

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ В КРОВИ

Д.И. Мурашко^{1}, А.Д. Таганович¹, Н.Н. Ковганко¹, И.А. Никитина¹, А.В. Колб¹,
Л.С. Бозуш², Е.И. Давидовская², О.А. Будник²*

¹Белорусский государственный медицинский университет,
220116, Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83; *эл. почта: dashamurashka@mail.ru

²Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
220080, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 157

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из самых распространённых патологий дыхательной системы, которая характеризуется нарастающим ограничением воздушного потока. Течение ХОБЛ нестабильно и нередко сопровождается периодами обострения, когда респираторные симптомы заболевания существенно усиливаются. Частота обострений ХОБЛ является важным предиктором её течения, позволяющим прогнозировать снижение функции лёгочной ткани и исход заболевания. В настоящее время оценка риска будущих обострений ХОБЛ у пациента осуществляется на основании истории предыдущих обострений, а об улучшении его состояния судят на основании ослабления симптомов ХОБЛ. Отсутствие объективных критериев не позволяет однозначно судить о вероятности развития острых состояний и эффективности лечения пациентов с ХОБЛ. На основании анализа литературных данных сделан вывод о потенциальной информативности определения с этой целью уровня хемокинов (CXCL5, CXCL8, CXCR1/2, CD44v6), HIF-1 α , прокальцитонина, альбумина и С-реактивного белка, клеток лейкоцитарного ряда, а также их возможной комбинации в периферической крови пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ; биомаркеры; CXCL5; CXCL8; CXCR1/2; CD44v6; HIF-1 α ; белки острой фазы воспаления; клетки крови

DOI: 10.18097/PBMCR1579

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — это заболевание дыхательной системы, которое характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока и деструкцией соединительной ткани [1]. В 2024 г. ХОБЛ занимала четвертое место в мировой структуре смертности взрослого населения. [2]. Наряду с этим заболеваемость ХОБЛ продолжает нарастать вследствие постоянного воздействия основных факторов риска её развития: урбанизации, курения, загрязнения воздуха [3]. По прогнозам экспертов, в период до 2050 г. мировые затраты на лечение ХОБЛ обойдутся в 326 трлн. долларов США [3]. К 2030 году текущие расходы на диагностику и терапию этого заболевания возрастут более, чем вдвое, и превысят затраты на лечение сердечно-сосудистой патологии [4].

В клинической практике для установления диагноза ХОБЛ с помощью спирометрии определяются критерии ограничения скорости воздушного потока. Основным среди них является отношение величины объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), измеренным после проведения пробы с бронходилататором. При ХОБЛ показатель ОФВ1/ФЖЕЛ не превышает 0,7 [5]. При составлении плана лечения также оценивается тяжесть течения заболевания. В соответствии с критериями

Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD), степень ограничения скорости воздушного потока определяется на основании постбронходилатационного значения ОФВ1 (в % от должного). Если это значение превышает 80%, диагностируется лёгкая степень тяжести ХОБЛ (GOLD 1). ОФВ1 от 50% до 79% от референтных значений соответствует умеренной степени тяжести (GOLD 2). При ОФВ1 30–49% и менее 30% диагностируются тяжёлая и крайне тяжёлая степени соответственно (GOLD 3 и 4).

Течение ХОБЛ неустойчиво. Стабильное течение заболевания нередко прерывается обострениями. Обострения ХОБЛ — это состояния, которые характеризуются резким ухудшением симптомов заболевания, ростом локальной и системной воспалительной реакции и требуют назначения дополнительной терапии [6]. Как правило, они характерны для пациентов, чьи результаты спирометрии соответствуют критериям GOLD 3 и 4 [7]. Обострения приводят к прогрессирующему снижению функции лёгких и зачастую требуют госпитализации в стационар [8]. Пятилетняя выживаемость пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ, не превышает 40%, поэтому частота и тяжесть обострений ХОБЛ являются ключевыми критериями оценки выраженности, прогноза и исхода этого заболевания. Они же играют основную роль в принятии решений о назначении пациентам фармакологических препаратов [6, 8]. Возможность прогнозирования



обострений ХОБЛ позволяет врачу составить план лечения, а пациентам — скорректировать свой образ жизни для минимизации риска последующих обострений [9].

Оценка риска обострений ХОБЛ у пациентов в настоящее время осуществляется на основании истории предыдущих обострений [10]. Наличие в анамнезе за последний год по крайней мере двух лёгких или среднетяжёлых обострений, или одного тяжёлого обострения, приведшего к госпитализации, свидетельствует о высоком риске будущих обострений и требует профилактических мероприятий [11]. Однако оценка риска обострений исключительно на основании анамнеза пациента информативно, главным образом, при повторном оказании медицинской помощи, в то время как данные о частоте обострений ХОБЛ у пациентов, находящихся на лечении впервые, отсутствуют [12].

Немаловажным параметром, влияющим на тактику лечения ХОБЛ, является тяжесть происходящих обострений, о которой судят преимущественно на основании субъективных ощущений пациента по усилению одышки, кашля или отделения мокроты. При этом, нередко пациенты недооценивают выраженность этих симптомов [13, 14].

Об эффективности лечения обострений обычно судят на основании мониторинга показателей ОФВ₁, поскольку он тесно коррелирует со смертностью вследствие этого заболевания. Вместе с тем показано, что ОФВ₁ не ассоциирован с симптомами ХОБЛ и по этой причине недостаточно информативен для отличия обострений ХОБЛ от стабильного течения этого заболевания [14, 15]. По мнению исследователей, по-прежнему существует потребность в объективных критериях, которые можно было бы использовать для оценки эффективности лечения и прогнозирования обострений ХОБЛ у пациентов в период ремиссии заболевания [14].

Несмотря на интенсивные исследования ХОБЛ, данные о молекулярных событиях в патогенезе этого заболевания совсем неоднозначны и малочисленны. Так, установлено, что патогенез ХОБЛ тесно связан с развитием окислительного стресса в лёгочной ткани [15]. В первую очередь его причиной служит воздействие прооксидантов химических агентов загрязнённого воздуха и сигаретного дыма [15]. Имеются сведения о снижении активности антиоксидантной системы при ХОБЛ. В частности, в крови пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми повышена концентрация малонового диальдегида и снижены уровень восстановленного глутатиона и активность каталазы [16]. Окислительный стресс присутствует в ткани лёгких даже у бывших курильщиков, что свидетельствует о его частично эндогенной природе [17].

Гораздо больше сведений о реакции клеток крови на хроническое воспаление. В лёгких пациентов с ХОБЛ, в особенности в период обострений, существенно увеличено количество альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Они продуцируют супероксидный анион-радикал и пероксид водорода, способствующие повреждению ткани [17].

1. КЛЕТКИ КРОВИ

Повреждение лёгочной ткани вследствие окислительного стресса приводит к развитию воспалительной реакции. В лёгочной ткани возрастает количество макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, а также гранулоцитов. Они продуцируют цитокины, хемокины и факторы роста, которые усиливают и поддерживают воспалительный процесс [18, 19]. При вдыхании частиц сигаретного дыма и загрязнённого воздуха активируются нейтрофилы. Они секретируют протеазы, которые катализируют распад белков соединительной ткани [20], высвобождают провоспалительные медиаторы.

1.1. Нейтрофилы и эозинофилы

В период обострения ХОБЛ в крови пациентов количество нейтрофилов существенно выше, чем у пациентов со стабильным течением данного заболевания. Этот признак даже предлагают расценивать в качестве фактора риска развития обострения [21]. В других работах приводятся аргументы в пользу того, что увеличенное количество нейтрофилов в крови пациентов с ХОБЛ свидетельствует не только о повышенном риске развития обострений, но и ассоциировано с развитием осложнений, в частности, пневмоний, а также с более высокой смертностью [22]. Несмотря на однозначность представленных в литературе данных относительно изменений уровня этих клеток в крови при ХОБЛ, определение содержания нейтрофилов в качестве биомаркера этого заболевания ограничено его низкой специфичностью и большой изменчивостью, в особенности, при острых состояниях [23].

Помимо нейтрофильных гранулоцитов, важная роль в развитии воспаления при ХОБЛ принадлежит эозинофилам. Показано, что хотя для большинства пациентов с этим заболеванием характерно нейтрофильное воспаление лёгочной ткани, в 20–40% случаев имеет место эозинофильная инфильтрация [24]. Вырабатывая провоспалительные цитокины, эти клетки способствуют активации матриксных металлопротеиназ и опосредуют ремоделирование лёгочной ткани [25]. В литературе можно встретить данные, свидетельствующие о повышенном уровне эозинофилов в мокроте и в крови пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, в особенности, в период обострения [24, 26]. Результаты когортных исследований, проведённых с участием 1481 пациента с ХОБЛ, свидетельствуют, что пациенты с содержанием эозинофилов в крови >2% имеют более высокие показатели ОФВ₁ [27]. В другом крупном ретроспективном исследовании показано, что высокий уровень эозинофилов в крови пациентов в период обострения ХОБЛ ассоциирован с меньшей длительностью пребывания в стационаре и меньшей внутрибольничной смертностью [28]. При этом исследователи отмечают, что концентрация этих клеток в крови не связана с риском последующих обострений [28]. В противовес этому, результаты некоторых работ, в том числе более поздних,

свидетельствуют о взаимосвязи увеличенного количества эозинофилов в крови с большей частотой обострений ХОБЛ и более высоким риском повторной госпитализации [21].

Несмотря на противоречивость представленных в литературе данных об ассоциации уровня эозинофилов в крови с тяжестью и прогнозом ХОБЛ, мнения исследователей относительно эффективности терапии ХОБЛ, сопровождающейся эозинофильным воспалением, сходятся. В большинстве имеющихся работ есть указания, что пациенты с высоким содержанием этих клеток в крови лучше поддаются лечению с использованием глюкокортикостероидов [27, 29–33]. По этой причине предпринимаются попытки определения этих клеток в качестве биомаркера ХОБЛ с целью мониторинга течения заболевания и оценки эффективности лечения. Однако целесообразность их определения при ХОБЛ до сих пор остается предметом дискуссий [34].

1.2. Моноциты и лимфоциты

Существенную роль в воспалительном процессе, сопровождающем ХОБЛ, играют и лимфоциты. Воздействие токсинов и аллергенов на эпителий дыхательных путей приводит к избыточной активации CD8+ Т-лимфоцитов, повышенной секреции медиаторов воспаления и развитию устойчивости лимфоцитов к апоптозу, что также служит одним из факторов развития стероидорезистентности при ХОБЛ. Лимфоциты также секретируют провоспалительные хемокины, простагландины, цитотоксические ферменты и генерируют активные формы кислорода, усиливая повреждение ткани и воспаление [35].

В ряде исследований сообщается о сниженном количестве лимфоцитов в крови пациентов с этим заболеванием по сравнению со здоровыми людьми [36]. Это уменьшение коррелирует с более высокой смертностью и повышенным риском развития рака лёгкого [36]. Есть сведения об ассоциации сниженного относительного количества лимфоцитов крови (менее 20%) с более низкими показателями ОФВ₁ [37, 38] (табл. 1). Однако авторы не смогли обнаружить связь количества лимфоцитов в сыворотке крови ни со смертностью, ни с частотой обострений ХОБЛ [37]. Более того, сообщается, что, несмотря на увеличенное количество CD8+ Т-лимфоцитов в лёгочной ткани, их количество в крови пациентов с ХОБЛ не выше, чем у здоровых людей, вне зависимости от статуса курения [39].

Неотъемлемой составляющей воспалительной реакции при ХОБЛ является активация альвеолярных макрофагов. Они образуются из моноцитов. Механизмы влияния моноцитов на развитие ХОБЛ доподлинно не известны [40]. Тем не менее, в период обострения заболевания абсолютное число этих клеток в крови выше, чем вне обострений [41].

Среди исследователей нет единого мнения о взаимосвязи количества моноцитов в крови с частотой и риском обострений ХОБЛ. Показано, что риск обострений этого заболевания возрастает у пациентов как с низким относительным содержанием

моноцитов в крови (<7,4%), так и с высоким (>10%). При этом абсолютное число моноцитов в крови пациентов с высоким риском обострений в обоих случаях было <0,62×10⁹/л [41].

1.3. Соотношение лейкоцитов крови

Помимо абсолютных количеств клеток крови, при оценке выраженности воспалительного ответа зачастую рассчитываются соотношения клеток крови. Они отражают баланс между интенсивностью хронического воспаления и активностью адаптивного иммунитета и считаются более стабильными и надёжными показателями [23, 42]. Логично предположить, что их значения также изменяются по мере прогрессирования воспалительной реакции, в том числе при ХОБЛ, и отражают её интенсивность. В литературе можно встретить указания на увеличенное отношение концентрации нейтрофилов к лимфоцитам (НЛЮ) и концентрации нейтрофилов к моноцитам (НМО) в крови пациентов, имевших обострения ХОБЛ на протяжении последних трёх лет, по сравнению с пациентами, у которых была ремиссия ХОБЛ в этот период времени [21, 32]. Однако, по мнению авторов, ни один из этих показателей не может считаться надёжным фактором риска развития обострений заболевания. Другие исследователи, напротив, сообщают, что увеличенные показатели НЛЮ не только ассоциированы с будущими обострениями ХОБЛ, но и могут быть предикторами смертности вследствие этого заболевания [21]. Так, высокие значения НЛЮ были отмечены у 33,5% пациентов, имевших обострения ХОБЛ в анамнезе, и лишь у 20,4% пациентов без истории обострений.

В ряде исследований сообщается о попытках определения отношения моноцитов крови к эозинофилам (МЭО) при ХОБЛ [43]. Имеются сведения, что высокие значения этого показателя ассоциированы с повышенным риском обструктивного апноэ во сне у пациентов с ХОБЛ [43]. Показано, что риск повторного обострения заболевания у пациентов с перекрёстным синдромом ХОБЛ-астма возрастает вдвое при увеличении МЭО крови на одну единицу [43]. Результаты ROC-анализа, представленные в этой работе, свидетельствуют о высокой прогностической ценности данного параметра при оценке риска повторного обострения (площадь под кривой — 0,830). Наряду с этим исследователи сообщают, что значения МЭО крови при ХОБЛ без астмы значительно ниже, чем в период обострения перекрёстного синдрома, и позволяют со значительной эффективностью дифференцировать эти патологии (площадь под ROC-кривой составляет 0,7) [43]. Результаты оценки МЭО крови пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, как и данные его определения с целью прогнозирования течения ХОБЛ без астмы, в литературе не представлены.

Отношения количеств тромбоцитов и лимфоцитов (ТЛЮ), а также моноцитов и лимфоцитов (МЛЮ) повышены в крови пациентов в период обострения ХОБЛ по сравнению

Таблица 1. Результаты определения потенциально информативных биомаркеров ХОБЛ в крови пациентов по данным литературы

Потенциальный биомаркер	Связь с течением ХОБЛ	Источник
КЛЕТКИ КРОВИ		
↑Нейтрофилы	↑риск пневмонии ↑смертность	[22]
↑Эозинофилы	↑в период обострения ¹ ↑частота обострений ↑риск госпитализации	[24, 25, 26] [24]
↑Моноциты	↑в период обострения ¹	[41]
↑Лимфоциты	↑ОФВ1	[37, 38]
ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ОТНОШЕНИЯ		
↑НЛО	↑частота обострений ↑смертность	[21]
↑ТЛО	↓ОФВ1 ↑смертность	[45]
БЕЛКИ ПЛАЗМЫ		
↓Альбумины	↓при ХОБЛ ¹ ↑смертность	[47] [46]
↑С-реактивный белок	↑смертность	[52]
↑ПКТ	↑длительность антибиотикотерапии ↑длительность госпитализации	[60]
↑Фибриноген	↑смертность ↑частота обострений	[15]
ХЕМОКИНЫ		
↑CXCL9	↑при ХОБЛ ¹ Не различается при обострениях и вне обострений	[79]
↑CXCL10	↑в период обострения ¹	[80]
↑CXCL12	↑при ХОБЛ ¹	[81]
↑CXCL8	↑в период обострения ^{1,2} ↓ОФВ1 ↑частота обострений ↓частота обострений	[87] [89, 90] [91] [78]
↑CXCL5	↑при ХОБЛ ¹ ↓ОФВ1/ФЖЕЛ	[73] [80]
КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ		
↑CXCR3	↑При ХОБЛ ¹	[97]
↑CXCR1	↑При ХОБЛ ¹ ↓ОФВ1	[102] [105]
↑CXCR2	↑При ХОБЛ ¹ ↑в период обострения ^{1,2}	[102] [101]
↓CD44	↓при ХОБЛ ¹	[68]
ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ		
↑HIF-1	↑при ХОБЛ ¹ ↓ОФВ1/ФЖЕЛ	[75]

Примечание: 1 – по сравнению с лицами без ХОБЛ; 2 – по сравнению со стабильным течением ХОБЛ.

с пациентами вне обострений. Отмечено, что высокий уровень этих показателей крови, наряду с НЛЮ, ассоциирован с более значительной обструкцией дыхательных путей и внутрибольничной смертностью [44, 45]. Однако данные оценки этих отношений с целью прогнозирования обострений ХОБЛ в настоящее время отсутствуют.

2. БЕЛКИ КРОВИ — НАСТОЯЩИЕ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ ХОБЛ

2.1. Альбумины

Данные литературы свидетельствуют о существенных изменениях показателей белкового обмена в крови пациентов с ХОБЛ [46]. Особое внимание исследователей привлекает фракция альбуминов плазмы крови. В крови альбумин существует преимущественно в восстановленном состоянии, содержащем свободный остаток цистеина (Cys34), который обеспечивает его антиоксидантную функцию [46]. Концентрация альбуминов в плазме снижается во время острой фазы воспалительной реакции. Наряду с этим, альбумин является одним из ключевых маркеров недостаточности питания, которая распространена среди пациентов с ХОБЛ и негативно влияет на качество жизни, риск обострений, продолжительность госпитализации пациентов и увеличивает затраты на лечение заболевания [46]. Сообщается, что гипоальбуминемия ассоциирована с более длительным пребыванием в стационаре во время обострений, острой дыхательной недостаточностью и повышенной смертностью у пациентов с ХОБЛ [46, 47]. В некоторых исследованиях сообщается, что концентрация альбуминов в плазме крови пациентов со стабильным течением ХОБЛ снижена по сравнению с лицами без ХОБЛ [47]. Вместе с тем результаты других работ свидетельствуют об отсутствии ассоциации между концентрацией альбуминов в сыворотке крови со смертностью вследствие этого заболевания [48].

2.2. С-реактивный белок

В литературе можно встретить данные об информативности определения некоторых белков острой фазы с целью оценки тяжести течения и эффективности терапии ХОБЛ. В первую очередь, это касается С-реактивного белка (СРБ) [49]. Он активирует классический путь системы комплемента и индуцирует фагоцитоз, опосредуя неспецифический иммунный ответ. Сообщается, что концентрация СРБ в крови прямо пропорциональна интенсивности воспаления и повышена в крови пациентов с обострениями ХОБЛ. Наряду с этим показано, что повышенный уровень СРБ в крови пациентов с этим заболеванием сохраняется даже вне обострения и может быть предиктором его худшего прогноза [49].

Высокий уровень СРБ в плазме крови ассоциирован с более высокой смертностью, однако не связан с риском обострений ХОБЛ у пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды [50–52]

(табл. 1). Не обнаружено и взаимосвязи концентрации этого белка в крови с параметрами ОФВ1 [53]. В связи с противоречивостью результатов исследований и неспецифичностью этого показателя GOLD рекомендует проведение дополнительных исследований его уровня в крови пациентов с целью оценки его информативности в качестве биомаркера ХОБЛ [54].

Помимо абсолютных значений предпринимаются попытки определения их соотношения с прогностической целью [55]. Более высокие показатели соотношения СРБ/альбумин в крови пациентов с ХОБЛ ассоциированы с более высокой смертностью вследствие этого заболевания [55, 56]. Повышенные значения СРБ/альбумин крови при поступлении в стационар пациента с обострением ХОБЛ ассоциированы с высокой частотой последующих обострений и развитием осложнений ХОБЛ [57, 58].

Нами также были получены результаты, свидетельствующие об увеличении показателей соотношения СРБ/альбумин в крови пациентов в период обострения ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми [59]. Оно возросло в 9,4 раза, главным образом, за счёт увеличения уровня СРБ и снижалось до контрольных значений после обострения.

2.3. Прокальцитонин (ПКТ)

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о более высоком уровне ПКТ в крови пациентов с обострениями ХОБЛ, чем у пациентов со стабильным её течением [60]. Видимо, поэтому лечение пациентов с высоким уровнем ПКТ в крови требует больше финансовых затрат, которые связывают с более частой их госпитализацией и большей длительностью пребывания в стационаре (табл. 1) [60].

Острое течение ХОБЛ зачастую сопровождается присоединением бактериальной инфекции. По этой причине острая пневмония является наиболее частой коморбидной патологией у пациентов с обострением ХОБЛ [61]. Одним из белков, синтез которого активируется в ответ на присоединение бактериальной инфекции при ХОБЛ, является прокальцитонин — предшественник гормона кальцитонина, который также относится к белкам острой фазы [54, 62]. В норме его синтез и посттрансляционная модификация осуществляется в С-клетках щитовидной железы, однако при наличии бактериальной инфекции экспрессия его гена резко возрастает во всех паренхиматозных органах [54]. Паренхиматозные ткани не способны превращать ПКТ в активный кальцитонин, что приводит к повышению его уровня в крови [54].

В настоящее время активно исследуются перспективы определения уровня ПКТ в сыворотке крови пациентов в качестве одного из критериев целесообразности назначения антибиотикотерапии. Однако до 20% обострений ХОБЛ не сопровождаются бактериальной инфекцией [60]. Несмотря на это, системная антибиотикотерапия в этот период назначается всем пациентам [54]. Между тем,

мониторинг концентрации ПКТ в крови позволяет снизить применение антибиотиков пациентами с ХОБЛ на 50% и сократить длительность антибиотикотерапии при этом заболевании [54]. В частности, приём антибиотиков настоятельно не рекомендуется, если уровень ПКТ в крови пациентов менее 0,1 мкг/л [54].

2.4. Фибриноген

Другим белком острой фазы, определяемым при ХОБЛ, является фибриноген. В период острой воспалительной реакции уровень фибриногена в крови существенно возрастает [15]. Была продемонстрирована связь повышенной его концентрации с частотой будущих обострений и более высокой смертностью вследствие этого заболевания [15] (табл. 1). Вместе с тем, было показано отсутствие связи высокой концентрации фибриногена с снижением ОФВ1. Поэтому полагают, что этот параметр не может быть использован для оценки прогрессирования заболевания [15].

Отсутствует однозначность и в суждении относительно целесообразности определения концентрации фибриногена для мониторинга течения и оценки эффективности лечения ХОБЛ. Так сообщается, что уровень этого белка в крови при стабилизации ХОБЛ нормализуется в течение 4–6 недель после обострения [63, 64]. Другие исследователи не обнаружили взаимосвязи концентрации фибриногена в крови пациентов с ослаблением симптомов заболевания по мере выздоровления [65].

2.5. Компоненты соединительной ткани

В литературе обсуждается роль молекул клеточной адгезии в патогенезе различных воспалительных заболеваний [66]. Одной из таких молекул является рецептор CD44, который активно экспрессируется макрофагами лёгочной ткани. Его основным лигандом является гиалуриновая кислота (ГК). Полимеры ГК высокой молекулярной массы являются нормальными компонентами соединительной ткани. В зонах воспаления и повреждения ткани накапливаются молекулы ГК меньшего размера ($MM < 10^6$ Да). Взаимодействие их с рецептором CD44 опосредует активацию сигнальных путей, способствующих привлечению лейкоцитов, в особенности Т-лимфоцитов, в воспалительный очаг [66]. Сообщается, что это может приводить к Т-клеточному повреждению эндотелия и усилению воспалительной реакции [67].

Известно участие CD44 в процессах регенерации лёгочной ткани после повреждения [66]. Предполагается, что этот рецептор принимает участие в фагоцитозе апоптотических клеток макрофагами [68]. Это препятствует высвобождению из них провоспалительных медиаторов, и тем самым дальнейшему усилению и распространению воспалительного процесса [68]. Показано, что дефицит этого рецептора в клетках интерстиция лёгочной ткани мышей ассоциирован с персистирующим воспалением. Макрофаги лёгочной ткани мышей, лишённые CD44, более подвержены окислительному

стрессу и склонны к трансформации в пенистые клетки. Последние, в свою очередь, усугубляют воспалительную реакцию и повреждение лёгочной ткани [69].

Помимо стандартных изоформ рецептора CD44 в клетках соединительной ткани и лейкоцитах крови содержатся его вариантыные изоформы, которые образуются в ходе альтернативного сплайсинга пре-мРНК. Одной из наиболее изученных форм является CD44v6, который, в отличие от стандартного гликопротеина, содержит в своей структуре аминокислотную последовательность, кодируемую шестым варибельным экзоном первичного транскрипта гена *CD44* [70].

Исследование структуры и функции CD44v6 сосредоточено, главным образом, на выяснении его роли в процессах онкогенеза [71]. Наряду с этим известно его участие в миграции лимфоцитов [71]. Концентрация CD44v6 увеличена в энтероцитах, а также в лимфоцитах крови при воспалительных заболеваниях кишечника [71, 72]. Отмечено участие CD44v6 в развитии лёгочного фиброза [73].

Экспрессия гена *CD44* в тканевых макрофагах пациентов с ХОБЛ значительно снижена по сравнению со здоровыми людьми [68]. Сниженная экспрессия *CD44* сохраняется даже в группе пациентов с ХОБЛ, отказавшихся от курения. В то же время концентрация этого рецептора в макрофагах здоровых людей существенно не отличается в зависимости от статуса курения. Другие исследователи отмечают высокий уровень экспрессии гена *CD44v6* в циркулирующих альвеолоцитах 35,2% пациентов с этим заболеванием, в то время как для лиц без ХОБЛ подобный подъём был не характерен [72]. Исследования концентрации CD44 и CD44v6 в крови пациентов с ХОБЛ ранее не проводили.

Ремоделирование лёгочной ткани, сопровождающее воспалительный процесс при ХОБЛ, неразрывно связано с синтезом в клетках транскрипционных факторов. Одним из них является фактор, индуцируемый гипоксией HIF-1 α . Он регулирует развитие и распространение воспалительного процесса при ХОБЛ, главным образом, через индукцию синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), избыточный синтез которого сопряжён с большей интенсивностью воспалительной реакции при этом заболевании [73, 74]. Экспрессия генов HIF-1 α , VEGF и его рецепторов в ткани лёгкого пациентов с ХОБЛ превышает её интенсивность у здоровых людей [73]. Концентрация этих соединений имела отрицательную корреляционную связь с показателями ОФВ1 и ФЖЕЛ [73].

Данные о результатах иммуноферментного определения уровня этих соединений в крови согласуются с результатами гистохимических исследований. В частности, концентрация HIF-1 α в крови пациентов с ХОБЛ превышала контрольные значения даже при стабильном течении заболевания, имела корреляционную связь с его тяжестью (по классификации GOLD) и более низкими значениями ОФВ1/ФЖЕЛ [75].

Вместе с тем, данные об определении концентрации $\text{HIF-1}\alpha$ с целью мониторинга эффективности лечения и прогнозирования обострений ХОБЛ в литературе отсутствуют.

2.6. Хемокины

Для реализации иммунного ответа клетки лейкоцитарного ряда секретируют провоспалительные цитокины и хемоаттрактанты. Последние, в свою очередь, способствуют дальнейшему привлечению клеток в воспалительный очаг. Цитокины играют ключевую роль в регулировании хронического воспаления при ХОБЛ, привлекая, активируя и способствуя выживанию клеток — участников воспалительной реакции. Поэтому они рассматриваются исследователями не только в качестве потенциальных диагностических маркеров, но и как мишень действия лекарственной терапии [76].

Множество молекул, отнесённых к цитокинам и хемокинам, участвуют в формировании хронического прогрессирующего воспаления лёгочной ткани при ХОБЛ. Несмотря на важность их как участников воспаления, информация об исследовании их концентрации в крови при этом заболевании ограничена, а нередко просто отсутствует. Интерес связан не только с возможными их количественными изменениями в крови, но и с передачей сигнала ими в клетках крови путём взаимодействия с рецепторами. Тем самым расширяется круг участников и, соответственно, возможность обнаружения закономерностей количественных изменений, связанных с симптоматикой и прогнозом течения ХОБЛ.

Внимание большинства исследователей, изучающих роль хемокинов в патогенезе ХОБЛ, сосредоточено на подсемействе СХС-хемокинов, которое получило свое название, потому что его представители характеризуются наличием двух рядом расположенных остатков цистеина вблизи N-конца молекулы и остатка любой другой аминокислоты между ними [77].

2.6.1. CXCL9 и CXCL10

Провоспалительные хемокины CXCL9 и CXCL10 продуцируются альвеолярными макрофагами, гладкомышечными и эпителиальными клетками бронхов [78]. Взаимодействуя с рецептором CXCR3, эти хемокины запускают сигнальные пути, опосредующие привлечение активированных Т-лимфоцитов в очаг воспаления.

В литературе можно встретить данные, посвящённые определению этих цитокинов в мокроте пациентов. Показано, что уровень обоих соединений в мокроте при ХОБЛ повышается и коррелирует с количеством в ней нейтрофилов [78]. В других исследованиях также сообщается, что концентрация CXCL9 при ХОБЛ выше, чем у здоровых людей, однако не отличается в группах пациентов со стабильной ХОБЛ и в период её обострения [79]. Уровень CXCL10, напротив, повышается в мокроте лишь при обострении ХОБЛ и не отличается от такового в контрольной

группе при стабильном течении заболевания. Данные об определении концентрации этих белков в крови при ХОБЛ немногочисленны. Есть указания на повышение концентрации CXCL10 в крови пациентов с обострениями ХОБЛ, ассоциированными с риновирусными инфекциями [80], однако результаты измерения его уровня в крови при ХОБЛ стабильного течения с целью прогнозирования этого заболевания отсутствуют.

2.6.2. CXCL12

Сходным механизмом действия обладает провоспалительный хемокин CXCL12, играющий важную роль в созревании и перемещении лимфоцитов, а также миграции гранулоцитов в очаг воспаления [81, 82]. Исследователи отмечают, что концентрация CXCL12 в крови при ХОБЛ не только выше, чем в контрольной группе, но и имеет отрицательную корреляционную связь средней силы с показателями функций лёгочной ткани ($r = -0,551$) [81]. Результаты представленного в работе ROC-анализа свидетельствуют о достаточной высокой диагностической эффективности определения концентрации CXCL12 при дифференцировании пациентов с ХОБЛ и здоровых людей (площадь под ROC-кривой более 0,7) [81]. При этом сведения об определении концентрации CXCL12 в крови пациентов с ХОБЛ в период обострения заболевания отсутствуют. Оценка целесообразности использования этого цитокина с целью прогнозирования течения ХОБЛ также ранее не проводилась.

2.6.3. CXCL8 (интерлейкин-8, IL-8)

Ещё одним хемокином, идентифицированным в качестве участников воспалительного процесса при ХОБЛ, является CXCL8 [78]. CXCL8 синтезируется преимущественно лейкоцитами (моноцитами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами, NK-клетками), клетками эпителия и фибробластами. Экспрессия кодирующего его гена непостоянна и активируется только в период развития воспаления [83]. Его секреция стимулируется бактериальными липополисахаридами, приводит к высвобождению содержимого нейтрофильных гранул и респираторному взрыву [78]. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что эпителиальные клетки бронхов, которые подвергаются воздействию выхлопных газов и мелких твёрдых частиц, также секретируют IL-8 [84, 85]. Это приводит к стимуляции эпителия дыхательных путей, их сужению и повышению проницаемости для воспалительных клеток [86]. Показано, что в мокроте пациентов со стабильной ХОБЛ концентрация CXCL8 выше по сравнению со здоровыми некурящими людьми, и ассоциирована с количеством нейтрофилов в мокроте, то есть, с интенсивностью воспаления [86]. Исследователи также сообщают, что уровень этого хемокина в мокроте пациентов выше, чем в группе курильщиков с сохранённой функцией лёгких [86].

В ряде исследований отмечено, что концентрация CXCL8 в крови при ХОБЛ выше, чем у здоровых людей, даже в период стабильного течения заболевания [87–89]. В литературе есть указания на участие IL-8 в развитии обострений ХОБЛ;

однако в настоящее время исследователи не смогли прийти к единому мнению о его роли в этом процессе [78]. Так, в некоторых работах показано, что его концентрация в мокроте пациентов с обострением ХОБЛ выше, чем при стабильном течении [90]. Высокие концентрации IL-8 обнаружены в крови пациентов, перенёвших более одного обострения ХОБЛ за последние три года [91]. В другой работе, напротив, отмечено, что, несмотря на взаимосвязь со снижением параметров ОФВ1 и прогрессированием эмфиземы лёгких, уровень IL-8 в крови отрицательно коррелирует с частотой обострений ХОБЛ [78].

2.6.4. CXCL5

Другим хемокином, секретируемым лейкоцитами и участвующим в патогенезе ХОБЛ, является CXCL5 [92]. Традиционно этот хемокин рассматривают в качестве мощного индуктора хемотаксиса нейтрофилов в воспалительный очаг. Показано, что секрецию CXCL5 осуществляют в первую очередь Т-лимфоциты лёгочной ткани в ответ на стимуляцию сигаретным дымом. Есть указания на повышенный уровень этого хемокина в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми [93]. Сообщается, что экспрессия гена *CXCL5* в эпителиоцитах лёгочной ткани увеличена в период обострения этого заболевания [94]. Исследования, посвящённые оценке концентрации CXCL5 в крови при ХОБЛ, немногочисленны. Тем не менее, можно встретить результаты, которые свидетельствуют о повышенном уровне этого хемокина в сыворотке как курящих, так и некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми [95]. Данные проведённого исследователями ROC-анализа свидетельствуют о сравнительно высокой эффективности использования концентрации CXCL5 с целью дифференцирования пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (площадь под ROC-кривой — 0,882) [95]. Показано, что уровень CXCL5 в крови при ХОБЛ остаётся высоким даже после отказа от курения; однако существенных отличий его концентрации в крови курящих пациентов от таковой некурящих обнаружено не было.

Высокие концентрация CXCL5 в плазме крови пациентов ассоциирована с более низкими значениями ОФВ1/ФЖЕЛ, то есть, её определение может быть информативным при прогнозировании снижения функции лёгких у пациентов [95]. При этом отсутствуют данные о результатах исследования уровня этого хемокина с целью прогнозирования частоты обострений ХОБЛ.

2.7. Рецепторы СХС-хемокинов

Для реализации метаболических эффектов цитокины CXCL9 и CXCL10 взаимодействуют с мембранным рецептором CXCR3. Исследователи сообщают, что количество клеток, экспрессирующих CXCR3, увеличено в эпителии и подслизистой оболочке дыхательных путей курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими пациентами [81, 96]. Ранее нами также был отмечен повышенный уровень этого рецептора в популяции В-лимфоцитов крови

пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми [97], однако анализ концентрации этого белка в крови с целью оценки тяжести течения и эффективности лечения заболевания не проводился.

Ещё одним рецептором провоспалительных цитокинов, участвующим в миграции клеток в воспалительный очаг, является CXCR4. Основным лигандом для этого рецептора является хемокин CXCL12. Показано, что синтез этого рецептора в фиброцитах пациентов с ХОБЛ увеличивается во время обострения, что повышает способность к хемотаксису этих клеток [98]. В связи с этим ось CXCL12/CXCR4 привлекает внимание в качестве мишени действия таргетных препаратов [99]. Так, имеются указания на улучшение функций лёгких в ответ на применение ингибиторов CXCR4 [100]. Определение уровня CXCR4 в крови пациентов с ХОБЛ с целью прогнозирования её течения ранее не проводилось.

Рецепторы CXCR1 и CXCR2 также взаимодействуют с рядом СХС-хемокинов. Лигандами CXCR1 являются IL-6 и IL-8, в то время как CXCR2 может связываться и с другими соединениями (CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7) [78]. Было показано, что уровень мРНК рецептора CXCR2 в бронхиальном эпителии пациентов с обострениями ХОБЛ выше, чем при стабильном течении этого заболевания, в то время как экспрессия гена *CXCR1* в этих клетках не отличалась от группы контроля и не различалась в зависимости от фазы течения ХОБЛ [101, 102]. В более позднем исследовании было обнаружено, что уровень экспрессии генов обоих рецепторов в бронхиальном эпителии пациентов с ХОБЛ существенно увеличен по сравнению со здоровыми людьми безотносительно стадии обострения [102].

Большинство имеющихся на сегодняшний момент данных литературы посвящено анализу концентрации рецепторов цитокинов в лёгочной ткани пациентов с ХОБЛ. Вместе с тем известно, что рецепторы цитокинов присутствуют и на мембранах клеток лейкоцитарного ряда. Взаимодействуя с ними, цитокины активируют сигнальные пути, необходимые для активации и хемотаксиса клеток, а также дальнейшего синтеза воспалительных медиаторов [103, 104].

Результаты оценки концентрации рецепторов цитокинов в крови пациентов с ХОБЛ немногочисленны. Главным образом они касаются определения в крови уровня рецепторов CXCR1 и CXCR2. Одни исследователи сообщают, что концентрация CXCR1 в нейтрофилах крови при ХОБЛ не только существенно выше, чем у здоровых людей, но и коррелирует со снижением параметров ОФВ1 у пациентов, в то время как уровень CXCR2 в этих же клетках не отличается у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля [105]. Другие исследователи получили противоположные результаты. Было показано, что интенсивность флуоресценции комплексов антитело-CXCR1 в нейтрофилах крови, которая характеризует плотность расположения рецептора на мембране этих клеток, у пациентов с ХОБЛ

значительно ниже, чем у здоровых людей [106]. Как и в предыдущем исследовании, показано, что концентрация CXCR2 в нейтрофилах при ХОБЛ не отличается от таковой у здоровых лиц [106]. Следует заметить, что в обоих исследованиях анализ уровня рецепторов в клетках крови пациентов был проведён вне обострения ХОБЛ.

Ранее нами были опубликованы результаты определения уровня рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках крови при острых воспалительных заболеваниях лёгочной ткани. Обнаружено трёхкратное увеличение доли лимфоцитов, снабжённых рецептором CXCR1, в общей популяции лимфоцитов крови пациентов при обострении ХОБЛ и у пациентов с пневмонией по сравнению со здоровыми людьми. Существенные изменения продемонстрировали и показатели плотности расположения CXCR2 в лимфоцитах. При ХОБЛ и пневмонии она возросла на 20,5% и 60,0% соответственно по сравнению с контрольной группой. При этом, плотность расположения CXCR1 в гранулоцитах увеличивалась в 2,0 и 2,1 раза соответственно. Уровень вышеназванных показателей стабилизировался по мере купирования острого воспалительного процесса и снижался до контрольного к моменту выписки из стационара [59].

В таблице 1 суммированы сведения о компонентах крови, для которых обнаружена связь с наличием и характером течения ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты поиска потенциальных биомаркеров течения ХОБЛ, имеющиеся в настоящий момент, не позволяют прийти к однозначному мнению относительно оценки тяжести течения и эффективности терапии ХОБЛ на основании лабораторных показателей внутри- и внеклеточного метаболизма в крови. Вместе с тем, исследователи продемонстрировали причастность клеток крови, белков острой фазы, хемокинов и их рецепторов к формированию и течению воспалительной реакции при этом заболевании. В первую очередь, это касается лейкоцитов крови, что логично, учитывая их иммунокомпетентность. Возрастает секреция провоспалительных медиаторов, в том числе хемоаттрактантов и активных форм кислорода. Причём, триггером не всегда выступает бактериальная инфекция. Белки острой фазы и хемокины, воздействуя на клетки лёгких, способствуют прогрессированию воспалительной реакции и, в конечном итоге, ремоделированию ткани. Снижается функция лёгких, повышается частота обострений ХОБЛ. Вместе с тем, практически, во всех вышеупомянутых исследованиях отсутствуют результаты определения показателей, характеризующих их прогностическую ценность в данной патологии. Это не позволяет не только вынести однозначное суждение, но и даже сравнивать информативность потенциальных биомаркеров. Поэтому целесообразно проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Крайне необходимы критерии, позволяющие прогнозировать обострения не только на основании анамнеза пациента, но и на основании объективных данных, в том числе, оценки целесообразности включения в схему лечения обострений кортикостероидов, антибиотиков, других лекарственных препаратов. Такие критерии должны быть доступными и недорогими, а также позволять с высокой вероятностью судить о тяжести течения и риске обострений ХОБЛ. В период обострения заболевания лечение должно быть рациональным. Поэтому избранные критерии должны отслеживаться в ходе проводимой терапии.

Анализ данных литературы позволил прийти к заключению о потенциальной информативности определения концентрации клеток лейкоцитарного ряда, альбуминов и белков острой фазы (прокальцитонин, фибриноген, СРБ), ряда СХС-хемокинов (CXCL5, 8, 9, 12), клеточных рецепторов (CXCR1, 2, CD44v6) и транскрипционных факторов (HIF-1 α) в крови пациентов с ХОБЛ. Эти показатели внутри- и внеклеточного метаболизма значимы для патогенеза заболевания и претерпевают количественные изменения в крови пациентов с ХОБЛ. Некоторые из них реагируют на обострение этого заболевания. Вместе с тем, ещё многое предстоит исследовать, особенно при обострении, так как представленные в литературе данные немногочисленны, а их результаты неоднозначны.

Помимо определения уровня отдельных маркеров, информативность их можно повысить, создавая диагностические панели, включающие комбинированное определение нескольких показателей. Применение модели, включающей несколько показателей, позволяет достичь более, чем 90% диагностической чувствительности при сохранении высокой специфичности тестов, в то время как изначально соответствующие параметры отдельных показателей были невысоки [107]. В настоящее время данные о разработке таких моделей при ХОБЛ в литературе отсутствуют.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках ГПНИ 4 “Трансляционная медицина” (подпрограмма 4.2 “Фундаментальные аспекты медицинской науки”) на 2021–2025 годы, задания 4.2.44 “Определить динамику изменений содержания в крови провоспалительных белков, цитокинов, их рецепторов и клеток у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A.K., Raja A., Brown B.D. (2025) Chronic obstructive pulmonary disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Retrieved April 9, 2025, from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644707/>
2. WHO: the top 10 causes of death. Retrieved April 9, 2025, from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Simiao C., Kuhn M., Prettnner K., Yu F., Yang T., Bärnighausen T., Bloom D., Wang C. (2023) The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Global Health*, **11**(8), e1183–e1193. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00217-6
4. Adeloye D., Agarwal D., Barnes P.J., Bonay M., van Boven J.F., Bryant J., Caramori G., Dockrell D., d'Urzo A., Ekström M., Erhabor G., Esteban C., Greene C.M., Hurst J., Juvekar S., Khoo E.M., Ko F.W., Lipworth B., López-Campos J.L., Maddocks M., Mannino D.M., Martinez F.J., Martinez-Garcia M.A., McNamara R.J., Miravittles M., Pinnock H., Pooler A., Quint J.K., Schwarz P., Slavich G.M., Song P., Tai A., Watz H., Wedzicha J.A., Williams M.C., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. (2021) Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *J. Global Health*, **11**, 15003. DOI: 10.7189/jogh.11.15003
5. Agusti A., Celli B.R., Criner G.J., Halpin D., Anzueto A., Barnes P., Bourbeau J., Han M.K., Martinez F.J., Montes de Oca M., Mortimer K., Papi A., Pavord I., Roche N., Salvi S., Sin D.D., Singh D., Stockley R., López Varela M.V., Wedzicha J.A., Vogelmeier C.F. (2023) Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.*, **61**(4), 2300239. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023
6. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghè B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. (2021) Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*, **26**(6), 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041
7. COPD Stages and the GOLD Criteria. Retrieved April 9, 2025, from: <https://www.webmd.com/lung/copd/gold-criteria-for-copd>
8. Celli B.R., Fabbri L.M., Aaron S.D., Agusti A., Brook R.D., Criner G.J., Franssen F.M.E., Humbert M., Hurst J.R., Montes de Oca M., Pantoni L., Papi A., Rodriguez-Roisin R., Sethi S., Stolz D., Torres A., Vogelmeier C.F., Wedzicha J.A. (2023) Differential diagnosis of suspected chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the acute care setting: best practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **207**(9), 1134–1144. DOI: 10.1164/rccm.202209-1795CI
9. Barnes P.J. (2009) The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cells Mol. Biol.*, **41**(6), 631–638. DOI: 10.1165/rccb.2009-0220TR
10. Hurst J.R., Han M.K., Singh B., Sharma S., Kaur G., de Nigris E., Holmgren U., Siddiqui M.K. (2022) Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir. Res.*, **23**(1), 213. DOI: 10.1186/s12931-022-02123-5
11. Barnes P.J. (2016) Inflammatory mechanisms in COPD. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **138**(1), 40. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
12. Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. (2014) Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*, **4**(12), e006171. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006171
13. Kim V., Aaron S.D. (2018) What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur. Respir. J.*, **52**(5), 1801261. DOI: 10.1183/13993003.01261-2018
14. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R., Cazzola M., Walker M.J., Danhof M., Rabe K.F., Della Pasqua O.E. (2006) Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.*, **7**(1), 74. DOI: 10.1186/1465-9921-7-74
15. Duvoix A., Dickens J., Haq I., Mannino D., Miller B., Tal-Singer R., Lomas D.A. (2013) Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **68**(7), 670–676. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201871
16. Altuntaş E., Turgut T., İlhan N., Deveci F., Muz M.H., Çelik İ. (2003) The levels of oxidant and antioxidant in patients with COPD. *Tüberküloz ve Toraks*, **51**(4), 373–379.
17. Barnes P.J. (2020) Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.*, **2020**, 101544. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101544
18. Donnelly L.E., Barnes P.J. (2006) Chemokine receptors as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, **27**(10), 546–553. DOI: 10.1016/j.tips.2006.08.001
19. Barnes P.J. (2022) Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxidants (Basel)*, **11**(5), 965. DOI: 10.3390/antiox11050965
20. Singh D. (2015) Chronic obstructive pulmonary disease, neutrophils and bacterial infection: a complex web involving IL-17 and IL-22 unravels. *EBioMedicine*, **2**(11), 1580–1581. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.10.021
21. Yoon E.C., Koo S.-M., Park H.Y., Kim H.C., Kim W.J., Kim K.U., Jung K.-S., Yoo K.H., Yoon H.K., Yoon H.-Y. (2024) Predictive role of white blood cell differential count for the development of acute exacerbation in Korean chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, **19**, 17–31. DOI: 10.2147/COPD.S435921
22. Lonergan M., Dicker A.J., Crichton M.L., Keir H.R., van Dyke M.K., Mullerova H., Miller B.E., Tal-Singer R., Chalmers J.D. (2020) Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respir. Res.*, **21**(1), 166. DOI: 10.1186/s12931-020-01436-7
23. Song M., Graubard B.I., Loffield E., Rabkin C.S., Engels E.A. (2024) White blood cell count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and incident cancer in the UK Biobank. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **33**(6), 821–829. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-23-1145
24. David B., Bafadhel M., Koenderman L., de Soyza A. (2021) Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*, **76**(2), 188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167
25. Higham A., Beech A., Singh D. (2024) The relevance of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: inflammation, microbiome, and clinical outcomes. *J. Leukoc. Biol.*, **116**(5), 927–946. DOI: 10.1093/jleuko/qiae153
26. Kolsum U., Southworth T., Jackson N., Singh D. (2019) Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur. Respir. J.*, **54**(4), 1900633. DOI: 10.1183/13993003.00633-2019

27. Singh D, Kolsum U, Brightling C.E., Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. (2014) Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.*, **44**(6), 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414
28. Jabarkhil A., Moberg M., Janner J., Petersen M.N., Jensen C.B., Henrik Ångquist L., Vestbo J., Jess T., Porsbjerg C. (2020) Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis. *Eur. Clin. Respir. J.*, **7**(1), 1757274. DOI: 10.1080/20018525.2020.1757274
29. Singh D. (2020) Blood eosinophil counts in chronic obstructive pulmonary disease: a biomarker of inhaled corticosteroid effects *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, **83**(3), 185–194. DOI: 10.4046/trd.2020.0026
30. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.-M., Larbig M., Fogel R., Guerin T., Banerji D., Patalano F., Goyal P., Pfister P., Kostikas K., Wedzicha J.A. (2018) Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **198**(3), 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC
31. Jordan A., Sivapalan P., Römer V., Jensen J.-U. (2023) Time-updated phenotypic guidance of corticosteroids and antibiotics in COPD: rationale, perspective and a proposed method. *Biomedicines*, **11**(5), 1395. DOI: 10.3390/biomedicines11051395
32. Ellingsen J., Janson C., Bröms K., Lisspers K., Ställberg B., Högman M., Malinowski A. (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio, blood eosinophils and COPD exacerbations: a cohort study. *ERJ Open Res.*, **7**(4), 00471-2021. DOI: 10.1183/23120541.00471-2021
33. Fahy J.V. (2015) Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.*, **15**(1), 57–65. DOI: 10.1038/nri3786
34. Анаев Э.Х. (2023) Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких. *Терапевтический архив*, **95**(8), 696–700. [Anaeв E.Kh. (2023) Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Терапевтический Архив*, **95**(8), 696–700.] DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202316
35. Biswas M., Suvarna R., Krishnan S.V., Devasia T., Shenoy Belle V., Prabhu K. (2022) The mechanistic role of neutrophil lymphocyte ratio perturbations in the leading non communicable lifestyle diseases. *F1000Research*, **11**, 960. DOI: 10.12688/f1000research.123245.1
36. Semenzato U., Biondini D., Bazzan E., Tiné M., Balestro E., Buldini B., Carizzo S.J., Cubero P., Marin-Oto M., Casara A., Baraldo S., Turato G., Gregori D., Marin J.M., Cosio M.G., Saetta M. (2021) Low-blood lymphocyte number and lymphocyte decline as key factors in copd outcomes: a longitudinal cohort study. *Respiration*, **100**(7), 618–630. DOI: 10.1159/000515180
37. Moon S.W., Leem A.Y., Kim Y.S., Lee J.-H., Kim T.-H., Oh Y.-M., Shin H., Chang J., Jung J.Y., KOLD Study Group (2020) Low serum lymphocyte level is associated with poor exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci. Rep.*, **10**, 11700. DOI: 10.1038/s41598-020-68670-3
38. Huang Y., Jiang B., Miao X., Ma J., Wang J., Ding K., Chen X., Hu Q., Fu F., Zeng T., Hu J., Hu B., Yang D., Zhang X. (2020) the relationship of lymphocyte to high-density lipoprotein ratio with pulmonary function in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, **15**, 3159–3169. DOI: 10.2147/COPD.S276372
39. Williams M., Todd I., Fairclough L.C. (2021) The role of CD8+ T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Inflamm. Res.*, **70**(1), 11–18. DOI: 10.1007/s00011-020-01408-z
40. Ono Y., Fujino N., Saito T., Matsumoto S., Konno S., Endo T., Suzuki M., Yamada M., Okada Y., Sugiura H. (2024) Characterization of IL-6R-expressing monocytes in the lung of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Investig.*, **62**(5), 856–866. DOI: 10.1016/j.resinv.2024.07.013
41. Lin C.-H., Li Y.-R., Lin P.R., Wang B.-Y., Lin S.-H., Huang K.-Y., Kor C.-T. (2022) Blood monocyte levels predict the risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective case-control study. *Sci. Rep.*, **12**, 21057. DOI: 10.1038/s41598-022-25520-8
42. Zahorec R. (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*, **122**(7), 474–488. DOI: 10.4149/BLL_2021_078
43. Ali A., Abdelhafiz A.S., Saleh M.M., Salem H., Rakha M.A., Ezzat S. (2023) Monocyte to eosinophil ratio as a diagnostic biomarker for overlap syndrome and predictor of disease exacerbation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, **37**, 3946320231216321. DOI: 10.1177/03946320231216321
44. Gutta L., Ahmed T. (2022) NLR and PLR ratios — accessible and affordable predictors of disease severity in COPD. *J. Assoc. Physicians India*, **70**(4), 11–12.
45. Liao Q.Q., Mo Y.-J., Zhu K.-W., Gao F., Huang B., Chen P., Jing F.-T., Jiang X., Xu H.-Z., Tang Y.-F., Chu L.-W., Huang H.-L., Wang W.-L., Wei F.-N., Huang D.-D., Zhao B.-J., Chen J., Zhang H. (2024) Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR) as biomarkers in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, **19**, 501–518. DOI: 10.2147/COPD.S447519
46. Ling M., Huiyin L., Shanglin C., Haiming L., Zhanyi D., Shuchun W., Meng B., Murong L. (2023) Relationship between human serum albumin and in-hospital mortality in critical care patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Med.*, **10**, 1109910. DOI: 10.3389/fmed.2023.1109910
47. Zinellu E., Fois A., Sotgiu E., Mellino S., Mangoni A. (2021) Serum albumin concentrations in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.*, **10**(2), 269. DOI: 10.3390/jcm10020269
48. Mendy A., Forno E., Niyonsenga T., Gasana J. (2018) Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD. *Clin. Respir. J.*, **12**(5), 1891–1899. DOI: 10.1111/crj.12752
49. Hassan A., Jabbar N. (2022) C-reactive protein as a predictor of severity in chronic obstructive pulmonary disease: an experience from a tertiary care hospital. *Cureus*, **14**(8), e28229. DOI: 10.7759/cureus.28229
50. Oshagbemi O., Franssen F., Wouters E., Maitland-van der Zee A., Driessen J., de Boer A., de Vries F. (2020) Creactive protein as a biomarker of response to inhaled corticosteroids among patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **60**, 101870. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101870
51. Ben Saad A., Migaou A., Cheikh Mhamed S., Fahem N., Rouatbi N., Joobeur S. (2020) Relationship between CRP levels and the severity of COPD acute exacerbations among group D COPD patients. *Eur. Respir. J.*, **56**(Suppl 64), 2443. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2443

52. Banerjee S., Khubchandani J., Onukogu C., Okpom C., Johnson M. (2024) Elevated C-reactive protein and mortality risk among COPD patients. *Egypt. J. Bronchol.*, **18**, 38. DOI: 10.1186/s43168-024-00291-0
53. Fattouh M., Alkady O. (2014) Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.*, **63**(4), 799–804. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.06.011
54. Chen K., Pleasants K.A., Pleasants R.A., Beiko T., Washburn R.G., Yu Z., Zhai S., Drummond M.B. (2020) Procalcitonin for antibiotic prescription in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: systematic review, meta-analysis, and clinical perspective. *Pulm. Ther.*, **6**(2), 201–214. DOI: 10.1007/s41030-020-00123-8
55. Özgür Cırık M., Baldemir R., Doğanay G.E., Ünver M., Avcı S. (2020) The 30-day mortality predictor role of C-reactive protein/albumin ratio in critically ill COPD patients. *Crit. Care Innov.*, **3**(4), 1–12. DOI: 10.32114/CCI.2020.3.4.1.12
56. Atalay E., Erdođdu H.İ., Tur B.K., Deniz Balyen L.S., Karabağ Y., Ardiç S. (2019) The relationship between C reactive protein / albumin ratio and 1-year mortality in hospitalized elderly COPD patients with acute exacerbation. *Turkish J. Geriatrics*, **22**(1), 9–17. DOI: 10.31086/tjgeri.2019150567
57. Li H., Ma Y., Xue J., He C., Zhan Z., Liu X., Chen P., Cai S., Zeng Y., Wu Q., Chen Y. (2021) C-reactive protein to serum albumin ratio as a novel biomarker to predict prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Lab.*, **67**(3), DOI: 10.7754/clin.lab.2020.200630
58. Shen S., Xiao Y. (2023) Association between C-reactive protein and albumin ratios and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, **18**, 2289–2303. DOI: 10.2147/COPD.S413912
59. Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Хотько Е.А., Готько О.В., Прохорова В.И. (2024) Оценка эффективности лечения плоскоклеточного рака легкого на основе определения в крови показателей внутри- и внеклеточного метаболизма. *Евразийский Онкологический Журнал*, **12**(2), 134–150. [Tahanovich A., Kauhanka M., Chotko E., Gotko O., Prokhorova V. (2024) Assessment of the effectiveness of treatment for squamous cell lung cancer based on determination of intra- and extracellular metabolism indicators in the blood. *Eurasian Oncology Journal*, **12**(2), 134–150.] DOI: 10.34883/PI.2024.12.2.017
60. Gong C., Yang Y., Chen M., Xie Z. (2020) Effect of procalcitonin on the prognosis of patients with COPD. *Biomed. Rep.*, **12**(6), 313–318. DOI: 10.3892/br.2020.1298
61. Restrepo M., Sibila O., Anzueto A. (2018) Pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, **81**(3), 187–197. DOI: 10.4046/trd.2018.0030
62. Using procalcitonin to guide therapy for acute COPD exacerbations. Retrieved April 9, 2025, from: <https://www.jwatch.org/na48613/2019/03/07/using-procalcitonin-guide-therapy-acute-copd-exacerbations>
63. Saldías P.F., Díaz P.O., Dreyse D.J., Gaggero B.A., Sandoval A.C., Lisboa B.C. (2011) Etiology and biomarkers of systemic inflammation in mild to moderate COPD exacerbations. *Revista medica de Chile*, **140**, 10–18.
64. Waschki B., Kirsten A., Holz O., Müller K.-C., Meyer T., Watz H., Magnussen H. (2011) Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*, **140**(2), 331–342. DOI: 10.1378/chest.10-2521
65. Koutsokera A., Kiroopoulos T.S., Nikoulis D.J., Daniil Z.D., Tsolaki V., Tanou K., Papaioannou A.I., Germentis A., Gourgoulialis K.I., Kostikas K. (2009) Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir. Med.*, **103**(6), 919–926. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.006
66. Teder P., Vandivier R.W., Jiang D., Liang J., Cohn L., Puré E., Henson P.M., Noble P.W. (2002) Resolution of lung inflammation by CD44. *Science*, **296**(5565), 155–158. DOI: 10.1126/science.1069659
67. de Grendele H.C., Kosfiszter M., Estess P., Siegelman M.H. (1997) CD44 activation and associated primary adhesion is inducible via T cell receptor stimulation. *J. Immunol.*, **159**(6), 2549–2553.
68. Noguera A., Gomez C., Faner R., Cosio B., González-Pérez A., Clària J., Carvajal A., Agustí A. (2012) An investigation of the resolution of inflammation (cataplasia) in COPD. *Respir. Res.*, **13**(1), 101. DOI: 10.1186/1465-9921-13-101
69. Dong Y., Arif A.A., Guo J., Ha Z., Lee-Sayer S.S.M., Poon G.F.T., Dosanjh M., Roskelley C.D., Huan T., Johnson P. (2020) CD44 loss disrupts lung lipid surfactant homeostasis and exacerbates oxidized lipid-induced lung inflammation. *Front. Immunol.*, **11**, 29. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00029
70. Heider K.-H., Kuthan H., Stehle G., Munzert G. (2004) CD44v6: a target for antibody-based cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, **53**(7), 567–579. DOI: 10.1007/s00262-003-0494-4
71. Camacho F.I., Muñoz C., Sánchez-Verde L., Sáez A.I., Alcántara M., Rodríguez R. (1999) CD44v6 expression in inflammatory bowel disease is associated with activity detected by endoscopy and pathological features. *Histopathology*, **35**(2), 144–149. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1999.00712.x
72. Romero-Palacios P.J., Alcázar-Navarrete B., Díaz Mochón J.J., de Miguel-Pérez D., López Hidalgo J.L., Garrido-Navas M.D.C., Quero Valenzuela F., Lorente J.A., Serrano M.J. (2019) Circulating pulmonary cells as biomarkers of COPD aggressivity. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **136**, 31–36. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.003
73. Fu X., Zhang F. (2018) Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Ther. Med.*, **16**(6), 4553–4561. DOI: 10.3892/etm.2018.6785
74. Chiş A.F., Soritau O., Catana A., Pop M. (2018) VEGF serum levels in COPD patients without pulmonary hypertension — a case control study. *Eur. Respir. J.*, **52**(Suppl 62), PA4071. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4071
75. Rong B., Liu Y., Li M., Fu T., Gao W., Liu H. (2018) Correlation of serum levels of HIF-1 α and IL-19 with the disease progression of COPD: a retrospective study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, **13**, 3791–3803. DOI: 10.2147/COPD.S177034
76. Valipour A., Schreder M., Wolzt M., Saliba S., Kapiotis S., Eickhoff P., Burghuber O.C. (2008) Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (London)*, **115**(7), 225–232. DOI: 10.1042/CS20070382
77. Hughes C.E., Nibbs R.J.B. (2018) A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J.*, **285**(16), 2944–2971. DOI: 10.1111/febs.14466

78. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. (2019) Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use. *Int. J. Mol. Sci.*, **20**(11), 2785. DOI: 10.3390/ijms20112785
79. Tangedal S., Aanerud M., Persson L.J.P., Bakke P.S., Eagan T.M.L. (2015) MIG and IP-10 levels in induced sputum of stable and exacerbated COPD patients. *Eur. Respir. J.*, **46**(Suppl 59), PA3885. DOI: 1183/13993003.congress-2015.PA3885
80. Quint J.K., Donaldson G.C., Goldring J.J.P., Baghai-Ravary R., Hurst J.R., Wedzicha J.A. (2010) Serum IP-10 as a biomarker of human rhinovirus infection at exacerbation of COPD. *Chest*, **137**(4), 812–822. DOI: 10.1378/chest.09-1541
81. Xue H., Chen Q., Lan X., Xu H., Yang H., Lin C., Xue Q., Xie B. (2024) Preventing CXCL12 elevation helps to reduce acute exacerbation of COPD in individuals co-existing type-2 diabetes: a bioinformatics and clinical pharmacology study. *Int. Immunopharmacol.*, **132**, 111894. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111894
82. Stuart M.J., Baune B.T. (2014) Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **42**, 93–115. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.001
83. Mukaida N. (2003) Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **284**(4), 566–577. DOI: 10.1152/ajplung.00233.2002
84. Kim V., Cornwell W.D., Oros M., Durra H., Criner G.J., Rogers T.J. (2015) Plasma chemokine signature correlates with lung goblet cell hyperplasia in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.*, **15**, 111. DOI: 10.1186/s12890-015-0103-2
85. Zarcone M.C., Duistermaat E., Alblas M.J., van Schadewijk A., Ninaber D.K., Clarijs V., Moerman M.M., Vaessen D., Hiemstra P.S., Kooter I.M. (2018) Effect of diesel exhaust generated by a city bus engine on stress responses and innate immunity in primary bronchial epithelial cell cultures. *Toxicol. In Vitro*, **48**, 221–231. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.01.024
86. Reutershan J., Morris M.A., Burcin T.L., Smith D.F., Chang D., Saprito M.S., Ley K. (2006) Critical role of endothelial CXCR2 in LPS-induced neutrophil migration into the lung. *J. Clin. Invest.*, **116**(3), 695–702. DOI: 10.1172/JCI27009
87. Zhang J., Bai C. (2018) The significance of serum interleukin-8 in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos*, **17**(1), 13–21.
88. Kuźnar-Kamińska B., Mikula-Pietrasik J., Witucka A., Romaniuk A., Konieczna N., Rubiś B., Książek K., Tykarski A., Batura-Gabryel H. (2018) Serum from patients with chronic obstructive pulmonary disease induces senescence-related phenotype in bronchial epithelial cells. *Sci. Rep.*, **8**, 12940. DOI: 10.1038/s41598-018-31037-w
89. Pignatti P., Moscato G., Casarini S., Delmastro M., Poppa M., Brunetti G., Pisati P., Balbi B. (2005) Downmodulation of CXCL8/IL-8 receptors on neutrophils after recruitment in the airways. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **115**(1), 88–94. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.08.048
90. Aaron S.D., Angel J.B., Lunau M., Wright K., Fex C., le Saux N., Dales R.E. (2001) Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **163**(2), 349–355. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2003122
91. Han M.K., Quibrera P.M., Carretta E.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Bowler R.P., Cooper C.B., Comellas A., Couper D.J., Curtis J.L., Criner G., Dransfield M.T., Hansel N.N., Hoffman E.A., Kanner R.E., Krishnan J.A., Martinez C.H., Pirozzi C.B., O'Neal W.K., Rennard S., Tashkin D.P., Wedzicha J.A., Woodruff P., Paine R. 3rd, Martinez F.J. (2017) Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.*, **5**(8), 619–626. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2
92. Wuyts A., d'Haese A., Cremers V., Menten P., Lenaerts J.P., de Loof A., Heremans H., Proost P., van Damme J. (1999) NH₂- and COOH-terminal truncations of murine granulocyte chemotactic protein-2 augment the *in vitro* and *in vivo* neutrophil chemotactic potency. *J. Immunol.*, **163**(11), 6155–6163.
93. Tanino M., Betsuyaku T., Takeyabu K., Tanino Y., Yamaguchi E., Miyamoto K., Nishimura M. (2002) Increased levels of interleukin-8 in BAL fluid from smokers susceptible to pulmonary emphysema. *Thorax*, **57**(5), 405–411. DOI: 10.1136/thorax.57.5.405
94. Qiu Y., Zhu J., Bandi V., Atmar R.L., Hattotuwa K., Guntupalli K.K., Jeffery P.K. (2003) Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **168**(8), 968–975. DOI: 10.1164/rccm.200208-794OC
95. Chen J., Dai L., Wang T., He J., Wang Y., Wen F. (2019) The elevated CXCL5 levels in circulation are associated with lung function decline in COPD patients and cigarette smoking-induced mouse model of COPD. *Ann. Med.*, **51**(5–6), 314–329. DOI: 10.1080/07853890.2019.1639809
96. Nie L., Liu Z.-J., Zhou W.-X., Xiang R.-L., Xiao Y., Lu B., Pang B.-S., Gao J.-M. (2010) Chemokine receptor CXCR3 is important for lung tissue damage and airway remodeling induced by short-term exposure to cigarette smoking in mice. *Acta Pharmacol. Sin.*, **31**(4), 436–442. DOI: 10.1038/aps.2009.192
97. Tahanovich A., Kadushkin A. (2017) Chemokine receptor CXCR3 expression on naive and memory B-lymphocytes of patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, **50**(Suppl 61), PA2025. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2025
98. Xue M.-Q., Liu J., Sang J.-F., Su L., Yao Y.-Z. (2017) Expression characteristic of CXCR1 in different breast tissues and the relevance between its expression and efficacy of neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Oncotarget*, **8**(30), 48930–48937. DOI: 10.18632/oncotarget.16893
99. Dupin I., Henrot P., Maurat E., Abohalaka R., Chaigne S., El Hamrani D., Eyraud E., Prevel R., Esteves P., Campagnac M., Dubreuil M., Cardouat G., Bouchet C., Ousova O., Dupuy J.-W., Trian T., Thumerel M., Begueret H., Girodet P.-O., Marthan R., Zysman M., Freund-Michel V., Berger P. (2025) CXCR4 blockade alleviates pulmonary and cardiac outcomes in early COPD. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, DOI: 10.1165/rcmb.2024-0303OC. Epub ahead of print.
100. Duplin I., Dubreuil M., Freund-Michel V., Maurat E., Campagnac M., Ousova O., Trian T., Girodet P.-O., Berger P. (2019) Targeting CXCR4 as a therapeutic strategy to improve outcomes in a mouse model of early chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *ERJ Open Res.*, **5**(Suppl 2), PP225. DOI: 10.1183/23120541.lungscienceconference-2019.PP225

101. Nasser M.W., Raghuwanshi S.K., Grant D.J., Jala V.R., Rajarathnam K., Richardson R.M. (2009) Differential activation and regulation of CXCR1 and CXCR2 by CXCL8 monomer and dimer. *J. Immunol.*, **183**(5), 3425–3432. DOI: 10.4049/jimmunol.0900305
102. Schulz C., Stoelcker B., Ruhland B., Jentsch N., Steege A. (2012) Bronchoepithelial expression of CXCR1 and CXCR2 does not facilitate transepithelial migration of neutrophils. *Respiration*, **84**(2), 108–116. DOI: 10.1159/000332826
103. Fahimi F., Alam M.J., Ang C., Adhyatma G.P., Xie L., Mackay C.R., Robert R. (2023) Human CXCR1 knock-in mice infer functional expression of a murine ortholog. *J. Leukoc. Biol.*, **114**(4), 373–380. DOI: 10.1093/jleuko/qiad085
104. Kureshi C.T., Dougan S.K. (2024) Cytokines in cancer. *Cancer Cell*, **43**(1), 15–35. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.11.011
105. Yamagata T., Sugiura H., Yokoyama T., Yanagisawa S., Ichikawa T., Ueshima K., Akamatsu K., Hirano T., Nakanishi M., Yamagata Y., Matsunaga K., Minakata Y., Ichinose M. (2007) Overexpression of CD-11b and CXCR1 on circulating neutrophils: its possible role in COPD. *Chest*, **132**(3), 890–899. DOI: 10.1378/chest.07-0569
106. Stockley J., Peat L., Walton G., Lord J., Sapey E. (2014) The role of chemokine receptors in the aberrant migration of COPD neutrophils. *Eur. Respir. J.*, **44**(Suppl 58), P3859. DOI: 10.1183/13993003/erj.44.Suppl_58.P3859
107. Yang M., Xu D., Liu Y., Guo X., Li W., Guo C., Zhang H., Gao Y., Mao Y., Zhao J. (2022) Combined serum biomarkers in non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. *PLOS One*, **10**(6), e0131664. DOI: 10.1371/journal.pone.0131664

Поступила в редакцию: 24.04.2025.
После доработки: 13.06.2025.
Принята к печати: 17.06.2025.

PREDICTION OF THE COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BY BLOOD BIOMARKERS

D.I. Murashka^{1*}, *A.D. Tahanovich*¹, *M.M. Kauhanka*¹, *I.A. Nikitina*¹,
*A.V. Kolb*¹, *L.S. Bogush*², *E.I. Davidovskaya*², *O.A. Budnik*²

¹Belarusian State Medical University,
83 Dzerzhinsky ave., Minsk, 220116 Belarus; *e-mail: dashamurashka@mail.ru
²Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiatry,
157 Dolginovsky tract, Minsk, 220080 Belarus

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common pathologies of the respiratory system; it is characterized by increasing airflow limitation. The course of COPD is unstable and is often accompanied by periods of exacerbation, when respiratory symptoms of the disease significantly increase. The frequency of COPD exacerbations is an important predictor of its course, allowing to predict the decline in lung tissue function and the outcome of the disease. Currently, the risk of future COPD exacerbations in a patient is assessed based on the history of previous exacerbations, and the improvement of his condition is evaluated on the basis of the weakening of COPD symptoms. However, the lack of objective criteria complicates unambiguous verdict on the probability of acute condition development and the effectiveness of treatment of COPD patients. Based on the analysis of literature data we propose determination of the levels of chemokines (CXCL5, CXCL8, CXCR1/2, CD44v6), HIF-1 α , procalcitonin, albumin and C-reactive protein, leukocyte cells, as well as their possible combination in the peripheral blood as an informative tool for evaluation in COPD patients.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: COPD; biomarkers; CXCL5; CXCL8; CXCR1/2; CD44v6; HIF-1 α ; acute phase proteins; blood cells

Funding. The work was performed within the framework of SPSR 4 “Translational Medicine” (subprogram 4.2 “Fundamental Aspects of Medical Science”) for 2021–2025, task 4.2.44 “To determine the dynamics of changes in the blood levels of proinflammatory proteins, cytokines, their receptors and cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease”.

Received: 24.04.2025; revised: 13.06.2025; accepted: 17.06.2025.