



Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией

Л.А.Шпагина, О.С.Котова ✉, И.С.Шпагин, Г.В.Кузнецова, Д.А.Герасименко, Е.В.Аникина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – неблагоприятное событие, связанное с прогрессированием заболевания и риском смерти. Для совершенствования терапевтической стратегии необходимо понимание фенотипов заболевания. Основными триггерами обострений ХОБЛ являются вирусная и бактериальная инфекция. **Целью** исследования явилось определение особенностей фенотипов обострений при ХОБЛ, обусловленных вирусной или бактериальной инфекцией, развившихся в условиях воздействия промышленных аэрозолей или табачного дыма. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование были включены больные ХОБЛ ($n = 180$) средней и тяжелой степени, которая определялась согласно критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2020–2021), госпитализированные с обострением. В зависимости от фенотипа инфекции, вызвавшей обострение, сформированы страты больных ХОБЛ, вызванной вирусной ($n = 60$), бактериальной ($n = 60$), вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, по 30 больных ХОБЛ, обусловленной табакокурением (ХОБЛ_{ТК}) и профессиональной этиологии (пХОБЛ). Вирусные обострения диагностировались методом полимеразной цепной реакции лаважной жидкости. Оценивались продолжительность госпитализации, симптомы, функция легких, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), тип воспаления. Взаимосвязи – метод пропорциональных рисков Кокса и логистическая регрессия. **Результаты.** Продолжительность госпитализации была наибольшей при вирусных и вирусно-бактериальных обострениях пХОБЛ – 16,5 (14–18) и 18 (16–20) дней соответственно. Вызванные вирусом обострения при пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} отличались наибольшим коэффициентом бронходилатации – 10,9 (9,8–11,5) % и 9,2 (8,3–10,3) %, снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем (DL_{CO} / V_a) – 42 (40–45) и 49 (47–52) %, увеличением СДЛА – 44 (39–45) и 33 (29–38) мм рт. ст., воспалением с эозинофилией (у 53,3 и 60,0 % больных), число эозинофилов крови составило 425 (385–527) и 350 (310–391) кл. / мкл соответственно ($p > 0,01$). Вирусно-бактериальные обострения при пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} характеризовались снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 40,2 (36,6–42,2) и 31,0 (28,1–33,6) %, DL_{CO} / V_a – 48 (44–50) и 37 (35–41) %, повышением СДЛА – 43 (38–46) и 50 (45–54) мм рт. ст., воспалением с эозинофилией и нейтрофилезом у 63,3 и 66,6 % больных соответственно ($p < 0,01$). При бактериальных обострениях наблюдались средние значения ОФВ₁, наибольшие – DL_{CO} / V_a , воспаление с нейтрофилезом – у 60,0 % больных пХОБЛ и 66,6 % больных ХОБЛ_{ТК} соответственно ($p < 0,01$). **Заключение.** Обострения ХОБЛ, обусловленной контактом с промышленными аэрозолями, вызванные вирусной инфекцией, характеризуются не только более тяжелыми функциональными нарушениями и воспалением, но и высоким уровнем эозинофилии.

Ключевые слова: профессионально обусловленная хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось на средства федерального бюджета на исполнение государственного задания № 056-00034-21-00.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 3 (2002) «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В. Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 189–198. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-189-198

Virus-induced and bacteria-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease caused by industrial aerosols or tobacco smoke exposure

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova ✉, Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Dmitriy A. Gerasimenko, Ekaterina V. Anikina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Novosibirsk, Krasnyy prosp. 52, 630091, Russia

Abstract

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) are associated with disease progression and increased risk of death. We need to better understand the phenotypes of AECOPD to improve treatment strategies. The main triggers of COPD exacerbations are viral and bacterial infections. **The aim** is to characterize the viral, bacterial, and viral-bacterial phenotypes of acute exacerbations in patients with COPD caused by industrial aerosol exposure or tobacco smoke. **Methods.** 180 subjects with established moderate and severe COPD who met the *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* criteria, 2020 – 2021, and were hospitalized with AECOPD, were enrolled in this prospective observational study. The virus-induced, bacteria-induced, and virus-bacteria-induced AECOPD strata ($n = 60$ each) were formed. Each stratum included 30 patients with occupational COPD and 30 patients with COPD caused by tobacco smoke. Virus-induced AECOPDs were diagnosed by PCR of bronchoalveolar fluid. Length of hospital stay, symptoms, lung function, mean pulmonary artery pressure (mPAP), and type of inflammation were assessed. Cox proportional hazard regression was used to examine the relationships. **Results.** The length of hospital stay was highest in patients with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations of occupational COPD, being equal to (*Me*, IQR) 16.5 (14 – 18) and 18 (16 – 20) days. The virus-induced exacerbations in occupational COPD and in COPD caused by tobacco smoke featured the highest bronchodilation coefficient, 10.9 (9.8 – 11.5)% and 9.2 (8.3 – 10.3)%, respectively, decrease in the diffusing capacity of the lungs (DL_{CO}/V_a) by 42 (40 – 45)% and 49 (47 – 52)%, increase in mPAP by 44 (39 – 45) и 33 (29 – 38) mmHg, and eosinophilic inflammation with blood eosinophil count of 425 (385 – 527) and 350 (310 – 391) cells per μ l ($p > 0.01$). Virus-bacteria-induced AECOPD in occupational COPD and in COPD caused by smoke were characterized by decrease in FEV_1 by 40.2 (36.6 – 42.2)% and 31.0 (28.1 – 33.6%), decrease in DL_{CO}/V_a by 48 (44 – 50)% and 37 (35 – 41)%, increase in mPA by 43 (38 – 46) and 50 (45 – 54) mmHg, and eosinophilic-neutrophilic inflammation in 63.3 and 66.6% of patients. The mid-range FEV_1 , highest DL_{CO}/V_a , and neutrophilic inflammation were seen in patients with bacteria-induced AECOPD. **Conclusion.** Exacerbations of occupational COPD are characterized by more severe functional impairment and inflammation with high eosinophil count when these exacerbations have viral origin.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbations of COPD.

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

Funding. The study was conducted at the expense of the federal budget according to the state assignment 056-00034-21-00.

Ethical review. The study was carried out in compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects stated by Declaration of Helsinki and in accordance with the ethical standards and rules prescribed by the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No.3, 2002 “On the conduct of biomedical research in humans”. The approval was obtained from the Novosibirsk State Medical University Institutional Review Board.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Gerasimenko D.A., Anikina E.V. Virus-induced and bacteria-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease caused by industrial aerosols or tobacco smoke exposure. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 189–198 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-189-198

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является значимой проблемой современной пульмонологии в связи с высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью [1–4]. Доказанными этиологическими факторами ХОБЛ являются табачный дым и промышленные аэрозоли [3]. Обострение – это ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний [5]. Обострение является неблагоприятным событием и рассматривается в качестве основного механизма прогрессирования заболевания [6]. Тяжелые и средней тяжести обострения ХОБЛ ассоциированы с риском смерти [7, 8]. Доказаны взаимосвязи со снижением функции легких, качества жизни больных, повторными обострениями, сердечной недостаточностью и другими коморбидными состояниями [7, 9–11]. Доля больных ХОБЛ с обострениями составляет 33,7 % (данные исследования РОРЕ, Российской части) [12]. Терапия обострений ХОБЛ является достаточно сложной задачей. Несмотря на применение современных методов лечения госпитальная летальность по причине обострения сохраняется на высоком уровне и составляет от 5 до 9 % [13, 14]. Более чем у 50 % больных продолжительность стационарного лечения превышает 7 дней [15]. На современном этапе наиболее перспективным направлением оптимизации терапевтической стратегии является фенотипирование [16]. Так же, как и ХОБЛ в целом, обострения существенно различаются по клиническому течению, функции легких и исходам [17]. Прогноз клинически значимых событий, ответа на лечение позволит индивидуализировать терапевтическую стратегию, что увеличит ее эффективность. Для развития подхода,

основанного на прогнозе, необходимо изучение фенотипов обострений ХОБЛ.

Наиболее значимыми причинами обострений являются вирусная или бактериальная инфекции. Микроорганизмы модифицируют биомеханизмы воспаления [17]. В результате фенотип обострения зависит, с одной стороны, от фенотипа ХОБЛ в стабильную фазу, с другой – от триггера обострения. До 37 % обострений ХОБЛ обусловлены респираторными вирусами или вирусно-бактериальной инфекцией. Наиболее распространенными являются риновирус, респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа [18].

Тем не менее данных о клинико-функциональных характеристиках, воспалении клеточного типа при вирусных или бактериальных обострениях ХОБЛ недостаточно, в т. ч. неизвестны особенности вирусных и бактериальных обострений при ХОБЛ, развившейся в условиях воздействия промышленных аэрозолей (профессиональная ХОБЛ (обусловленная воздействием промышленных аэрозолей) – пХОБЛ) в сравнении с таковой, ассоциированной с табакокурением (ХОБЛ_{ТК}).

Целью данного исследования явилось определение особенностей фенотипов обострений, обусловленных вирусной или бактериальной инфекцией, развившихся при пХОБЛ или ХОБЛ_{ТК}.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены больные ХОБЛ ($n = 180$; возраст – 45–65 лет) средней или тяжелой степени согласно критериям Глобаль-

ной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2020–2021) [5], госпитализированные с обострением ХОБЛ. Под обострением понималось ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний, продолжается > 2 суток и приводит к изменению применяемой терапии [5]. Продолжительность проспективного наблюдения составила 13 мес. после индексного обострения. В зависимости от фенотипа инфекции, вызвавшей обострение, сформированы 3 страты: вирусные ($n = 60$), бактериальные ($n = 60$) и вирусно-бактериальные ($n = 60$) обострения. В каждую из страт включали больных ХОБЛ_{ТК} ($n = 30$) и пХОБЛ ($n = 30$).

Вирусная этиология обострения определялась при исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени (РВ) на РНК риновируса, респираторно-синцициального вируса, вирусов гриппа А и В, бактериальная – на основании наличия гнойной мокроты (преобладание нейтрофильных лейкоцитов при цитологическом исследовании БАЛЖ), выявления бактериального агента культуральным методом. При одновременном выявлении в БАЛЖ генетического материала вирусов и положительных результатах бактериологического исследования случай относился к вирусно-бактериальным обострениям.

С марта 2020 г. для оценки критерия невключения больных в исследование материал орофарингеального мазка подвергался исследованию на наличие SARS-CoV-2 методом ПЦР РВ.

Критерии включения в исследование:

- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2011–2021);
- госпитализация в связи с обострением ХОБЛ;
- выявление в БАЛЖ РНК вирусов и / или положительный результат бактериологического исследования;
- наличие в медицинской карте результатов спирометрии, выполненной в течение 12 мес. до скрининга, с возможностью оценки приемлемости и воспроизводимости теста, постбронходилаторные значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 30–79 % включительно;
- возраст 45–65 лет;
- в подгруппы ХОБЛ_{ТК} включены курящие и бывшие курильщики (индекс курения ≥ 10 пачко-лет) и одновременно отсутствие профессиональных рисков здоровью;
- в подгруппы пХОБЛ включены лица, представившие документацию о воздействии на рабочем месте кремнийсодержащей пыли с превышением предельно допустимой концентрации (ПДК);
 - стаж работы в данных условиях ≥ 5 лет;
 - появление персистирующих респираторных симптомов и / или спирометрических призна-

ков бронхообструкции через ≥ 1 год работы в данных условиях.

Критерии невключения в исследование:

- потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких до развития обострения ХОБЛ;
- другие, кроме ХОБЛ, хронические заболевания бронхолегочной системы;
- хирургическое вмешательство с уменьшением объема легких в анамнезе;
- выраженная деформация грудной клетки;
- пневмония в день госпитализации;
- злокачественные новообразования;
- аутоиммунные заболевания;
- сердечная недостаточность III стадии, хроническая болезнь почек (С5), цирроз печени (класс В и С по Чайлд–Пью);
- наличие признаков ХОБЛ до начала работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей;
- паразитозы на момент скрининга;
- аллергии в стадии обострения;
- системные заболевания крови;
- инфекция вирусом иммунодефицита человека;
- положительные результаты исследования материала орофарингеального мазка методом ПЦР РВ на РНК SARS-CoV-2 во время индексного события.

Критерии исключения из исследования:

- одновременно отрицательные результаты ПЦР РВ на респираторные вирусы;
- отрицательные результаты бактериологического исследования;
- отсутствие гнойной мокроты.

Статус курения определялся при анкетировании больных.

Гигиенический анализ условий труда выполнен в соответствии с требованиями Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». Данные о фактических концентрациях компонентов промышленных аэрозолей на рабочих местах обследуемых пациентов получены при анализе представленных ими результатов специальной оценки условий труда при последнем периодическом медицинском осмотре в Центре профессиональной патологии Новосибирска (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25»).

Больные пХОБЛ работали на предприятиях машиностроения (ОКВЭД 30.20.4, 30.30) и производства стекла (ОКВЭД 23.13). Среднесменная концентрация кремнийсодержащей пыли в воздухе рабочей зоны составляла 6,5 (3,1–6,0) мг / м³ (6,5 ПДК), максимальная разовая концентрация – 25,3 (10,2–27,0) мг / м³ (8,4 ПДК).

Характеристика больных на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Все больные получали терапию при ХОБЛ и обострении в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [6]. В группе пХОБЛ тройную терапию ингаляционными глюкокортикостероида-

Таблица 1
Характеристика больных на момент включения в исследование
Table 1
Patient characteristics at baseline

Параметр	Обострения, вызванные инфекцией:						p
	вирусной		бактериальной		вирусно-бактериальной		
	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	
Возраст, годы	51 (48–54)	53 (49–55)	56 (52–59)	58 (53–60)	50 (48–56)	52 (49–54)	0,008 ^{4, 6}
Пол, n (%):							
• мужчины	29 (96,7)	28 (93,3)	28 (93,3)	27 (90,0)	29 (96,7)	27 (90,0)	0,446
• женщины	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	3 (10,0)	1 (3,3)	3 (10,0)	Н/п
Курящие, n (%)	10 (33,3)	30 (100,0)	11 (36,7)	30 (100,0)	9 (30,0)	30 (100,0)	0,001 ^{1, 2, 3}
Стаж курения, годы	29 (27–33)	28 (25–34)	27 (25–32)	30 (26–34)	28 (26–33)	29 (25–32)	0,528
Стаж работы, годы	18 (15–21)	Н/п	20 (17–23)	Н/п	19 (15–22)	Н/п	0,362
Продолжительность ХОБЛ, годы	11 (8–13)	10 (8–12)	13 (9–14)	11 (8–14)	12 (9–15)	11 (8–14)	0,195
ОФВ ₁ до обострения, % _{допк}	60 (57–63)	58 (56–62)	59 (57–61)	57 (56–62)	58 (56–63)	57 (55–62)	0,471
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ до обострения	0,61 (0,56–0,64)	0,57 (0,55–0,60)	0,60 (0,55–0,63)	0,58 (0,56–0,61)	0,58 (0,56–0,64)	0,58 (0,55–0,63)	0,475
Коморбидность, n (%):							
• артериальная гипертензия	7 (23,3)	6 (20,0)	6 (20,0)	8 (26,7)	8 (26,7)	7 (23,3)	0,184
• сахарный диабет	4 (13,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	5 (16,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	Н/п
• ожирение	8 (26,7)	9 (30,0)	7 (23,3)	9 (30,0)	10 (33,3)	11 (36,7)	0,065
• сердечная недостаточность	16 (53,3)	10 (33,3)	16 (53,3)	9 (30,0)	18 (60,0)	11 (36,7)	0,007 ^{1, 2, 3}
• ишемическая болезнь сердца	12 (40,0)	9 (30,0)	13 (43,3)	8 (26,7)	14 (46,7)	10 (33,3)	0,009 ^{1, 2, 3}

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Н/п – неприменимо; достоверность различий между подгруппами: ¹ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусных обострений; ² – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе бактериальных обострений; ³ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусно-бактериальных обострений; ⁴ – пХОБЛ в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁵ – пХОБЛ в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений; ⁶ – ХОБЛ_{тк} в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁷ – ХОБЛ_{тк} в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений.

Note: significance of differences between the subgroups: ¹ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with viral exacerbations; ² – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with bacteria-induced exacerbations; ³ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-bacteria-induced exacerbations; ⁴ – occupational COPD in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations; ⁵ – occupational COPD in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations; ⁶ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations; ⁷ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations.

ми (ГКС), длительно действующими β_2 -агонистами и длительно действующими М-холинолитическими препаратами получали 11 (12,2 %) больных, двойную бронходилатацию – 89 (87,8 %).

Во время обострения короткодействующие бронхолитические препараты и системные ГКС получали все больные, антибактериальную терапию – 30 (33,3 %) участников. В группе ХОБЛ_{тк} тройную терапию получали 40 (44,4 %), двойную бронходилатацию – 50 (55,6 %) больных. Во время обострения короткодействующие бронхолитические препараты и системные ГКС получали все больные, антибактериальную терапию – 30 (33,3 %) пациентов.

Фенотипы исследовались по индексному обострению. С этой целью выполнялись оценка симптомов по шкале COPD Assessment Test (CAT) [19], спирометрия с пробой с бронхолитическим препаратом – при помощи спирометра МАС2-С («Белинтелмед», Республика Беларусь) [20], бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода – методом одиночного вдоха (DL_{CO} / V_a) при помощи бодиплетизмографа *Power Cube Body* (Shiller, Германия) [21], доплер-эхокар-

диография – при помощи сканера *Mindray DC-N3*, («Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс», КНР), оценка газового состава артериальной крови – при помощи анализатора ОРТИ (ОРТИ *Medical Systems*, США), измерение сатурации кислорода, фибробронхоскопия и цитологическое исследование БАЛЖ – при помощи бронхоскопа ВФ-ХТ160 (*Olympus Medical Systems Corp.*, Япония), гемография.

Признаками воспаления с эозинофилией считались число эозинофилов в периферической крови > 300 клеток в 1 мкл и / или доля эозинофилов в БАЛЖ > 3 %. Признаками воспаления с нейтрофилезом считались доля нейтрофилов в БАЛЖ > 64 %, малоклеточного воспаления – содержание в БАЛЖ эозинофилов < 3 % и нейтрофилов < 64 % при отсутствии эозинофилии крови, смешанного воспаления – содержание в БАЛЖ эозинофилов > 3 % (эозинофилы крови > 300 клеток в 1 мкл), нейтрофилов > 64 % [22, 23]. Через 13 мес. повторно определялся клеточный тип воспаления.

Статистический анализ выполнен при помощи программы SPSS24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы ($p < 0,01$) рассчитывался с учетом

поправки Бонферрони для множественных сравнений ($p < 0,05$) и сравнения 2 групп. Применялись стандартные методы описательной статистики – для непрерывных переменных рассчитывались медиана (Me) и межквартильный интервал, данные представлены в виде Me (25–75-й перцентиль), для ординальных и номинальных переменных определяли доли (%). Для сравнения групп по непрерывным переменным применялся тест Крускала–Уоллиса, по качественным – критерий χ^2 . Взаимосвязи определялись методом логистической регрессии, время до повторных обострений оценивалось при помощи регрессии Кокса. Значимость отличия коэффициентов от нуля определялась при помощи статистики Вальда. Построение многофакторных моделей проводилось последовательным исключением факторов, вошедших в прогноз с недостоверными весовыми коэффициентами, начиная с фактора с наименьшим весовым коэффициентом. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включались следующие параметры: курение, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (переменные составляли 0 или 1), возраст.

Результаты

У пациентов с ХОБЛ установлена этиология вирусных обострений.

В группе больных пХОБЛ:

- риновирус – у 22 (73,4 %);
- респираторно-синцитиальный вирус – у 7 (23,3 %);
- вирусы гриппа – у 1 (3,3 %) пациента.

В группе больных ХОБЛ_{ТК}:

- риновирус – у 23 (76,6 %);
- респираторно-синцитиальный вирус – у 5 (16,7 %);
- вирус гриппа – у 2 (6,7 %) пациентов.

У лиц с вирусно-бактериальными обострениями ХОБЛ:

- РНК риновируса – у 21 (70,0 %) больного пХОБЛ и 22 (73,4 %) пациентов с ХОБЛ_{ТК};
- респираторно-синцитиальный вирус – у 8 (26,7 %) больных пХОБЛ и 7 (23,3 %) больных ХОБЛ_{ТК};
- вирусы гриппа – по 1 (3,3 %) больному пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} ($p > 0,01$).

Этиология бактериальных обострений у больных пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК}:

- *Moraxella catarrhalis* – у 5 (16,7 %) и 3 (10,0 %);
- *Haemophilus influenzae* – у 4 (13,3 %) и 9 (30 %);
- *Streptococcus pneumoniae* – у 5 (16,7 %) и 11 (36,7 %);
- *Staphylococcus aureus* (MRSS) – у 7 (23,3 %) и 5 (16,7 %);
- *S. aureus* (MRSA) – у 9 (30,0 %) и 6 (20,0 %) ($p < 0,01$);
- *Pseudomonas aeruginosa* – у 6 (20,0 %) и 5 (16,7 %);
- *Klebsiella pneumoniae* – у 4 (13,3 %) и 4 (13,3 %) ($p > 0,01$) больных соответственно.

В подгруппах вирусно-бактериальных обострений у больных пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} обнаружены следующие возбудители:

- *Moraxella catarrhalis* – у 6 (20,0 %) и 2 (6,7 %);
- *H. influenzae* – у 5 (16,7 %) и 11 (36,7 %);
- *S. pneumoniae* – у 6 (20,0 %) и 13 (43,3 %);
- *S. aureus* (MRSS) – у 6 (20,0 %) и 3 (10,0 %);

- *S. aureus* (MRSA) – у 11 (36,7 %) и 7 (23,3 %) ($p < 0,01$);
- *P. aeruginosa* – у 7 (23,3 %) и 8 (26,7 %);
- *K. pneumoniae* – у 4 (13,3 %) и 5 (16,7 %) ($p > 0,01$) больных соответственно.

У 36 больных выделено ≥ 2 бактериальных агентов.

Наибольшая продолжительность госпитализации отмечена у больных пХОБЛ при вирусных и вирусно-бактериальных обострениях – 16,5 (14–18) и 18 (16–20) дней, тогда как при ХОБЛ_{ТК} – 13 (12–14,5) и 15 (14–16) дней соответственно ($p = 0,002$).

Результаты оценки симптомов ХОБЛ, функции легких и давления в легочной артерии во время обострения представлены в табл. 2.

Степень тяжести симптомов по САТ была выше у больных с вирусными и вирусно-бактериальными обострениями. Наиболее тяжелые симптомы наблюдалась при обострениях пХОБЛ, вызванных вирусом, а также при вирусно-бактериальных обострениях ХОБЛ_{ТК}. В подгруппах бактериальных обострений оценка по САТ была выше у больных ХОБЛ_{ТК}.

Наиболее интенсивный кашель отмечен при вирусных и вирусно-бактериальных обострениях, преимущественно при пХОБЛ. Продуктивность кашля была наибольшей в подгруппе бактериальных обострений ХОБЛ_{ТК}. Обострения пХОБЛ характеризовались небольшим объемом мокроты.

Одышка являлась основным симптомом у всех обследуемых. Большая интенсивность одышки регистрировалась у больных с вирусными обострениями пХОБЛ и вирусно-бактериальными обострениями – при ХОБЛ_{ТК}.

Тяжесть бронхообструкции была выше в подгруппах вирусно-бактериальных обострений, наибольшей – при ХОБЛ_{ТК}, средние значения определялись в подгруппах бактериальных обострений, наименьшей – вирусных при таком же соотношении между этиологически обусловленными фенотипами. Отмечено увеличение обратимости бронхообструкции при вирусной инфекции по сравнению с бактериальной. Более высокий коэффициент бронходилатации отмечен при пХОБЛ.

Вирусные и вирусно-бактериальные обострения характеризовались снижением уровня DL_{CO} / V_a – при вирусных обострениях выявлены меньшие значения в подгруппе пХОБЛ, при вирусно-бактериальных – в подгруппе ХОБЛ_{ТК}. Распределение значений сатурации кислорода, парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) соответствовали распределению DL_{CO} / V_a .

Систолическое давление в легочной артерии было выше в период вирусных и вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ. При вирусных обострениях более высокие значения установлены у больных пХОБЛ, при вирусно-бактериальных – у лиц с ХОБЛ_{ТК}.

Результаты анализа клеточного типа воспаления представлены в табл. 3.

В период обострения доля больных с эозинофилией была достоверно выше при вирусных обострениях, с нейтрофилезом – при бактериальных, с эозинофилией и нейтрофилезом – при вирусно-бактериальных

Таблица 2
Респираторные симптомы, функция легких, давление в легочной артерии во время обострения хронической обструктивной болезни легких

Table 2
Respiratory symptoms, lung function, and pulmonary artery pressure during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Параметр	Обострения, вызванные инфекцией:						p
	вирусной		бактериальной		вирусно-бактериальной		
	пХОБЛ	ХОБЛ _{ТК}	пХОБЛ	ХОБЛ _{ТК}	пХОБЛ	ХОБЛ _{ТК}	
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	
САТ, баллы	24 (22–27)	21 (19–23)	16 (13–17)	18 (15–19)	25 (24–28)	28 (26–32)	0,001 ^{1–4, 6, 7}
Вопрос 1 (кашель)	4 (3–4)	2 (2–3)	2 (1–2)	2 (1–3)	4,5 (4–5)	3 (2–3)	0,001 ^{1, 3, 4, 7}
Вопрос 2 (мокрота)	0 (0–1)	2 (1–3)	1 (1–2)	4 (3–4)	2 (1–3)	3 (2–3)	0,001 ^{1–7}
Вопрос 3 (сдавленность в грудной клетке)	4 (3–4)	3 (2–3)	2 (1–3)	2 (1–2)	4 (2,5–4)	4 (3–4)	0,001 ^{1, 4, 6, 7}
Вопрос 4 (одышка)	4 (4–4,5)	3 (3–4)	3 (2–4)	2 (2–3)	3 (2–3)	4,5 (4–5)	0,001 ^{1–6}
ОФВ ₁ , % доп.	52,1 (50,4–54,2)	46,3 (43,0–49,2)	45,5 (43,3–49,8)	39,1 (35,4–41,6)	40,2 (36,6–42,2)	31,0 (28,1–33,6)	0,001 ^{1–7}
Коэффициент бронходилатации, %	10,9 (9,8–11,5)	9,2 (8,3–10,3)	8,1 (6,4–9,6)	5,3 (3,0–6,5)	9,0 (8,8–10,1)	7,2 (5,2–8,4)	0,002 ^{1–7}
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,53 (0,51–0,56)	0,45 (0,43–0,48)	0,45 (0,42–0,48)	0,38 (0,36–0,42)	0,39 (0,37–0,41)	0,30 (0,27–0,32)	0,007 ^{1–7}
ЖЕЛ, % доп.	98,2 (95,7–99,5)	99,5 (96,9–102,6)	99,1 (97,2–100,4)	101,6 (96,5–103,7)	98,0 (97,7–99,8)	98,7 (96,3–99,4)	0,209
DL _{CO} / V _a , % доп.	42 (40–45)	49 (47–52)	51 (48–56)	60 (58–63)	48 (44–50)	37 (35–41)	0,001 ^{1–7}
СДЛА, мм рт. ст.	44 (39–45)	33 (29–38)	29 (27–32)	22 (18–24)	43 (38–46)	50 (45–54)	0,001 ^{1–4, 6, 7}
SpO ₂ в покое, %	92 (91–95)	94 (92–96)	96 (94–97)	97 (96–99)	93 (92–95)	91 (90–92)	0,008 ^{1, 3, 4, 6, 7}
PaO ₂ , мм рт. ст.	62 (56–64)	70 (65–73)	82 (75–88)	83 (76–89)	61 (55–63)	52 (48–57)	0,003 ^{1, 3, 4, 6, 7}

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{ТК} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; САТ (COPD assessment test) – шкала оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; SpO₂ – сатурация кислорода; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; достоверность различий между подгруппами: ¹ – пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} в группе вирусных обострений; ² – пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} в группе бактериальных обострений; ³ – пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} в группе вирусно-бактериальных обострений; ⁴ – пХОБЛ в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁵ – пХОБЛ в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений; ⁶ – ХОБЛ_{ТК} в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁷ – ХОБЛ_{ТК} в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений.

Note: Significance of differences between the subgroups: ¹ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-induced exacerbations, ² – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with bacteria-induced exacerbations, ³ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-bacteria-induced exacerbations, ⁴ – occupational COPD in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁵ – occupational COPD in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations, ⁶ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁷ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations.

обострениях. Отмечено большее число эозинофилов крови при вирусных обострениях пХОБЛ – 425 (385–527) кл. / мкл, тогда как при ХОБЛ_{ТК} – 350 (310; 391) кл. / мкл; $p = 0,001$.

Через 1 мес. после регресса обострений наблюдалось изменение клеточного типа воспаления. В сравнении со стабильной фазой в период вирусного обострения вероятность воспаления с эозинофилией у больных пХОБЛ оказалась больше в 10,3 раза (отношение шансов (ОШ) – 10,3; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 5,2–25,8; $p = 0,0002$), ХОБЛ_{ТК} – в 3 раза (ОШ – 3,0; 95%-ный ДИ – 1,4–9,5; $p = 0,037$). Во время бактериального обострения вероятность воспаления с нейтрофилизом у больных пХОБЛ оказалась больше в 6,0 раз (ОШ – 6,0; 95%-ный ДИ – 2,5–9,4; $p = 0,001$); при вирусно-бактериальных обострениях по отношению к стабильной фазе вероятность смешанного обострения – больше у больных пХОБЛ в 8,6 раза (ОШ – 8,6; 95%-ный ДИ – 2,1–14,5; $p = 0,001$), у больных ХОБЛ_{ТК} – в 8 раз (ОШ – 8,0; 95%-ный ДИ – 2,2–15,7; $p = 0,001$).

Методом логистической регрессии определены факторы, в наибольшей степени взаимосвязанные с вирусными обострениями ХОБЛ (табл. 4).

Обсуждение

Патогенетической основой обострения ХОБЛ может быть как модификация биомеханизмов воспаления бронхолегочной системы, так и временное увеличение активности воспаления того же паттерна, что и в стабильную фазу [5]. При развитии обострения при участии инфекционных агентов предполагается формирование отдельного фенотипа, зависящего и от эндотипа ХОБЛ, и от свойств внешнего фактора.

Известно, что обострения ХОБЛ, вызванные вирусно-бактериальной инфекцией, характеризуются большей продолжительностью и длительностью госпитализации [15, 24], что наблюдалось и в данном исследовании. Дополнительно определена еще большая продолжительность госпитализации в связи с обострением у больных пХОБЛ.

Таблица 3
Тип клеточного воспаления; n (%)Table 3
Type of inflammation cells; n (%)

Тип воспаления	Обострения, вызванные инфекцией:						p
	вирусной		бактериальной		вирусно-бактериальной		
	пХОБЛ	ХОБЛ _{ТК}	пХОБЛ	ХОБЛ _{ТК}	пХОБЛ	ХОБЛ _{ТК}	
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	
Во время обострения							
Эозинофилия	16 (53,3)	18 (60,0)	5 (16,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	0,005 ⁴⁻⁷
Нейтрофилез	9 (30,0)	7 (23,3)	18 (60,0)	20 (66,6)	6 (20,0)	5 (16,7)	0,004 ^{4,6}
Эозинофилия и нейтрофилез	5 (16,7)	5 (16,7)	7 (23,3)	5 (16,7)	19 (63,3)	20 (66,6)	0,002 ^{5,7}
Через 1 мес. после обострения в стабильную фазу болезни							
Эозинофилия	3 (10,0)	10 (33,3)	1 (3,3)	9 (30,0)	0 (0)	8 (26,7)	н/п
Нейтрофилез	5 (16,7)	14 (46,7)	6 (20,0)	17 (56,7)	4 (13,3)	15 (50,0)	н/п
Эозинофилия и нейтрофилез	0 (0)	5 (16,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	5 (16,7)	6 (20,0)	н/п
Малоклеточное воспаление	22 (73,3)	1 (3,3)	21 (70,0)	2 (6,7)	21 (70,0)	1 (3,3)	н/п

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{ТК} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; н/п – неприменимо; достоверность различий между подгруппами: ¹ – пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} в группе вирусных обострений, ² – пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} в группе бактериальных обострений, ³ – пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} в группе вирусно-бактериальных обострений, ⁴ – пХОБЛ групп вирусных и бактериальных обострений, ⁵ – пХОБЛ групп вирусных и вирусно-бактериальных обострений, ⁶ – ХОБЛ_{ТК} вирусных и бактериальных обострений, ⁷ – ХОБЛ_{ТК} вирусных и вирусно-бактериальных обострений.

Note: significance of differences between the subgroups: ¹ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-induced exacerbations, ² – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with bacteria-induced exacerbations, ³ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-bacteria-induced exacerbations, ⁴ – occupational COPD in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁵ – occupational COPD in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations, ⁶ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁷ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations.

Таблица 4
Результаты многофакторного анализа фенотипов обострений хронической обструктивной болезни легкихTable 4
Multiply logistic regression results for various phenotypes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

пХОБЛ	ОШ (95%-ный ДИ)	p	ХОБЛ _{ТК}	ОШ (95%-ный ДИ)	p
Вирусные обострения					
Воспаление с эозинофилией	2,01 (1,19–6,32)	0,001	Воспаление с эозинофилией	3,52 (2,05–10,48)	0,001
DL _{CO} / V _a , %	0,89 (0,42–0,98)	0,03	Коэффициент бронходилатации, %	1,17 (1,05–4,01)	0,005
Среднесменная концентрация кремнийсодержащей пыли в воздухе рабочей зоны, мг / м ³	1,26 (1,08–4,36)	0,015	Стаж курения, годы	1,12 (1,03–4,05)	0,010
Бактериальные обострения					
Воспаление с нейтрофилезом	2,24 (1,47–4,22)	0,025	Воспаление с нейтрофилезом	4,01 (1,99–9,35)	0,018
			DL _{CO} / V _a , % _{допж.}	1,16 (1,03–2,74)	0,003
Вирусно-бактериальные обострения					
Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом	2,97 (1,51–8,16)	0,032	Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом	4,05 (2,10–7,93)	0,021
Стаж работы, годы	1,11 (1,01–7,46)	0,001	ОФВ ₁ , %	0,86 (0,42–0,97)	
			Стаж курения	1,20 (1,05–3,16)	0,007

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{ТК} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Одновременно, по данным ряда работ, указывается на отсутствие отличий вирусных обострений по потребности в респираторной поддержке [24]. Ранее опубликованы данные о тяжести бронхообструкции при вирусно-бактериальных обострениях, снижении DL_{CO} при обострениях, ассоциированных с инфекцией [25]. По результатам настоящей работы определены

большая тяжесть симптомов и нарушения функции легких при вирусных и вирусно-бактериальных обострениях. Дополнительно выявлены различия фенотипов обострений при пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} (табл. 5).

Согласно полученным результатам, выдвинуто предположение о вовлечении в процесс воспаления легочной паренхимы при вирусных обострениях. В та-

Таблица 5
Фенотипы обострений хронической обструктивной болезни легких в зависимости от триггера и фенотипа в стабильную фазу

Table 5
Phenotypes of COPD exacerbations depending on the trigger and phenotype in the stable phase

Обострения:		
вирусные	бактериальные	вирусно-бактериальные
Длительные госпитализации	Продуктивный кашель	Длительные госпитализации
Тяжелая одышка, интенсивный сухой кашель	Средние значения ОФВ ₁	Тяжелая одышка, интенсивный кашель (малопродуктивный при пХОБЛ)
Обратимость бронхообструкции	Умеренное снижение DL _{CO} / V _a	Тяжелая бронхообструкция
Снижение DL _{CO} / V _a	Нет обратимости бронхообструкции	Снижение DL _{CO} / V _a
Гипоксемия	Нет легочной гипертензии	Гипоксемия
Легочная гипертензия		Легочная гипертензия
Больше при пХОБЛ		Больше при ХОБЛ _{тк}
Воспаление с эозинофилией	Воспаление с нейтрофилезом	Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем.

ком случае большая выраженность снижения DL_{CO} и гипоксемии при пХОБЛ может быть связана с особенностями фенотипа в стабильную фазу – выраженным интерстициальным компонентом [26]. Преимущественное снижение DL_{CO} / V_a у больных ХОБЛ_{тк} при вирусно-бактериальных обострениях объясняется сочетанием тяжелой бронхообструкции и вероятным интерстициальным компонентом, связанным с вирусным поражением.

Клиническая картина вирусных обострений пХОБЛ отличалась тяжелой одышкой и интенсивным сухим кашлем. Результаты наблюдения согласуются с установленным фактом атрофии слизистой оболочки бронхов при воздействии промышленных аэрозолей [26].

В подгруппе вирусных обострений ХОБЛ преобладало воспаление с эозинофилией. С учетом известных данных результат может быть объяснен особенностями иммунного ответа на вирус. При вирусной инфекции увеличивается число врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), также участвующих в патогенезе ХОБЛ. Клетками-эффекторами воспаления, ассоциированного с ILC2, являются эозинофилы [27]. Для риновирусной инфекции характерен высокий уровень ССЛ5 – белка, участвующего в воспалении при ХОБЛ и маркера воспаления с эозинофилией [28]. При этом вопрос об ассоциации вирусных обострений ХОБЛ с увеличением эозинофилов в мокроте (БАЛЖ) нельзя признать окончательно решенным. Так, по данным одноцентрового исследования *J. G. Jang et al.*, вирус-позитивные обострения ХОБЛ ($n = 108$) характеризовались, наоборот, высоким уровнем нейтрофилов и С-реактивного белка крови, что говорит о возможной гетерогенности иммунного ответа на разные вирусы [29].

Заключение

По результатам многофакторного анализа определены различия предикторов в зависимости от этиологии

обострения ХОБЛ и фенотипа заболевания в стабильную фазу.

Клинические проявления бактериальных обострений отличались кашлем с мокротой и наименьшими изменениями функции легких, а также необратимой бронхообструкцией. Наибольшие показатели DL_{CO} / V_a установлены при бактериальных обострениях. Как и ожидалось, наиболее распространенным явился нейтрофильный тип воспаления.

Обострения ХОБЛ, обусловленной контактом с промышленными аэрозолями, вызванные вирусной инфекцией, характеризуются не только более тяжелыми функциональными нарушениями и воспалением, но и высоким уровнем эозинофилии.

Литература

- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- INME. GBD Compare | Viz Hub. Available at: <https://vizhub.health-data.org/gbd-compare/> [Assessed: July 13, 2021].
- Gerayeli FV, Milne S, Cheung C. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
- 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 [Assessed: July 13, 2021].
- Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- 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. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201518.

8. Naya I.P., Tombs L., Muellerova H. et al. Long-term outcomes following first short-term clinically important deterioration in COPD. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-018-0928-3.
9. Kerkhof M., Voorham J., Dorinsky P. et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax.* 2020; 75 (9): 744–753. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214457.
10. Sato M., Chubachi S., Sasaki M. et al. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1269–1278. DOI: 10.2147/COPD.S105454.
11. Westerik J.A.M., Metting E.I., van Boven J.F.M. et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 31. DOI: 10.1186/s12931-017-0512-2.
12. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52.
13. Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С. и др. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452.
14. 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. DOI: 10.2147/IJGM.S312045.
15. Crisafulli E., Ielpo A., Barbata E. et al. Clinical variables predicting the risk of a hospital stay for longer than 7 days in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 261. DOI: 10.1186/s12931-018-0951-4.
16. Brandsma C.A., Van den Berge M., Hackett T.L. et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J. Pathol.* 2020; 250 (5): 624–635. DOI: 10.1002/path.5364.
17. Jones T.P.W., Brown J., Hurst J.R. et al. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five year hospitalisation cohort. *Respir. Med.* 2020; 167: 105979. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105979.
18. Jafarnejad H., Moghoofei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
19. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
20. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
21. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
22. Pavord I.D., Lettis S., Anzueto A., Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 731–741. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30148-5.
23. Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1043–1052. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.042.
24. Gunasekaran K., Ahmad M., Rehman S. et al. Impact of a positive viral polymerase chain reaction on outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (21): 8072. DOI: 10.3390/ijerph17218072.
25. Wilkinson T.M.A., Hurst J.R., Perera W.R. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006; 129 (2): 317–324. DOI: 10.1378/chest.129.2.317.
26. Шпагина Л.А., Котова О.С., Сараскина Л.Е., Ермакова М.А. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45.
27. Fonseca W., Lukacs N.W., Elesela S., Malinczak C.A. Role of ILC2 in viral-induced lung pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 675169. DOI: 10.3389/fimmu.2021.675169.
28. Wronski S., Beinke S., Obernolte H. et al. Rhinovirus-induced human lung tissue responses mimic COPD and asthma gene signatures. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2021; 65 (5): 544–554. DOI: 10.1165/rcmb.2020-0337OC.
29. 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. DOI: 10.2147/COPD.S306916.

Поступила: 08.09.21
Принята к печати: 27.11.21

References

1. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. INME. GBD Compare | Viz Hub. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [Assessed: July 13, 2021].
4. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
5. 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 [Assessed: July 13, 2021].
6. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
7. 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. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
8. Naya I.P., Tombs L., Muellerova H. et al. Long-term outcomes following first short-term clinically important deterioration in COPD. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-018-0928-3.
9. Kerkhof M., Voorham J., Dorinsky P. et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax.* 2020; 75 (9): 744–753. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214457.
10. Sato M., Chubachi S., Sasaki M. et al. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1269–1278. DOI: 10.2147/COPD.S105454.
11. Westerik J.A.M., Metting E.I., van Boven J.F.M. et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 31. DOI: 10.1186/s12931-017-0512-2.
12. Zыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. et al. [Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52 (in Russian).
13. Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С. et al. [Predictors of poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452 (in Russian).
14. 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. DOI: 10.2147/IJGM.S312045.
15. Crisafulli E., Ielpo A., Barbata E. et al. Clinical variables predicting the risk of a hospital stay for longer than 7 days in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 261. DOI: 10.1186/s12931-018-0951-4.
16. Brandsma C.A., Van den Berge M., Hackett T.L. et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from

- disease mechanisms to precision medicine. *J. Pathol.* 2020; 250 (5): 624–635. DOI: 10.1002/path.5364.
17. Jones T.P.W., Brown J., Hurst J.R. et al. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five year hospitalisation cohort. *Respir. Med.* 2020; 167: 105979. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105979.
 18. Jafarnejad H., Moghoofoei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
 19. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
 20. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
 21. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
 22. Pavord I.D., Lettis S., Anzueto A., Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 731–741. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30148-5.
 23. Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1043–1052. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.042.
 24. Gunasekaran K., Ahmad M., Rehman S. et al. Impact of a positive viral polymerase chain reaction on outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (21): 8072. DOI: 10.3390/ijerph17218072.
 25. Wilkinson T.M.A., Hurst J.R., Perera W.R. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006; 129 (2): 317–324. DOI: 10.1378/chest.129.2.317.
 26. Shpagina L.A., Kotova O.S., Saraskina L.E., Ermakova M.A. et al. [Peculiarities of cellular molecular mechanisms of professional chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45 (in Russian).
 27. Fonseca W., Lukacs N.W., Elesela S., Malinczak C.A. Role of ILC2 in viral-induced lung pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 675169. DOI: 10.3389/fimmu.2021.675169.
 28. Wronski S., Beinke S., Obernolte H. et al. Rhinovirus-induced human lung tissue responses mimic COPD and asthma gene signatures. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2021; 65 (5): 544–554. DOI: 10.1165/rmb.2020-0337OC.
 29. 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. DOI: 10.2147/COPD.S306916.

Received: September 08, 2021

Accepted for publication: November 27, 2021

Информация об авторах / Author Information

Шпагина Любовь Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: lashpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Lyubov A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, head of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: lashpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Котова Ольга Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Olga S. Kotova, Doctor of Medicine, Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Шпагин Илья Семенович — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Ilya S. Shpagin, Doctor of Medicine, Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Кузнецова Галина Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Galina V. Kuznetsova, Candidate of Medicine, Assistant of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Герасименко Дмитрий Алексеевич — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>)

Dmitrij A. Gerasimenko, graduate student of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>)

Аникина Екатерина Валентиновна — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Ekaterina V. Anikina, graduate student of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Участие авторов

Шпагина Л.А. — концепция и дизайн исследования
Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В. — сбор и обработка материала

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. — написание текста

Шпагина Л.А. — утверждение итогового варианта рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shpagina L.A. — concept and design of the study

Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Gerasimenko D.A., Anikina E.V. — data collection, analysis and interpretation

Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. — writing the text

Shpagina L.A. — approval of the final version of the manuscript

All authors made a significant contribution to conduction of the study and preparation of the article, had read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.