A and B, respiratory syncytial virus, rhinovirus or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in sputum or bronchoalveolar lavage fluid (BALF) using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Bacterial AECOPD were confirmed by sputum/BALF neutrophilia or elevated blood procalcitonin levels or by detecting bacteria by standard culture method. Plasma concentrations of cytokines, fibrotic markers, enzymes were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, plasma fibrinogen – by Clauss method. Complex lung function investigation, Doppler-echocardiography, subsequent AECOPD assessment were done. Kruskal-Wallis and chi-square test were used to compare groups, Cox regression and linear regression – to explore relationships.

Results. Viral AECOPD were characterized by highest plasma concentrations of Eosinophilic cationic protein (62,3 (52,4; 71,0) ng/ml), interleukin-5 (IL-5) (11,3 (8,4; 15,9) pg/ml), fibroblast growth factor-2 (FGF-2) (10,4 (6,2; 14,9) pg/ml), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) (922,4 (875,7; 953,8) pg/ml), hyaluronic acid (185,4 (172,8; 196,3) ng/ml), amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) (249,2 (225,1; 263,7) ng/ml), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) (235,2 (208,6; 254,9) pg/ml). Levels of IL-5 during AE COPD was the predictor of FEV₁, bronchodilation coefficient, subsequent exacerbations at remote period, fibrinogen was associated with FEV₁, PIIINP and FGF-2 with DLco, PaO₂, mean pulmonary artery pressure (mPAP), exacerbations, MMP-1 – with mPAP.

Conclusions. In virus-induced AECOPD inflammation pattern differed from those in bacterial one and associated with AECOPD phenotype and COPD phenotype at the stable phase.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, respiratory viruses, inflammation, fibrosis

Acknowledgments. The article was written within the framework of the state assignment 056-00034-21-00.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Loktin E.M., Rukavitsyna A.A., Anikina E.V., Kamneva N.V., Likhenko-Logvinenko K.V. Clinical and molecular features of virus-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-30-39>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторная вирусная инфекция представляет значимую проблему современной пульмонологии. Вирусы не только вызывают специфические острые заболевания с поражением органов дыхания, но и являются причиной прогрессирования хронической патологии. Так, 29,5–44,1% обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связаны с респираторными вирусами. Доказана этиологическая роль инфекции вирусов гриппа, риновируса, респираторно-синцитиального вируса и других [1–4], не исключена роль новой коронавирусной инфекции [5].

Изучение обострений ХОБЛ актуально в связи с тем, что во время обострения происходит значимое прогрессирование заболевания [6, 7]. Фенотип ХОБЛ с обострениями ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [6–10] и при этом характеризуется значительной распространенностью, достигающей 33,7% [8]. Смертность от тяжелых обострений ХОБЛ остается достаточно высокой и составляет, по данным разных авторов, от 4 до 11% [10–12]. В результате, несмотря на интенсивное изучение, появление новых лекарственных и реабилитационных терапевтических методик, ущерб от ХОБЛ для общественного здоровья остается одним из самых существенных. Это заболевание является третьей в причинах смерти от хронических неинфекционных заболеваний, приводит к ранней инвалидизации пациентов [13]. При этом возможность снижения негативного влияния ХОБЛ связана в первую очередь с контролем обострений.

Учитывая гетерогенность патогенеза и клинико-функциональных проявлений обострений ХОБЛ [14], перспективным направлением совершенствования терапевтической стратегии является индивидуальный подход на основе прогнозирования. В связи с этим необходимы знания эндотипов (патогенетических вариантов) и фенотипов (клинических вариантов) обострений ХОБЛ. Одним из факторов, определяющих паттерн воспаления при обострении ХОБЛ, является внешний триггер [2–4, 15]. Так, особенностями паттерна воспаления при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ являются увеличение продукции CXCL10 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 10 – хемокиновый лиганд 10 с C-X-C мотивом), CXCL8, CXCL11, RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации), MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1), интерлейкина (IL) 1 β , -6, -10, -13, эозинофильного катионного белка, фактора некроза опухолей альфа, NLRP3-инфламмосомы (NOD; LRR- and pyrin domain-containing protein 3) [15–17]. Наблюдали воспаление с эозинофилией, с нейтрофилезом и смешанный тип [18, 19]. Бактериальная инфекция преимущественно связана с обострением с нейтрофилезом [20, 21], повышением в системной циркуляции таких маркеров, как нейтрофильная эластаза [20], гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [21]. При этом все еще недостаточно изучены взаимосвязи молекулярных факторов воспаления

- **Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование
- **Table 1.** The main characteristics of patients included in the study

Параметр	Обострения ХОБЛ			P
	с вирусной инфекцией (n = 60)	с бактериальной инфекцией (n = 60)	с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)	
Пол				
• Мужчины, n (%)	57 (95)	55 (91,7)	56 (93,3)	0,405 н/п
• Женщины, n (%)	3 (5)	5 (8,3)	4 (6,7)	
Возраст, лет	52 (48; 55)	56 (52; 58)	51 (48; 56)	0,139
Индекс пачка-лет	22 (19; 26)	21 (18; 25)	23 (20; 26)	0,398
ОФВ1 до индексного обострения, %	59 (57; 62)	58 (56; 62)	58 (55; 62)	0,512
ОФВ1/ФЖЕЛ до индексного обострения, %	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,58 (0,55; 0,63)	0,497
Частота обострений за предыдущий год	0,90	1,02	0,95	0,248
Индекс массы тела, кг/м ²	24 (22; 28)	25 (24; 31)	25 (23; 29)	0,163

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

и клинко-функциональных особенностей вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ. Требуется дальнейший поиск биохимических маркеров вирусной инфекции, так как большое число вирусов, вызывающих обострения, сложность вирусологических методов исследования, отсутствие патогномичных симптомов определяют значительные трудности диагностики.

Цель исследования – определить молекулярные особенности воспаления при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ в сравнении с бактериальными во взаимосвязи с фенотипом обострения и дальнейшим прогрессированием заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое проспективное когортное исследование. Пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, включали параллельно в три страты: с вирус-ассоциированными (n = 60), бактериальными (n = 60) и вирусно-бактериальными (n = 60) обострениями. Группа контроля – условно здоровые лица (n = 30). Диагноз ХОБЛ был установлен и документирован ранее в стабильную фазу болезни на основании спирографического критерия – после ингаляции бронхолитика отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ [22]. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие спирографии, выполненной в стабильную фазу в течение предыдущего года, с возможностью повторной оценки критериев приемлемости и воспроизводимости маневра.

Обострением считали острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, превышающим по интенсивности обычные ежедневные колебания и требующим увеличения объема терапии [22]. Обострения ХОБЛ оценивали как вирус-ассоциированные при выделении рибонуклеиновой кислоты (РНК) вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синцитиального вируса или

коронавируса SARS-CoV-2 из мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Обострения ХОБЛ относили к страте бактериальных на основании преобладания нейтрофилов при цитологическом исследовании ЖБАЛ или мокроты и (или) положительного теста на прокальцитонин иммунохроматографическим методом и (или) выявления в ЖБАЛ/мокроте бактериального агента стандартным культуральным методом. При выявлении одновременно признаков и вирусной, и бактериальной инфекции случаи относили к страте вирусно-бактериальных обострений.

Другими критериями включения пациентов в исследование были: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст (мужчины и женщины в возрасте 45 лет – 74 года), госпитализация не позднее 3 суток от начала обострения ХОБЛ, курящие или бывшие курильщики, ОФВ1 после ингаляции бронхолитика 30–79% должных значений.

В исследование не включали пациентов при наличии потребности в длительной ингаляции кислорода или домашней неинвазивной вентиляции легких в стабильную фазу болезни, других, помимо ХОБЛ, хронических заболеваний бронхолегочной системы, в том числе бронхиальной астмы (как исключение допускали наличие хронического бронхита), хронических воспалительных заболеваний, включая аутоиммунные, ВИЧ-инфекцию (вирус иммунодефицита человека), пневмонии в день госпитализации, злокачественных новообразований, сердечной недостаточности III стадии, хронической болезни почек С5, цирроза печени класса В и С по Чайлд – Пью или при неинфекционной причине обострения.

Исходные демографические, клинко-функциональные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести бронхообструкции и частоте обострений за предыдущий год.

Все пациенты получали терапию согласно требованиям федеральных клинических рекомендаций [22]. Тройную

терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, длительно действующими β_2 -агонистами и длительно действующими М-холинолитиками получал 51 человек (28,3%), двойную бронходилатацию – 129 человек (71,7%). Базисную терапию продолжали в период обострения ХОБЛ. Для лечения обострения всем пациентам были назначены короткодействующие бронхолитики и системные глюкокортикостероиды. Антибактериальную терапию получали 120 (66,7%) человек.

На момент индексного обострения ХОБЛ в плазме крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли маркеры:

- эозинофильного воспаления: эозинофильный катионный белок (ECP), IL-5 [16, 23];
- нейтрофильного воспаления: нейтрофильная эластаза, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [20, 21];
- макрофагального воспаления: моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1) [24];
- фиброзирования: фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β_1), гиалуроновая кислота, N-терминальный пептид проколлагена III типа (PIIINP) [25];
- а также уровень матриксных металлопротеиназ (MMP) 1 и 9 изоформ [26], IL-1 β , C-реактивного белка (СРБ).

Исследовали уровень фибриногена методом Клаусса. Забор крови для исследования молекулярных факторов осуществлен на 3-й или 4-й день обострения. Оценивали тяжесть симптомов ХОБЛ по анкете CAT (COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) assessment test – оценочный тест ХОБЛ). Термометрию в аксиллярной области выполняли электронным термометром. Определяли долю пациентов с повышением температуры тела более 37 °С в первые 3 суток ухудшения респираторных симптомов. Проводили спирографию с пробой с бронхолитиком, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DLco/Va), газового состава артериальной крови, пульсоксиметрию, доплер-эхокардиографию с расчетом среднего давления в легочной артерии (СДЛА).

Через 4 и 52 нед. после выписки повторно выполняли исследование функции легких (программу обследования дополняли бодиплетизмографией), давления в легочной артерии, оценивали частоту повторных обострений ХОБЛ. Повторные обострения классифицировали на легкие – если для купирования обострения требовалось только усиление бронхолитической терапии, средней тяжести – при необходимости назначения антибиотика и (или) курса терапии системными глюкокортикоидами в амбулаторных условиях и тяжелые – требующие госпитализации [22].

Статистический анализ

Программное обеспечение статистического анализа – STATISTICA 9 и IBM SPSS Statistics 24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы – $p < 0,008$ при сравнении четырех групп с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений, $p < 0,05$ – при сравнении двух

групп. Нормальность распределения данных оценивали методом Колмогорова – Смирнова. Методы описательной статистики включали: расчет медианы и межквартильного интервала для непрерывных переменных, данные представлены в виде медианы Me (25-й и 75-й процентиля), определение долей для ординальных и номинальных переменных, результат представлен в процентах. Сравнение групп по количественным переменным проводили методом Краскела – Уоллиса, по качественным – критерием χ^2 Пирсона, если общее количество наблюдений было не менее 50, количество наблюдений каждого варианта значений – не менее 5. Взаимосвязи определяли методами пропорциональных рисков Кокса и линейной регрессии. Построение многофакторных моделей проводили последовательным исключением факторов, вошедших в прогноз с недостоверными весовыми коэффициентами, начиная с фактора с наименьшим весовым коэффициентом.

Этика

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обострениях ХОБЛ, ассоциированных с вирусной или вирусно-бактериальной инфекцией, наблюдали наибольшую тяжесть одышки, кашля, симптом сдавленности в грудной клетке (табл. 2). Бактериальные и вирусно-бактериальные обострения отличались продукцией мокроты. Доля пациентов с повышением температуры тела в исследуемых группах была одинаковой, при этом значения аксиллярной температуры тела были значимо больше у пациентов с вирус-ассоциированными и вирусно-бактериальными обострениями.

Тяжесть бронхообструкции была максимальной при вирусно-бактериальных обострениях, минимальной – при вирус-ассоциированных. Вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения характеризовались снижением диффузионной способности легких, гипоксемией покоя и увеличением давления в легочной артерии.

Через 4 нед. после купирования обострения значения ОФВ1 в исследуемых группах были сопоставимы и равнялись 56,1 (54,3; 62,7) %, 58,6 (54,8; 64,2) % и 55,4 (53,8; 66,3) %, $p = 0,092$. Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика было максимальным у пациентов после вирус-ассоциированных (8,0 (7,2; 10,8) %), несколько меньше – после вирусно-бактериальных (7,1 (3,5; 9,1) %) и минимальным – после бактериальных обострений (5,9 (4,0; 7,9) %), $p = 0,008$. Вирус-ассоциированные и вирусно-бактериаль-

● **Таблица 2.** Клинико-функциональная характеристика обострений хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией

● **Table 2.** Clinical and functional features of COPD exacerbations associated with viral, bacterial, or viral-bacterial infection

Параметр	Обострения ХОБЛ			P
	с вирусной инфекцией (n = 60)	с бактериальной инфекцией (n = 60)	с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)	
CAT, баллы	23 (20; 27) ^{2,3}	17 (13; 19) ^{1,3}	26 (24; 30) ^{1,2}	0,001
CAT, вопрос 1 (кашель)	3 (2; 4) ²	2 (1; 3) ^{1,3}	4 (3; 4) ²	0,001
CAT, вопрос 2 (мокрота)	2 (0; 3) ^{2,3}	3 (2; 4) ¹	3 (2; 4) ¹	0,001
CAT, вопрос 3 (сдавленность в грудной клетке)	3 (3; 4) ²	2 (1; 3) ^{1,3}	3 (2; 3) ²	0,009
CAT, вопрос 4 (одышка)	4 (3; 4) ²	3 (2; 3) ^{1,3}	4 (3; 4) ²	0,001
Доля пациентов с повышением аксиллярной температуры тела более 37 °С, n (%)	37 (61,7)	35 (58,3)	38 (63,3)	0,135
Аксиллярная температура тела*, °С	38,1 (37,8; 38,3) ²	37,4 (37,1; 37,7) ^{1,3}	38,0 (37,7; 38,4) ²	0,006
ОФВ1, % должн	49,0 (45,4; 53,9) ^{2,3}	42,5 (36,5; 48,2) ^{1,3}	38,2 (30,4; 40,6) ^{1,2}	0,001
Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика, %	10,1 (9,1; 11,5) ^{2,3}	6,7 (4,1; 8,5) ^{1,3}	9,0 (5,0; 10,2) ^{1,2}	0,009
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,49 (0,45; 0,55) ^{2,3}	0,42 (0,37; 0,46) ^{1,3}	0,35 (0,31; 0,39) ^{1,2}	0,008
ЖЕЛ, % должн	98,8 (96,2; 100,5)	100,1 (97,2; 101,4)	98,4 (96,1; 99,6)	0,248
DLco/Va, % должн	45,2 (40,0; 50,3) ²	55,8 (47,2; 60,5) ^{1,3}	42,7 (38,8; 49,6) ²	0,001
SpO ₂ в покое, %	93 (93; 95) ²	97 (94; 98) ^{1,3}	92 (91; 94) ²	0,001
PaO ₂ , мм рт. ст.	65 (58; 71) ²	83 (78; 87) ^{1,3}	57 (51; 63) ²	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	44 (39–45) ²	29 (27–32) ^{1,3}	43 (38–46) ²	0,001

Примечание. CAT – COPD assessment test, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, DLco/Va – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, SpO₂ – насыщение кислорода крови, PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Достоверность различий: 1) с группой обострений ХОБЛ с вирусной инфекцией; 2) с группой обострений ХОБЛ с бактериальной инфекцией; 3) с группой обострений ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией.

* Показатель рассчитан в подгруппе лиц с повышением аксиллярной температуры тела более 37 °С.

ные обострения в сравнении с бактериальными отличались также низкими значениями DLco/Va: 50,3 (44,0; 56,4) %, 49,1 (43,5; 53,4) % и 70,1 (65,2; 75,4) %, PaO₂ – 84 (81; 88) мм рт. ст. и 82 (80; 85) мм рт. ст. и 88 (83; 91) мм рт. ст., высокими значениями СДЛА – 42 (36; 44) мм рт. ст., 27 (25; 30) мм рт. ст., 43 (37; 45) мм рт. ст., p = 0,001. Значения отношения остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) после вирус-ассоциированных обострений были меньше, чем в группах после бактериальных и вирусно-бактериальных – 171 (165; 178) %, 202 (195; 209) % и 196 (190; 205) %, p = 0,007.

Оценка молекулярного паттерна обострения показала следующие результаты. В группах вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ в сравнении с бактериальными и контролем наблюдали увеличение концентраций в крови эозинофильного катионного белка, IL-5, что свидетельствует о преобладании воспаления с эозинофилией [16, 23] (табл. 3). В этих же группах были максимальными концентрации FGF-2, TGF-β1 – цитокинов, участвующих в фиброобразовании, а также гиалуроновой кислоты, PIIINP – маркеров активного фиброобразования [25] и MMP-1, что может указывать на усиление деструкции соединительнотканного легочного каркаса [26]. Обострения ХОБЛ, связанные с бактериальной

инфекцией, отличались повышением плазменных концентраций нейтрофильной эластазы, GM-CSF, MMP-9. Данные могут быть объяснены преимущественной активацией воспаления с нейтрофилизом [20, 21].

Вирусно-бактериальные обострения характеризовались увеличением молекулярных факторов воспаления с эозинофилией и с нейтрофилизом, активного фиброза. При этом концентрации маркеров воспаления с эозинофилией, фиброобразования не отличались от группы вирус-ассоциированных обострений, уровни молекул, связанных с активностью нейтрофилов, были достоверно выше в сравнении с бактериальными обострениями.

Концентрации в системной циркуляции IL-1β, MCP-1, СРБ, фибриногена были повышены при обострениях ХОБЛ в сравнении с контрольной группой и не зависели от инфекционного этиологического фактора.

По данным линейного регрессионного анализа вирусная инфекция влияла на паттерн воспаления. Инфекция вирусов гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса, SARS-CoV-2 была ассоциирована с концентрациями FGF-2 (B = 1,5, B = 1,6, B = 1,3, B = 2,4 соответственно, p < 0,01), гиалуроновой кислоты (B = 1,3, B = 1,8, B = 1,2, B = 2,1, p < 0,01), PIIINP (B = 1,7, B = 1,7, B = 1,5, B = 2,6, p < 0,01), риновируса – с концентра-

● **Таблица 3.** Особенности воспаления при обострениях хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией

● **Table 3.** Features of inflammation during COPD exacerbations associated with viral, bacterial, or viral-bacterial infection

Параметр	Обострения ХОБЛ			Контроль	p
	с вирусной инфекцией (n = 60)	с бактериальной инфекцией (n = 60)	с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)		
Эозинофильный катионный белок, нг/мл	62,3 (52,4; 71,0) ^{2,4}	17,4 (13,3; 18,7) ^{1,3}	69,4 (56,2; 73,9) ^{2,4}	15,2 (11,6; 21,9)	0,001
IL-5, пг/мл	11,3 (8,4; 15,9) ^{2,4}	0,5 (0,2; 0,8) ^{1,3}	10,1 (7,9; 15,2) ^{2,4}	0,4 (0,1; 0,6)	0,001
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	121,7 (98,6; 138,3) ^{2,4}	203,2 (194,6; 215,8) ^{1,4}	219,1 (198,4; 226,3) ^{1,4}	47,5 (42,4; 49,7)	0,001
GM-CSF, пг/мл	205,3 (182,7; 224,1) ^{2,3,4}	342,6 (218,3; 571,9) ^{2,3,4}	556,2 (498,7; 729,1) ^{1,2,4}	110,2 (56,4; 175,5) ^{2,3,4}	0,001
MCP-1, пг/мл	282,7 (264,2; 311,8) ⁴	292,6 (271,2; 309,8) ⁴	290,3 (268,1; 305,7) ⁴	179,3 (165,8; 202,5)	0,002
FGF-2, пг/мл	10,4 (6,2; 14,9) ^{2,4}	3,2 (1,1; 5,0) ^{1,3,4}	11,7 (9,8; 15,6) ^{2,4}	1,2 (0,9; 1,5)	0,005
TGF-β1, пг/мл	922,4 (875,7; 953,8) ^{2,4}	493,9 (449,6; 506,1) ^{1,3,4}	945,8 (868,3; 961,5) ^{2,4}	432,5 (411,3; 452,7)	0,005
Гиалуроновая кислота, нг/мл	185,4 (172,8; 196,3) ^{2,4}	67,3 (58,1; 82,4) ^{1,3,4}	179,2 (168,2; 194,4) ^{2,4}	29,6 (24,8; 33,7)	0,001
PIIINP, нг/мл	249,2 (225,1; 263,7) ^{2,4}	31,3 (22,4; 40,6) ^{1,3,4}	252,7 (231,4; 265,8) ^{2,4}	10,2 (8,8; 15,6)	0,001
MMP-1, пг/мл	235,2 (208,6; 254,9) ^{2,4}	191,6 (180,4; 201,6) ^{1,3}	228,7 (215,4; 262,6) ^{2,4}	187,3 (174,6; 192,5)	0,001
MMP-9, нг/мл	0,22 (0,19; 0,27) ^{2,3,4}	0,35 (0,28; 0,41) ^{1,3,4}	0,30 (0,25; 0,39) ^{1,2,4}	0,15 (0,11; 0,19)	0,007
IL-1β, пг/мл	4,8 (4,1; 5,3) ⁴	4,5 (4,0; 5,6) ⁴	4,9 (4,2; 5,5) ⁴	1,3 (0,9; 2,3)	0,001
СРБ, мг/л	32,6 (25,0; 43,9) ⁴	29,1 (26,4; 40,3) ⁴	30,5 (24,9; 41,6) ⁴	2,1 (0,5; 3,0)	0,001
Фибриноген, г/л	5,6 (4,5; 6,0) ⁴	5,5 (4,1; 5,9) ⁴	5,8 (4,2; 6,0) ⁴	3,1 (2,5; 3,9)	0,001

Примечание. GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1, FGF-2 – фактор роста фибробластов 2, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста бета 1, PIIINP – N-терминальный пептид проколлагена III, MMP-1 – матриксная металлопротеиназа 1, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9, IL – интерлейкин, СРБ – С-реактивный белок, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Достоверность различий: 1) с группой обострений ХОБЛ с вирусной инфекцией; 2) с группой обострений ХОБЛ с бактериальной инфекцией; 3) с группой обострений ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией; 4) с группой контроля.

циями IL-5 ($B = 1,85$, $p = 0,002$), эозинофильного катионного белка ($B = 1,72$, $p = 0,003$).

Методом многофакторной линейной регрессии установлены взаимосвязи молекулярных факторов с характеристиками фенотипа обострений ХОБЛ, а также стабильной ХОБЛ через 4 нед. после выписки из стационара.

В период вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ концентрации IL-5 были независимо взаимосвязаны с ОФВ1, DLco, приростом ОФВ1 после ингаляции бронхолитика и СДЛА ($B = -1,1$, $p = 0,024$, $B = -1,9$, $p = 0,001$, $B = 1,8$, $p = 0,001$, $B = 2,01$, $p = 0,001$ соответственно), концентрации FGF-2 – с DLco ($B = -1,4$, $p = 0,009$), фибриногена – с ОФВ1 ($B = -1,3$, $p = 0,005$), температурой тела ($B = 1,8$, $p = 0,0010$), СРБ – с температурой тела ($B = 1,9$, $p = 0,001$). При бактериальных обострениях наблюдали ассоциации фибриногена с ОФВ1 ($B = -1,8$, $p = 0,001$) и ООЛ/ОЕЛ ($B = 1,3$, $p = 0,025$), нейтрофильной эластазы – с ОФВ1 ($B = -1,4$, $p = 0,005$), MMP-9 – с ОФВ1 ($B = -1,2$, $p = 0,010$). При вирусно-бактериальных обострениях прослеживались ассоциации, характерные для вирусных обострений: IL-5 был предиктором ОФВ1 ($B = -1,1$, $p = 0,032$), DLco ($B = -1,7$, $p = 0,009$), прироста ОФВ1 после ингаляции бронхолитика ($B = 1,8$, $p = 0,001$), FGF-2 был взаимосвязан с DLco ($B = -1,3$, $p = 0,010$), фибриноген – с ОФВ1 ($B = -1,5$, $p = 0,002$), а также определены ассоциации содержания нейтрофильной эластазы в крови с ОФВ1 ($B = -1,4$, $p = 0,005$), как при нейтрофильных обострениях.

Взаимосвязи молекулярных факторов воспаления во время обострения с фенотипическими характеристиками ХОБЛ через 4 нед. после выписки из стационара были следующими (табл. 4). В группе вирус-ассоциированных обострений плазменная концентрация IL-5 была предиктором значений и прироста ОФВ1 после ингаляции бронхолитика в отдаленный период, концентрация фибриногена – ОФВ1, концентрация PIIINP и FGF-2 – диффузионной способности легких и парциального напряжения кислорода крови, СДЛА. Кроме того, СДЛА была взаимосвязана с уровнем MMP-1. При бактериальных обострениях концентрации нейтрофильной эластазы, MMP-9, фибриногена в острую фазу были ассоциированы с тяжестью бронхообструкции (ОФВ1), эмфиземы (ООЛ/ОЕЛ), диффузионной способности легких и парциального напряжения кислорода артериальной крови. Ассоциации в группе вирусно-бактериальных обострений определялись вирусной инфекцией.

Методом пропорциональных рисков Кокса определены ассоциации молекулярных факторов и повторных обострений в течение года после индексного события. При вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострениях увеличение концентрации IL-5, FGF-2 и PIIINP ассоциировано с увеличением вероятности последующих обострений. Для всех обострений отношения шансов (ОШ) равнялись 1,55 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,20–2,48), 2,04 (95% ДИ 1,73–2,91)

● **Таблица 4.** Взаимосвязи концентраций молекулярных факторов в крови во время обострения хронической обструктивной болезни легких с функцией легких и среднего давления в легочной артерии через 4 недели после выписки

● **Table 4.** The relationships of the blood levels of molecular factors during a COPD exacerbation with the lung function and mean pulmonary arterial pressure 4 weeks after hospital discharge

Прогнозируемый параметр	Молекулярные факторы	B	p	R ²	R ² , поправленный на авторешаемость
Вирус-ассоциированные обострения					
ОФВ1	IL-5	1,23	0,005	0,53	0,42
	Фибриноген	1,39	0,001		
Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика	IL-5	1,69	0,001	0,82	0,76
DLco/Va	PIIINP	1,58	0,001	0,91	0,85
	FGF-2	1,42	0,001		
PaO ₂	PIIINP	1,34	0,004	0,83	0,76
	FGF-2	1,29	0,005		
СДЛА	PIIINP	1,50	0,001	0,92	0,90
	FGF-2	1,43	0,001		
	MMP-1	1,28	0,002		
Бактериальные обострения					
ОФВ1	Нейтрофильная эластаза	1,12	0,011	0,52	0,45
	MMP-9	1,28	0,009	0,62	0,59
	Фибриноген	1,14	0,021	0,58	0,41
ООЛ/ОЕЛ	Нейтрофильная эластаза	1,26	0,009	0,66	0,52
	MMP-9	1,31	0,007		
DLco/Va	Нейтрофильная эластаза	1,19	0,011	0,49	0,43
	MMP-9	1,22	0,017		
Вирусно-бактериальные обострения					
ОФВ1	IL-5	1,19	0,005	0,50	0,41
	Фибриноген	1,36	0,001		
Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика	IL-5	1,70	0,001	0,83	0,78
DLco	PIIINP	1,60	0,001	0,94	0,87
	FGF-2	1,47	0,001		
PaO ₂	PIIINP	1,32	0,005	0,80	0,72
	FGF-2	1,25	0,006		
СДЛА	PIIINP	1,52	0,001	0,95	0,91
	FGF-2	1,47	0,001		
	MMP-1	1,36	0,001		

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, DLco/Va – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, ООЛ/ОЕЛ – отношение остаточного объема легких к общей емкости легких, IL – интерлейкин, PIIINP – N-терминальный пептид проколлагена III, FGF-2 – фактор роста фибробластов 2, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста бета 1, MMP-1 – матриксная металлопротеиназа 1, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9.

и 2,27 (95% ДИ 1,38–2,84) соответственно, $p < 0,01$. Для тяжелых обострений ОШ составили 1,32 (95% ДИ 1,12–2,06), 1,95 (95% ДИ 1,48–2,73) и 2,01 (95% ДИ 1,30–2,49), $p < 0,01$. Не выявлено взаимосвязей молекулярных факторов, отличающих бактериальное обострение ХОБЛ, с вероятностью последующих обострений.

Таким образом, особенности воспаления, обусловленные вирусной или бактериальной этиологией, определяют клинико-функциональные особенности обострения ХОБЛ и могут влиять на дальнейшее прогрессирование заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что обострения ХОБЛ неоднородны и различаются патогенетическими механизмами и клиническими проявлениями [14]. Одним из наиболее значимых факторов, определяющих паттерн воспаления во время обострения и в стабильную фазу ХОБЛ, является бактериальная и вирусная инфекция. У больных ХОБЛ вирусное поражение легких характеризуется тяжестью течения в сравнении со здоровыми, что подтверждает взаимодействие патогенетических механизмов ХОБЛ и воспалительного ответа на вирус [27].

Результаты данного исследования коррелируют с литературными. Вирус-ассоциированные обострения характеризовались увеличением в крови маркеров воспаления с эозинофилией, при этом выявлены взаимосвязи с видом вируса. Дополнительно в исследуемых группах с ним были взаимосвязаны маркеры воспаления с эозинофилией при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ.

У исследуемых пациентов при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ были выявлены максимальные концентрации профиброзных факторов – регуляторных молекул (FGF-2, TGF-β1) и маркеров активного синтеза белка фиброзной ткани – PIIINP, гиалуроновой кислоты. Из них FGF-2 и PIIINP влияли на снижение диффузионной способности легких, давление в легочной артерии и повторные обострения в отдаленном периоде. Учитывая отсутствие взаимосвязей с легочными объемами, можно предположить, что после вирус-ассоциированных обострений сохраняется существенное ремоделирование интерстициальной ткани легких. Полученные данные требуют дальнейшего исследования, особенно учитывая данные о персистенции грануляционной ткани у большинства пациентов и редком развитии истинного интерстициального фиброза после вирусного поражения легких у лиц без ХОБЛ [28].

IL-5 – фактор, определяющий активность воспаления с эозинофилией, – влиял на тяжесть и обратимость бронхообструкции, последующие обострения. Ранее было известно о взаимосвязи эозинофилии с риском обострений ХОБЛ [29]. Концентрации MMP-1 были взаимосвязаны со значениями давления в легочной артерии в отдаленном периоде после вирус-ассоциированного обострения. Известно, что MMP-1 участвует в процессах сосудистого ремоделирования большого круга кровообращения [30], что может объяснять полученные данные.

При бактериальных обострениях преобладала активность протеолитических ферментов и острофазовых показателей, эти же факторы были ассоциированы с тяжестью бронхообструкции и эмфиземы, диффузионной способности легких в последующем.

Молекулярный паттерн системного воспаления при вирусно-бактериальных обострениях представлял собой сочетание факторов, связанных с ответом на вирусы и бактерии. При этом на фенотип ХОБЛ в отдаленном периоде влияли IL-5, фибриноген, PIINP и FGF-2, как и при вирус-ассоциированных обострениях без бактериальной инфекции. Возможно, что респираторные вирусы способны модифицировать паттерн персистирующего воспаления, составляющего основу патогенеза ХОБЛ, и эти изменения сохраняются после купирования обострения.

Выводы

1. Воспаление при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ, в сравнении с обострениями, связанными с бактериальной инфекцией, отличается высокими концентрациями в крови эозинофильного катионного белка, IL-5, FGF-2, TGF- β 1, гиалуроновой кислоты, PIINP, MMP-1.

2. Обострения ХОБЛ, ассоциированные с бактериальной инфекцией, характеризуются высокими концентрациями нейтрофильной эластазы, GM-CSF, MMP-9.

3. В период вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ концентрации IL-5 независимо взаимосвязаны с ОФВ1, DLco, приростом ОФВ1 после ингаляции бронхолитика и СДЛА, концентрации FGF-2 – с DLco, фибриногена – с ОФВ1, температурой тела, СРБ – с температурой тела. При вирусно-бактериальных обострениях IL-5 является предиктором ОФВ1, DLco, прироста ОФВ1 после ингаляции бронхолитика, FGF-2 – DLco, фибриноген – ОФВ1, нейтрофильная эластаза – ОФВ1.

4. Концентрации цитокинов крови в период вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений взаимосвязаны с клинико-функциональными параметрами через 4 нед. после регресса обострения: IL-5 – с ОФВ1, приростом ОФВ1 после ингаляции бронхолитика и последующими обострениями, фибриноген – с ОФВ1, PIINP и FGF-2 – с диффузионной способностью легких, парциальным напряжением кислорода крови, СДЛА и последующими обострениями, MMP-1 – с СДЛА.



Поступила / Received 02.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2022

Принята в печать / Accepted 25.07.2022

Список литературы / References

- MacDonald M.I., Osadnik C.R., Bulfin L., Leahy E., Leong P., Shafuddin E. et al. MULTI-PHACET: multidimensional clinical phenotyping of hospitalised acute COPD exacerbations. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00198–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00198-2021>.
- Jafarnejad H., Moghooei M., Mostafaei S., Salimian J., Azimzadeh Jamalkandi S., Ahmadi A. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb Pathog.* 2017;113:190–196. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.021>.
- Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1265–1273. <https://doi.org/10.2147/COPD.S306916>.
- Lee H.W., Sim Y.S., Jung J.Y., Seo H., Park J.W., Min K.H. et al. A multicenter study to identify the respiratory pathogens associated with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2022;85(1):37–46. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0080>.
- Polverino F., Kheradmand F. COVID-19, COPD, and AECOPD: Immunological, epidemiological, and clinical aspects. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:627278. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.627278>.
- Huebner S.T., Henny S., Giezendanner S., Brack T., Brutsche M., Chhajed P. et al. Prediction of acute COPD exacerbation in the Swiss multicenter COPD cohort study (TOPDOCS) by clinical parameters, medication use, and immunological biomarkers. *Respiration.* 2022;101(5):441–454. <https://doi.org/10.1159/000520196>.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67(11):957–963. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201518>.
- Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А. и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология.* 2020;30(1):42–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Nevzorova V.A. et al. Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in the POPE-study in the Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2020;30(1):42–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.
- Rhodes K., Jenkins M., de Nigris E., Aurivillius M., Ouvens M. Relationship between risk, cumulative burden of exacerbations and mortality in patients with COPD: modelling analysis using data from the ETHOS study. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01616-7>.
- Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В., Чучалин А.Г. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2018;28(4):446–452. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452>.
- Soe A.K., Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Gaynitdinova V.V., Chuchalin A.G. Predictors of poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2018;28(4):446–452. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452>.
- Luo Z., Zhang W., Chen L., Xu N. Prognostic Value of Neutrophil:Lymphocyte and Platelet:Lymphocyte Ratios for 28-Day Mortality of Patients with AECOPD. *Int J Gen Med.* 2021;14:2839–2848. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S312045>.
- Cao Y., Xing Z., Long H., Huang Y., Zeng P., Janssens J.P., Guo Y. Predictors of mortality in COPD exacerbation cases presenting to the respiratory intensive care unit. *Respir Res.* 2021;22(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01657-4>.
- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология.* 2021;31(5):551–561. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561>.
- Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019). *Pulmonologiya.* 2021;31(5):551–561. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561>.
- Jones T.P.W., Brown J., Hurst J.R., Vancheeswaran R., Brill S. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five year hospitalisation cohort. *Respir Med.* 2020;167:105979. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105979>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>.
- Li T., Gao L., Ma H.X., Wei Y.Y., Liu Y.H., Qin K.R. et al. Clinical value of IL-13 and ECP in the serum and sputum of eosinophilic AECOPD patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(14):1290–1298. <https://doi.org/10.1177/1535370220931765>.
- Ji S., Dai M.Y., Huang Y., Ren X.C., Jiang M.L., Qiao J.P. et al. Influenza a virus triggers acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by increasing proinflammatory cytokines secretion via NLRP3 inflammasome activation. *J Inflamm (Lond).* 2022;19(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12950-022-00305-y>.
- Wronski S., Beinke S., Obernolte H., Belyaev N.N., Saunders K.A., Lennon M.G. et al. Rhinovirus-induced human lung tissue responses mimic chronic obstructive pulmonary disease and asthma gene signatures. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;65(5):544–554. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0337OC>.
- Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1265–1273. <https://doi.org/10.2147/COPD.S306916>.
- Thulborn S.J., Mistry V., Brightling C.E., Moffitt K.L., Ribeiro D., Bafadhel M. Neutrophil elastase as a biomarker for bacterial infection in COPD. *Respir Res.* 2019;20(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1145-4>.

21. Chakrabarti A., Mar J.S., Choy D.F., Cao Y., Rathore N., Yang X. et al. High serum granulocyte-colony stimulating factor characterises neutrophilic COPD exacerbations associated with dysbiosis. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00836–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00836-2020>.
22. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):356–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
23. Weissler J.C., Adams T.N. Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2021;199(6):589–595. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00492-0>.
24. Chen X.R., Wang D.X. Serum MCP-1 and NGAL play an important role in the acute inflammatory event of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2021;18(4):425–431. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1954151>.
25. Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R., Volckaert T., De Langhe S.P., Thannickal V.J. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med.* 2019;65:56–69. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.08.004>.
26. Zhang Y., Li Y., Ye Z., Ma H. Expression of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and changes in alveolar septa in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit.* 2020;26:e925278. <https://doi.org/10.12659/MSM.925278>.
27. Johansen M.D., Mahub R.M., Idrees S., Nguyen D.H., Miemczyk S., Pathinayake P. et al. Increased SARS-CoV-2 infection, protease and inflammatory responses in COPD primary bronchial epithelial cells defined with single cell RNA-sequencing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-19010C>.
28. Baldi B.G., Fabro A.T., Franco A.C., Machado M.H.C., Prudente R.A., Franco E.T. et al. Clinical, radiological, and transbronchial biopsy findings in patients with long COVID-19: a case series. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210438. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210438>.
29. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A., Calverley P.M., Rennard S.I., Richter K., Fagerås M. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117–126. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7).
30. Rana R., Huang T., Koukos G., Fletcher E.K., Turner S.E., Shearer A. et al. Noncanonical matrix metalloprotease 1-protease-activated receptor 1 signaling drives progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):1368–1380. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310967>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Шагина Л.А.

Написание текста – Шагина Л.А., Котова О.С., Шагин И.С., Герасименко Д.А.

Сбор и обработка материала – Шагина Л.А., Шагин И.С., Котова О.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Герасименко Д.А., Лихенко-Логвиненко К.В.

Анализ материала – Шагина Л.А., Шагин И.С., Котова О.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Герасименко Д.А., Лихенко-Логвиненко К.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Lyubov A. Shpagina

Text development – Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova, Ilya S. Shpagin, Dmitriy A. Gerasimenko

Collection and processing of material – Lyubov A. Shpagina, Ilya S. Shpagin, Olga S. Kotova, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Evgeniy M. Loktin, Anastasiya A. Rukavitsyna, Ekaterina V. Anikina, Natalya V. Kamneva, Dmitriy A. Gerasimenko, Kristina V. Likhenko-Logvinenko

Material analysis – Lyubov A. Shpagina, Ilya S. Shpagin, Olga S. Kotova, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Evgeniy M. Loktin, Anastasiya A. Rukavitsyna, Ekaterina V. Anikina, Natalya V. Kamneva, Dmitriy A. Gerasimenko, Kristina V. Likhenko-Logvinenko

Информация об авторах:

Шагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>; lashpagina@gmail.com

Котова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>; ok526@yandex.ru

Шагин Илья Семенович, д.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>; doctor_ilya@mail.ru

Герасименко Дмитрий Алексеевич, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>; mkb-2@yandex.ru

Кузнецова Галина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>; doktor67@list.ru

Кармановская Светлана Александровна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>; mkb-2@yandex.ru

Локтин Евгений Михайлович, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-7370-6958>; mkb-2@yandex.ru

Рукавицына Анастасия Александровна, ассистент кафедры сестринского дела лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-9342-4416>; mkb-2@yandex.ru

Аникина Екатерина Валентиновна, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>; mkb-2@yandex.ru

Камнева Наталья Вадимовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>; mkb-2@yandex.ru

Лихенко-Логвиненко Кристина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-6058-0807>; mkb-2@yandex.ru

Information about the authors:

Lyubov A. Shpagina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>; lashpagina@gmail.com

Olga S. Kotova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>; ok526@yandex.ru

Ilya S. Shpagin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>; doctor_ilya@mail.ru

Dmitriy A. Gerasimenko, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>; mkb-2@yandex.ru

Galina V. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>; doktor67@list.ru

Svetlana A. Karmanovskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>; mkb-2@yandex.ru

Evgeniy M. Loktin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7370-6958>; mkb-2@yandex.ru

Anastasiya A. Rukavitsyna, Assistant of the Department of Nursing, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9342-4416>; mkb-2@yandex.ru

Ekaterina V. Anikina, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>; mkb-2@yandex.ru

Natalya V. Kamneva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>; mkb-2@yandex.ru

Kristina V. Likhenko-Logvinenko, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6058-0807>; mkb-2@yandex.ru