

*А. Г. Кадушкин¹, А. Д. Таганович¹, Е. И. Давидовская²,
Г. К. Новская², Л. В. Алешкевич³*

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНА MIF В КОМБИНАЦИИ С ПАРАМЕТРАМИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕРОИДОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии
и фтизиатрии»²,
ГУЗ «Минский областной клинический госпиталь инвалидов
Великой Отечественной войны имени П. М. Машерова»³*

Основываясь на результатах предыдущих исследований, нами были предложены две математические модели, позволяющие прогнозировать низкую эффективность использования глюкокортикоидов у пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Целью настоящего исследования явилось сравнение их работоспособности. В исследовании приняли участие 28 пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ. Определение регрессионного уравнения, включающего результаты измерения в крови отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ), отношения абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ), относительного количества эозинофилов, у экзаменационной группы пациентов показало высокие диагностическую эффективность (78,6 %), чувствительность (81,8 %) и специфичность (76,5 %) математической модели. Для другой модели, включавшей результаты измерения относительного количества эозинофилов, ОТЛ и уровня MIF (фактора, ингибирующего миграцию макрофагов), диагностическая эффективность составила 85,7 %, чувствительность – 81,8 %, специфичность – 88,2 %. Первая модель, включающая только параметры общего анализа крови, может быть рассчитана после первичного осмотра лечащим врачом. Вторую модель, требующую определения уровня MIF в плазме крови методом иммуноферментного анализа и соответственно больше времени, но обладающую более высокими эффективностью и специфичностью, целесообразно использовать после повторного осмотра лечащим врачом.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, стероидорезистентность, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, эозинофилы, отношение тромбоцитов к лимфоцитам.

*A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, E. I. Davidovskaya,
G. K. Novskaya, L. V. Aleshkevich*

DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINE MIF IN COMBINATION WITH PARAMETERS OF COMPLETE BLOOD COUNT FOR EVALUATION OF STEROID RESISTANCE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Based on the results of previous work, we have proposed two mathematical models to predict the low effectiveness of glucocorticoids in patients hospitalized for treatment

of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to compare their characteristics. In total, 28 COPD patients who were admitted to hospital due to exacerbations were included in this study. Determination of the regression equation, including neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and eosinophil count in the blood of examination group of patients showed high diagnostic efficiency (78.6 %), sensitivity (81.8 %) and specificity (76.5 %) of the mathematical model. Another model, which includes blood eosinophil count, PLR and MIF (macrophage migration inhibitory factor) level, had diagnostic efficiency of 85.7 %, sensitivity of 81.8 %, and specificity of 88.2 %. The first model, which includes only parameters of complete blood count, can be calculated after the initial examination by the attending physician. The second model, which requires the determination of blood plasma MIF level by enzyme-linked immunosorbent assay and, accordingly, more time, but has higher efficiency and specificity, should be used after a second examination by the attending physician.

Key words: COPD exacerbation, steroid resistance, neutrophil to lymphocyte ratio, eosinophils, platelet to lymphocyte ratio.

Персонализированное лечение и прецизионная медицина в последнее время вызывают неподдельный интерес в связи с их потенциальными преимуществами, включающими выявление пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от применения конкретных препаратов, и исключая назначение ненужных лекарственных средств. Персонализированный подход к лечению основывается на генетическом тестировании (выявлении носительства определенного генотипа), оценке симптомов (неблагоприятных клинических событий) или определении биомаркеров.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока [1]. ХОБЛ оказывает негативное влияние на пациентов и общество в целом, что обусловлено естественным прогрессированием заболевания, снижением повседневной физической активности пациентов, частыми обострениями, ухудшением работоспособности и социальной изоляцией, нередко приводящей к развитию тревоги и депрессии. В совокупности эти факторы снижают качество жизни пациентов и повышают риск их смерти [2].

Обострения ХОБЛ являются одной из наиболее частых причин госпитализации во всем мире и могут приводить к летальному исходу. Современные руководства по ведению пациентов с ХОБЛ рекомендуют использо-

вать системные глюкокортикостероиды (ГКС) для лечения тяжелых обострений ХОБЛ, то есть обострений, требующих госпитализации [1]. Мета-анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, в котором оценивалась эффективность применения системных ГКС по сравнению с плацебо при лечении обострений ХОБЛ ($n = 1787$), показал, что кортикостероиды сокращают пребывание в стационаре примерно на 1 день и оказывают умеренное положительное влияние на показатели функции легких, частоту повторных обострений в течение 30 дней, но не влияют на смертность пациентов [3]. Эффекты системных кортикостероидов при лечении ХОБЛ носят временный характер и длятся всего 3–5 дней. При этом ГКС не оказывают влияния на риск перевода в отделение интенсивной терапии и развития повторного обострения спустя один месяц после предыдущего обострения.

Кортикостероиды изменяют экспрессию генов, кодирующих молекулы, вовлеченные в развитие воспалительной реакции, врожденный и адаптивный иммунный ответ. Вместе с тем их применение приводит к множеству не только полезных, но и побочных эффектов, включая повышенный риск развития острых или хронических инфекций, сахарного диабета, надпочечниковой недостаточности, венозных тромбозов и переломов при остеопорозе [3].

Нами были проведены исследования, направленные на определение значения показателей общего анализа крови, субпопуляций

лимфоцитов, цитокинов в периферической крови для оценки устойчивости к терапии ГКС у 45 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. Результатом данных исследований явилась разработка двух математических моделей, позволяющих прогнозировать устойчивость к стероидам (их низкую эффективность) [4]. Одна модель включает результаты определения показателей общего анализа крови: относительного количества эозинофилов, отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и отношения абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ). Её чувствительность составляет 83,3 %, специфичность – 77,8 %, диагностическая эффективность – 80,0 %. Вторая модель включает результаты измерения параметров общего анализа крови (относительного количества эозинофилов, ОТЛ) и уровня фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF, англ. macrophage migration inhibitory factor). Она обладает более высокой диагностической эффективностью (86,7 %), чем предыдущая модель. Её диагностические чувствительность и специфичность составляют соответственно 83,3 % и 88,9 %.

Целью настоящего исследования явилось сравнить работоспособность двух математических моделей, позволяющих прогнозировать устойчивость к стероидам, у экзаменационной группы пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 28 пациентов, которым на следующий день после госпитализации в связи с обострением ХОБЛ выполнялась бронхоскопия. Все пациенты имели индекс курения более 10 пачек/лет. Для исключения острого влияния сигаретного дыма на результаты исследования обследуемые лица воздерживались от курения в течение 12 часов, предшествующих бронхоскопии.

Критериями включения пациентов в исследование служили среднетяжелая и тяжелая степень тяжести (по GOLD), возраст ≥ 40 лет,

способность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания. Критериями исключения из исследования являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, острые инфекционные заболевания, туберкулез, заболевания соединительной ткани с изменениями функции дыхательной системы, острый коронарный синдром, онкологические заболевания, бронхоэктатическая болезнь, нарушения свертывающей системы крови, прием системных ГКС в течение 2 месяцев до проведения исследования.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Характеристика	Пациенты с ХОБЛ (n = 28)
Возраст, лет	64,5 (58,3–67,0)
Пол, м/ж	21/7
Статус курения (курящие/бывшие курильщики)	14/14
Индекс курения, пачек/лет	32,5 (20,5–41,5)
ОФВ ₁ , % от должного	40,5 (32,3–48,5)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	60,0 (49,0–64,8)
Используют ИГКС, количество пациентов	17

Примечание: данные представлены в абсолютных значениях или в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й – 75-й процентиля); ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ₁/ФЖЕЛ – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких. Приведенные в таблице значения ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ для пациентов с ХОБЛ получены после проведения бронходилатационной пробы.

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Культивирование макрофагов

Клетки легких получали из бронхоальвеолярной лаважной жидкости согласно описанной ранее методике [4]. Альвеолярные макрофаги выделяли путем адгезии к пластику (культуральный планшет Corning Costar, США) в течение 2 ч при 37 °С, 5 % CO₂.

К суспензии макрофагов (10^5 клеток) добавляли дексаметазон (Sigma Aldrich, США) в концентрации 100 нМ на 1 час, и далее, липополисахарид (ЛПС, 1 мкг/мл, Escherichia Coli B6-026; Sigma-Aldrich, США) на 24 часа. По истечении суток супернатанты собирали

рассчитывали результаты этих уравнений. При $Y_1 > 0,3774$ и $Y_2 > 0,4629$ вероятность сниженного ответа на ГКС считали высокой. При $Y_1 \leq 0,3774$ и $Y_2 \leq 0,4629$ вероятность сниженного ответа на ГКС оценивали как низкую.

$$Y_1 = \frac{\exp(-1,5113 - 0,4384 \times X_1 + 0,4192 \times X_2 + 0,0043 \times X_3)}{1 + \exp(-1,5113 - 0,4384 \times X_1 + 0,4192 \times X_2 + 0,0043 \times X_3)}, \quad (1)$$

и хранили при температуре -20°C . В них определяли концентрацию ИЛ-8 методом иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя (АО «Вектор Бест», РФ).

Определение концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и гормонов в крови

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирали утром натощак на следующий день после поступления в стационар до проведения

где X_1 – относительное количество эозинофилов крови; X_2 – отношение абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам; X_3 – отношение абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам; Y_1 – результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X_1 – X_3 – коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; « $-1,5113$ » – константа логистического уравнения.

$$Y_2 = \frac{\exp(-2,5863 - 0,7922 \times X_1 + 0,0187 \times X_2 + 0,4227 \times X_3)}{1 + \exp(-2,5863 - 0,7922 \times X_1 + 0,0187 \times X_2 + 0,4227 \times X_3)}, \quad (2)$$

бронхоскопии в объеме 5 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта. Для получения плазмы образцы центрифугировали по истечении одного часа после забора крови (3000 об/мин, 15 мин). До анализа плазму крови хранили при температуре -75°C . В ней определяли концентрацию MIF (Elabscience, Китай) методом иммуноферментного анализа.

Подсчет формулы крови

Формулу крови и содержание лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов подсчитывали с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex 5000i (Sysmex Corporation, Япония).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Подставляя значения параметров общего анализа крови и концентрации MIF в плазме крови в уравнения логистической регрессии Y_1 и Y_2 (формулы 1 и 2),

где X_1 – относительное количество эозинофилов; X_2 – отношение абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам; X_3 – концентрация MIF (фактора, ингибирующего миграцию макрофагов) в плазме крови; Y_2 – результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X_1 – X_3 – коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; « $-2,5863$ » – константа логистического уравнения.

Диагностическую ценность анализируемых моделей оценивали на основании расчета чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, положительной и отрицательной прогностической ценности теста. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5 %.

Результаты и обсуждение

На первом этапе настоящего исследования мы оценили секрецию ИЛ-8 в альвеолярных макрофагах пациентов с ХОБЛ под влиянием дексаметазона. Пациенты, у которых стимулированная секреция ИЛ-8 в присутствии дексаметазона в концентрации 100 нМ снижалась на 50 % и более, были отнесены

к стероидочувствительным. В свою очередь к стероидорезистентным мы причисляли пациентов, у которых снижение продукции ИЛ-8 в альвеолярных макрофагах под влиянием дексаметазона не достигало 50 %. Выбор концентрации дексаметазона (100 нМ) был обусловлен результатами проведенного ранее исследования [4]. Стероидочувствительными оказались 17 пациентов, стероидорезистентными – 11.

Прогнозирование эффективности ГКС у пациентов экзаменационной группы на основании результатов расчета модели Y1 показало, что у 13 пациентов значения были выше порогового ($> 0,3774$), то есть вероятность эффективности ГКС у них низкая. У 15 пациентов значения показателя Y1 были $\leq 0,3774$, то есть вероятность эффективности ГКС высокая (таблица 2).

Установлено, что 9 пациентов из 11 (81,8 %) правильно отнесены к группе с низкой вероятностью эффективности ГКС, 13 из 17 (76,5 %) пациентов правильно отнесены к группе с высокой вероятностью эффективности стероидных лекарственных средств. Таким образом, специфичность метода составила 76,5 %, чувствительность – 81,8 %.

Диагностическая эффективность использования модели Y1 составила 78,6 %. То есть, 78,6 % пациентов были правильно отнесены в соответствующие группы по ответу на ГКС. Можно заключить, что логистическая модель Y1 устойчиво работает на экзаменационной выборке. Тем более что эти данные оказались сопоставимы с чувствительностью, специфичностью и диагностической эффективностью модели Y1, рассчитанной в основной выборке пациентов (83,3 %, 77,8 % и 80,0 %, соответственно) [4].

Далее мы провели апробацию математической модели Y2 на экзаменационной группе пациентов с ХОБЛ. У 11 пациентов значения показателя, предсказывающего вероятность эффективности ГКС (Y2) были выше пограничного значения ($> 0,4629$), то есть вероятность эффективности ГКС у них низкая. У 17 пациентов значения показателя Y2 были $\leq 0,4629$, то есть вероятность эффективности ГКС у них высокая (таблица 3).

Сопоставление результатов диагностической процедуры (результатов расчета регрессионного уравнения Y2) с ответом клеток легких на стероиды в условиях совместного культивирования альвеолярных макро-

Таблица 2. Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели Y1 на экзаменационной выборке

Количество пациентов с ХОБЛ			ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
Фактически	Прогноз на основе формулы 1						
	высокая эффективность ГКС	низкая эффективность ГКС					
Высокая эффективность ГКС (n = 17)	13	4	81,8 %	76,5 %	69,2 %	86,7 %	78,6 %
Низкая эффективность ГКС (n = 11)	2	9					

Примечание: здесь и в таблице 3: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ГКС – глюкокортикостероиды, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ДЭ – диагностическая эффективность.

Таблица 3. Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели Y2 на экзаменационной выборке

Количество пациентов с ХОБЛ			ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
Фактически	Прогноз на основе формулы 2						
	высокая эффективность ГКС	низкая эффективность ГКС					
Высокая эффективность ГКС (n = 17)	15	2	81,8 %	88,2 %	81,8 %	88,2 %	85,7 %
Низкая эффективность ГКС (n = 11)	2	9					

фагов с ГКС, показало, что 9 пациентов из 11 (81,8 %) правильно отнесены к группе с низкой вероятностью эффективности ГКС, 15 из 17 (88,2 %) пациентов правильно отнесены к группе с высокой вероятностью эффективности стероидных лекарственных средств (таблица 3). Таким образом, специфичность метода составила 88,2 %, чувствительность – 81,8 %. Общий процент правильно классифицированных случаев ответа на ГКС на основе результатов применения данного уравнения составил 85,7 %. В совокупности результаты апробации математической модели Y2 на экзаменационной выборке показали, что построенная модель работает надёжно. При этом, как упоминалось выше, чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность использования уравнения Y2 в основной выборке пациентов составили 83,3 %, 88,9 % и 86,7 %, соответственно [4].

Относительное количество эозинофилов крови, использованное в представленных математических моделях оценки стероидорезистентности, показало свою диагностическую значимость и в других исследованиях. Так, метаанализ трех клинических испытаний ($n = 243$), в котором была проведена оценка эффективности использования системных кортикостероидов для лечения обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо в зависимости от уровня эозинофилов крови, показал, что при уровне эозинофилов крови ≥ 2 % результаты лечения были неудовлетворительными у 66 % пациентов, не получавших кортикостероиды, и у 11 % пациентов, принимавших ГКС преднизолон. Отсутствовали различия в количестве неудовлетворительных результатов лечения между группами пациентов, получавшими и не получавшими преднизолон, с количеством эозинофилов крови < 2 % [5].

В другом исследовании, названном CORTICO-COP, изучалась возможность ежедневного подсчета эозинофилов крови для определения целесообразности использования системных кортикостероидов у пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ [6]. В общей сложности в исследовании приняли участие 318 пациентов,

которые были разделены на две группы. В первый день стационарного лечения обе группы пациентов получали 80 мг метилпреднизолона внутривенно. Со второго по пятый день пребывания в стационаре экзаменационная группа получала лечение кортикостероидами в зависимости от количества эозинофилов крови. Кортикостероиды не назначались в дни, когда количество эозинофилов было < 300 клеток/л, тогда как в дни, когда количество эозинофилов составляло ≥ 300 клеток/л, пациенты получали 37,5 мг преднизолона. Контрольная группа пациентов на вторые-пятые сутки лечения получала преднизолон в таблетках перорально (37,5 мг). Частота неудовлетворительных результатов лечения к 30 дню терапии, оцененных по рецидиву обострения ХОБЛ, приведшему к обращению за неотложной медицинской помощью, госпитализации или потребовавшему интенсификации фармакологического лечения, а также количество смертельных исходов в течение 30 дней с момента начала лечения не различались между экзаменационной и контрольной группами пациентов. При этом средняя продолжительность лечения системными кортикостероидами была ниже у пациентов, чье лечение проходило под контролем уровня эозинофилов крови (2 дня), по сравнению с контрольной группой пациентов (5 дней).

Возможность определения ОНЛ, ОТЛ и концентрации MIF для оценки стероидорезистентности у пациентов с ХОБЛ впервые продемонстрирована нами ранее [4]. Позднее другие исследователи подтвердили диагностическую значимость определения MIF для оценки устойчивости к стероидам у пациентов с системной красной волчанкой [7] и у детей с идиопатическим нефротическим синдромом [8]. Появились сведения о возможности использования ОНЛ в качестве предиктора стероидорезистентности при ревматической полимиалгии [9]. Повышение ОТЛ оказалось фактором риска низкой эффективности системных кортикостероидов при лечении пациентов с язвенным колитом [10].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что одновременное определение в крови относительного количества

эозинофилов в сочетании с ОНЛ и ОТЛ либо с ОТЛ и уровнем MIF является высокоточным и надежным способом оценки эффективности кортикостероидов у пациентов с обострением ХОБЛ. Модель Y1, включающая только параметры общего анализа крови, не затратна в финансовом плане и может быть рассчитана после первичного осмотра лечащим врачом. Модель Y2, требующую определения уровня MIF в плазме крови методом иммуноферментного анализа и соответственно временных затрат, но обладающую более высокими эффективностью и специфичностью, целесообразно использовать после повторного осмотра лечащим врачом. В случае изменения прогноза устойчивости пациента к ГКС после расчета второй модели лечение, назначенное пациенту на основании первой модели, должно быть пересмотрено и при необходимости скорректировано.

Литература

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019* / D. Singh [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 5. – Art. 1900164.
2. *COPD – do the right thing* / H. Sandelowsky [et al.] // *BMC Fam. Pract.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – Art. 244.
3. *Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease* / J. A. Walters [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 9. – Art. CD001288.
4. *Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикоидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких* / А. Г. Кадушкин [и др.] // *Пульмонология.* – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 681–692.
5. *Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis* // M. Bafadhel [et al.] / *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 789–791.
6. *Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial* / P. Sivapalan [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 699–709.
7. *Steroid Resistance Associated with High MIF and P-gp Serum Levels in SLE Patients* / A. Beltrán-Ramírez [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 19. – Art. 6741.
8. *MIF plasma level as a possible tool to predict steroid responsiveness in children with idiopathic nephrotic syndrome* / E. Cuzzoni [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 75, № 12. – P. 1675–1683.
9. *Neutrophil to lymphocyte ratio predicts glucocorticoid resistance in polymyalgia rheumatic* / C. E. Owen [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 56–62.
10. *Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Noninvasive Predictors of the Therapeutic Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy in Ulcerative Colitis* / K. Endo [et al.] // *Inflamm. Intest. Dis.* – 2021. – Vol. 6, № 4. – P. 218–224.

References

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019* / D. Singh [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 5. – Art. 1900164.
2. *COPD – do the right thing* / H. Sandelowsky [et al.] // *BMC Fam. Pract.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – Art. 244.
3. *Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease* / J. A. Walters [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 9. – Art. CD001288.
4. *Use of the routine complete blood count to predict steroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease* / A. G. Kadushkin [et al.] // *Pulmonologiya.* – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 681–692 (In Russ.)
5. *Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis* // M. Bafadhel [et al.] / *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 789–791.
6. *Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial* / P. Sivapalan [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 699–709.
7. *Steroid Resistance Associated with High MIF and P-gp Serum Levels in SLE Patients* / A. Beltrán-Ramírez [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 19. – Art. 6741.
8. *MIF plasma level as a possible tool to predict steroid responsiveness in children with idiopathic nephrotic syndrome* / E. Cuzzoni [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 75, № 12. – P. 1675–1683.
9. *Neutrophil to lymphocyte ratio predicts glucocorticoid resistance in polymyalgia rheumatic* / C. E. Owen [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 56–62.
10. *Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Noninvasive Predictors of the Therapeutic Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy in Ulcerative Colitis* / K. Endo [et al.] // *Inflamm. Intest. Dis.* – 2021. – Vol. 6, № 4. – P. 218–224.

Поступила 24.02.2023 г.