DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.1.18

Новые потенциальные биомаркеры в прогнозировании риска развития ХОБЛ (обзор литературы)

Т.Г. Гордиевич, О.В. Ищенко

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №1. – С. 18-25.

New potential biomarkers in predicting the risk of developing COPD (literature review)

T.H. Hardziyevich, A.V. Ishchanka

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(1):18-25.

Резюме.
ХОБЛ считается глобальной проблемой, которая, согласно прогнозам, к 2030 г. станет третьей по частоте причиной смерти и пятой в глобальном бремени болезней. Влияние ХОБЛ, как диагностированной, так и недиагностированной, выходит за рамки последствий для здоровья и охватывает существенные экономические проблемы. Отсутствие симптомов заболевания, их недостаточные и неспецифичные проявления на ранних этапах болезни приводят к недостаточной и несвоевременной диагностике.
ХОБЛ – заболевание, связанное с изменениями в дыхательных путях легких, вызванными воспалительной реакцией макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, клеток эпителия, начинающимися задолго до появления первых клинических симптомов заболевания. Обнаружение изменений специфичных биомаркеров в жидкостях организма, таких как ротовая жидкость, сыворотка крови, мокрота, могут быть использованы для раннего выявления заболевания, когда еще есть время отсрочить, предотвратить или обратить вспять повреждение органов и тканей, а на ранних этапах формирования ХОБЛ контролировать состояние пациента. Поиск оптимального пути решения данной проблемы явился поводом для проведения настоящего обзора литературы.
Ключевые слова: ХОБЛ, пре-ХОБЛ, биомаркеры, прогнозирование.

Abstract.
COPD is considered a global problem, predicted to become the third leading cause of death and the fifth leading cause of disease by 2030. The impact of COPD, both diagnosed and undiagnosed, goes beyond health consequences and includes significant economic problems. The absence of symptoms of the disease, their insufficient and non-specific manifestations in the early stages of the disease lead to insufficient and untimely diagnosis.
COPD is a disease associated with changes in the airways of the lungs caused by an inflammatory reaction of macrophages, eosinophils, neutrophils, epithelial cells, which begins long before the first clinical symptoms of the disease appear. Detection of changes in specific biomarkers in body fluids, such as oral fluid, blood serum, sputum can be used for early detection of the disease, when there is still time to delay, prevent or reverse damage to organs and tissues, and at the early stages of COPD formation to monitor the patient's condition. The search for the optimal way to solve this problem was the reason for this literature review.
Keywords: COPD, pre-COPD, biomarkers, prognosis.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – это гетерогенное заболевание лёгких, которое характеризуется хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты, обострения), возникающими вследствие патологии дыхательных путей (бронхита, бронхиолита) и/или альвеол (эмфиземы), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока (Глобальная инициатива по ХОБЛ, GOLD, 2024) [1].

ХОБЛ считается глобальной проблемой, которая, согласно прогнозам, к 2030 г. станет третьей по частоте причиной смерти и пятой в глобальном бремени болезней [2]. В связи с последними тенденциями, включающими увеличение численности и старение населения, ХОБЛ по-прежнему будет оставаться большой проблемой во всем мире, с относительным увеличением на 23% числа случаев ХОБЛ, приближающимся к 600 миллионам во всем мире, особенно среди женщин, а также в странах с низким и средним уровнем дохода. По прогнозам, к 2050 году число людей с ХОБЛ в странах с низким и средним уровнем дохода будет более чем вдвое превышать число людей с этим заболеванием в странах с высоким уровнем дохода [3].

Затраты на лечение ХОБЛ весьма значительны. Так, пациенты с ХОБЛ теряют в среднем 4,6 рабочих дней за 6 месяцев. В Соединенных Штатах Америки (США) совокупные национальные расходы на здравоохранение вместе с расходами, связанными с невыходом на работу из-за ХОБЛ, составили почти 36 миллиардов долларов в 2010 году. Прогнозы показали, что эти расходы увеличатся до 57,86 миллиардов долларов прямых расходов и 6,97 миллиардов долларов косвенных расходов в 2038 году. По сравнению с другими хроническими заболеваниями, пациенты с ХОБЛ накладывают примерно вдвое больше расходов на здравоохранение, чем другие группы пациентов [4].

Более 70% пациентов с ХОБЛ имеют начальную стадию заболевания с лёгкими респираторными проявлениями или даже без них [2]. Отсутствие симптомов заболевания или недостаточные их проявления на ранних этапах заболевания являются еще одним важным аспектом, который не побуждает пациентов с ранней ХОБЛ или пре-ХОБЛ своевременно обращаться к врачу.

Концепция «не совсем бессимптомного» пациента по сравнению с «совсем бессимптомным» пациентом при ХОБЛ была предложена Йоном и коллегами. При ХОБЛ «поддельные» бессимптомные пациенты – это те, кто не считает свои симптомы «настоящими», а вместо этого приписывает их периодическим проблемам со здоровьем. Например, было замечено, что объективный уровень одышки не коррелирует с восприятием пациентами тяжести своего заболевания. Около трети пациентов с ХОБЛ, страдающих от тяжелой одышки, воспринимают свое состояние как легкое или умеренное. Происходит так называемая «адаптация» пациента к качеству его жизни [4].

Симптомы ХОБЛ неспецифичны, и многие пациенты, особенно с легкой обструкцией или без нее, приписывают эти симптомы таким факторам, как курение, грипп, ожирение, старение и другие воздействия. Периодический и прерывистый характер симптомов также может способствовать недостаточной диагностике и последующей диагностике на более поздних стадиях заболевания [4].

Этиология ХОБЛ определяется взаимосвязью факторов окружающей среды (в частности курением) и генетической предрасположенностью. Сигаретный дым является ключевым фактором риска развития ХОБЛ [1]. В патогенезе ХОБЛ, кроме воздействия первичного сигаретного дыма, доказаны и другие причины, такие как вторичное и третичное курение, профессиональное воздействие пыли и загрязнение окружающего воздуха [5, 6].

Поскольку ХОБЛ является гетерогенным заболеванием, недостаточная диагностика на данный момент является одной из самых больших проблем, особенно для некурящих пациентов [7]. ХОБЛ не диагностируют до тех пор, пока заболевание не проявит себя клинически и не достигнет умеренной стадии [8]. В испанском исследовании EPI-SCAN у 73% пациентов с необратимой обструкцией дыхательных путей до исследования не было диагностировано ХОБЛ [9]. На сегодняшний день единственным методом диагностики ХОБЛ является спирометрия, с помощью которой оценивают обструкцию дыхательных путей. Основным показателем наличия или отсутствия не полностью обратимой обструкции является отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Значение ОФВ1 также используется для прогнозирования обострений ХОБЛ. Однако этот

метод по-прежнему имеет множество ограничений, поскольку пациентам необходимо регулярно посещать учреждения здравоохранения, а результаты должны оцениваться квалифицированным медицинским персоналом. И хотя в настоящее время спирометрия в амбулаторно-поликлинической практике становится более доступной, только 31-37% пациентов с ХОБЛ имеют клинически подтвержденные данные спирометрии.

Нормальное соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ меняется с возрастом. Для женщин в возрасте около 30 лет соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, равное 75%, является ненормальном, в то время как среди людей старше 70 лет, у которых соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ равно 70%, более 30% являются здоровыми [10]. Сообщалось о многих случаях гипердиагностики, когда у пациентов с диагнозом ХОБЛ наблюдался рак легких [11].

Из-за гетерогенности и фенотипической сложности ХОБЛ, данные спирометрии ограничены, что затрудняет постановку точного диагноза и прогностическую оценку заболевания на ранней стадии, поэтому оптимальное время для лечения упускается.

При ХОБЛ, как и при некоторых других патологических состояниях, проводится скрининг биомаркеров, связанных с прогнозом заболевания, из различных типов образцов, таких как слюна, сыворотка/плазма крови, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, легочная ткань и др. для качественного или количественного анализа и динамики изменения в типе/количестве белков на разных стадиях заболевания.

Биомаркеры — это индикаторы нормальных биологических процессов, патологических состояний или ответов на воздействие или вмешательство. Такие биоиндикаторы в сочетании с клинической картиной играют важную роль в определении этиологии и тяжести заболевания. Уровни измеряемых диагностических маркеров могут коррелировать с ответом на терапевтическое лечение, помогая оценить клиническое развитие заболевания, потенциальные осложнения, а также прогнозировать исходы. Патогенез ХОБЛ в основном состоит из сверхэкспрессии маркеров системного воспаления и сигнальных путей.

Так, потенцильным биомаркером для прогнозирования риска развития ХОБЛ показал себя фибронектин. Экспрессия фибронектина в бронхиальных сосудах отрицательно коррелировала со значениями ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ, а соотношение циркулирующего фибронектина к С-реактивному белку (СРБ) в сыворотке крови было связано со смертностью от всех причин у пациентов с ХОБЛ [12].

Перспективные прогностические биомаркеры, такие как ИЛ-8, LTB4, НЭ, изомеры десмозина и сурфактантный протеин Д предлагают в качестве биологических индикаторов, специфичных для воспаления, вызванного ХОБЛ [13]. Таким образом, определение прогностических маркеров может являться одним из важных направлений в улучшении диагностики и лечения заболеваний.

Проведен систематический обзор и анализ мировой литературы по направлениям: этиология, патогенез, методы ранней диагностики, причины и факторы развития ХОБЛ. Обозначены основные проблемы, связанные с поиском новых потенциальных биомаркеров для прогнозирования риска развития ХОБЛ.

Систематический обзор литературы проводился в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Для написания данного обзора был осуществлен поиск источников в отечественных и зарубежных публикациях в международных системах поиска (MEDLINE, eLibrary, Cochrane Library, SCOPUS и пр.) за период с 2000 по 2024 гг. В обзор были включены источники с результатами оригинальных исследований, систематические обзоры, метаанализы, статьи из рецензируемой литературы и периодических изданий.

Результаты и обсуждение

В настоящее время ХОБЛ определяют как заболевание, связанное с изменениями в дыхательных путях легких, вызванное воспалительной реакцией, связанной с активацией макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, клеток эпителия [14]. При воздействии триггерных факторов данные иммунные клетки высвобождают гранзимы, перфорины, протеиназы, оксиданты, которые разрушают стенки бронхов и альвеол и вызывают гиперсекрецию слизи.

Количество макрофагов значительно увеличено в легких пациентов с ХОБЛ, альвеолярные макрофаги под действием сигаретного дыма секретируют множество воспалительных белков, таких как С-реактивный белок (СРБ), нейтрофильная эластаза (НЭ), цитокинов (TNF-α, ИЛ-1β,-6,-8,-13,-17,-22), хемокинов (CXCL10,

CXCL2, CCL3, MCP-1), катепсины K и L1, активные формы кислорода [15], действие которых усиливает окислительный стресс, приводит к снижению количества Treg-клеток, необходимых для уменьшения воспаления, способствует гипертрофии клеток эндотелия бронхов, нарушению функции ресничек, что в конечном счете приводит к ремоделированию дыхательных путей, развитию гиперреактивности бронхов, разрушению альвеолярных пространств легких, развитию эмфиземы и ХОБЛ [16].

Некоторые воспалительные изменения в дыхательных путях опосредуются цитокинами и хемокинами, локально секретируемыми рекрутированными воспалительными клетками.

ИЛ-13 – цитокин Т-хелперов типа 2 (Th2), был впервые описан в 1993 году и идентифицирован путем молекулярного клонирования в активированных Т-лимфоцитах человека. В том же году сообщалось, что ИЛ-13 направляет клетки по пути Th2, индуцируя выработку IgE В-клетками, а положение его гена было картировано в непосредственной близости от ИЛ-4 на хромосоме 5q 23–31 [17]. ИЛ-13 обнаруживается в Т-лимфоцитах, тучных клетках, эозинофилах, базофилах и макрофагах и участвует в синтезе муцина, привлечении клеток воспаления из крови в легочную ткань, а также регуляции действия матриксных металлопротеиназ [18].

При исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) пациентов с ХОБЛ, выявлено, что CD4+ и CD8+ Т-клетки экспрессируют значительно более высокий процент ИЛ-13, чем курильщики с нормальной функцией легких и никогда не курившие [19].

ИЛ-13 может усиливать реактивность дыхательных путей посредством прямого воздействия на эпителиальные клетки и гладкие мышцы бронхов, что приводит к увеличению силы сокращения вследствие усиления передачи сигналов ионами кальция. Была найдена отрицательная корреляция между внутриклеточным уровнем ИЛ-13 и ОФВ1%.

При ХОБЛ уровень ИЛ-13 в периферической крови повышен, однако данный результат не был повторен в другом исследовании. В мокроте пациентов с ХОБЛ концентрация ИЛ-13 не увеличивалась в зависимости от степени тяжести заболевания по сравнению с контрольной группой курящих и некурящих респондентов [17]. Ex vivo Т-клетки бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) пациентов с ХОБЛ экспрессировали мРНК ИЛ-13 [19], однако количественное определение белка ИЛ-13 в БАЛ не было обнаружено.

В отличие от мышиных моделей, экспрессия мРНК и самого белка ИЛ-13 была снижена при тяжелой эмфиземе [20], но была увеличена в другой группе пациентов с ХОБЛ и связана с метаплазией клеток [21].

Как в однофакторном, так и в многофакторном анализе, увеличение концентрации ИЛ-13 в плазме крови было связано с увеличением тяжести обструкции дыхательных путей (ОФВ1, % или DLCO, %), что позволяет предположить, что ИЛ-13 может быть важным медиатором при ХОБЛ.

Альвеолярно-макрофагальная продукция протеаз, включая матриксные металлопротеазы (ММР), способствует альвеолярному разрушению при ХОБЛ. В частности, было показано, что ММР-12 является важным медиатором альвеолярной деструкции на мышиной модели ХОБЛ, и данные указывают на ее важность для пациентов с ХОБЛ. Передача сигналов ИЛ-13 может поляризовать макрофаги до фенотипа М2 (особенность, обнаруженная при бронхиальной астме и ХОБЛ, а также индуцировать выработку ММР-12.

Примечательно, что стимулированные ИЛ-13 альвеолярные макрофаги мыши продуцируют ММР-12 in vitro и сверхпродукции ИЛ-13 в легких трансгенных мышей было достаточно, чтобы индуцировать выработку ММР-12 и разрушение альвеолярных пространств легких [22].

Интерлейкин-8 (хемокин CXCL8, ИЛ-8) – один из главных провоспалительных цитокинов, который образуется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, является селективным аттрактантом нейтрофилов и играет важную роль в системе врожденного иммунитета. Содержание данного цитокина повышено у пациентов с ХОБЛ и его уровень в индуцированной мокроте коррелируют со степенью нейтрофильного воспаления и тяжестью обструкции (ОФВ1, %) при ХОБЛ.

Системный воспалительный ответ при ХОБЛ может быть вызван и курением, что ассоциировано с увеличением числа нейтрофилов и тромбоцитов в системном кровотоке. Показано, что никотин угнетает образование активных форм кислорода нейтрофилами. У курильщиков снижены миграция и хемотаксис нейтрофилов крови по сравнению с некурящими [23].

Важная роль в патогенезе ХОБЛ отводится нейтрофилам. Именно нейтрофилы в острую

фазу воспаления первыми мигрируют в дыхательные пути, продуцируя реактивные формы кислорода и секретируя сериновые протеазы, включая НЭ, катепсин G и протеиназу-3, MMP-8, MMP-9 и белки, такие как миелопероксидаза (МПО), которые приводят к хроническому воспалению в дыхательных путях.

При курении активируются несколько типов рецепторов нейтрофилов: никотиновые, котининовые (главным образом α3β4 подтипы никотиновых рецепторов), арилуглеводородный рецептор (AhR). Количество никотиновых рецепторов, экспрессируемых нейтрофилами, увеличено у курильщиков и снижается после прекращения курения.

Нейтрофилы также экспрессируют несколько рецепторов для эндогенных факторов, таких как ИЛ-8, ICAM-1 и рецепторы к TNF-α [24].

МПО является гемсодержащей пероксидазой азурофильных гранул нейтрофилов и составляет примерно 5% от их сухой массы, в меньшей степени она обнаруживается в моноцитах. Выделение МПО из гранул нейтрофилов после их активации обуславливает, с одной стороны, врожденный иммунный ответ на инвазивные патогены, а с другой, может приводить к повреждению тканей [25]. Известно, что уровень МПО повышен в мокроте у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, особенно во время обострения. Кроме того, терапия теофиллином уменьшала нейтрофильное воспаление, которое сопровождалось снижением МПО мокроты.

МПО, ИЛ-8, лейкотриен B4 и человеческий липокалин (липокалин 2), используют в качестве маркеров активации нейтрофилов [25]. МПО может быть полезным не инвазивным маркером для прогнозирования развития ХОБЛ.

Первая линия защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ротовой полости от патогенного воздействия токсикантов опосредована естественным врожденным иммунитетом, включающим клетки и гуморальные факторы. Неспецифическими гуморальными факторами иммунитета служат система комплемента, С-реактивный белок, лизоцим, лактоферрин (ЛФ), интерфероны, цитокины и др. [26].

ЛФ представляет собой железосвязывающий гликопротеин, обнаруживаемый в специфических гранулах нейтрофилов, который обладает различными эффектами, включающими противовирусную активность против патогенов, а также секвестрацию железа для предотвращения роста бактерий и связывания грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Лизоцим представляет собой бактериолитический фермент, открытый Флемингом, который находится в специфических вторичных гранулах нейтрофилов, макрофагах и проявляет антимикробную активность преимущественно путем атаки на клеточную стенку бактерий. В некоторых исследованиях было показано, что концентрация лизоцима в сыворотке может коррелировать с клиническими проявлениями при гранулематозных воспалительных заболеваниях.

Венге и соавт. показали, что у пациентов с хроническим бронхитом повышенный уровень лизоцима в сыворотке является признаком продолжающейся активации макрофагов, независимо от наличия инфекционных обострений заболевания. При хроническом бронхите альвеолярные макрофаги являются основными клетками, продуцирующими лизоцим в легких, который составляет основную часть ферментов легочных секретов. Известно, что ЛФ и лизоцим обладают синергичными эффектами при нейтрализации бактериальных патогенов [26].

Лейкотриен B4 (LTB4) является мощным провоспалительным цитокином. Основными клетками-продуцентами для LTB4 являются нейтрофилы крови, моноциты и альвеолярные макрофаги. Действие LTB4 обуславливает хемокинез и хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, хемокинез моноцитов, агрегацию нейтрофилов и усиление экспрессии рецепторов для комплемента на гранулоцитах, высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов и увеличение адгезии последних к эндотелиальной клетке. LTB4 вызывает высвобождение ферментов из гранул нейтрофилов и увеличивает выработку ИЛ-6 в моноцитах.

Заключение

ХОБЛ остается глобальной проблемой для общественного здравоохранения, что, несомненно, требует внедрения более точных ранних скрининговых методов для прогнозирования прогрессирования заболевания.

Выделение факторов, ассоциированных с повышением риска формирования бронхиальной обструкции является рациональным для создания прогнозов особенностей формирования и течения ХОБЛ. Исследования, описанные в данном обзоре литературы, указывают на возможность

использования целого ряда потенциальных биомаркеров в прогнозировании развития ХОБЛ.

Учитывая гетерогенность и фенотипическую сложность ХОБЛ, своевременное выявление и идентификация воспалительных белков-биомаркеров в различных жидкостях/тканях организма в настоящее время может быть современным перспективным инструментом для мониторинга прогрессирования заболевания.

Литература

1. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : [website]. URL: https://goldcopd.org/2024- gold-report/ (date of access: 14.01.2025).
2. Lu, H. H. Early chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective / H. H. Lu, H. H. Zeng, Y. Chen // Chronic diseases and translational medicine. 2021 Apr. Vol. 7, № 2. P. 79–87. DOI: 10.1016/j.cdtm.2021.02.003.
3. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050 / E. Boers, M. Barrett, J. G. Su [et al.] // JAMA network open. 2023 Dec. Vol. 6, № 12. Art. e2346598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598
4. Vaezi, A. Proposing the potential of utilizing the CAT score for early detection of COPD in asymptomatic patients, shifting towards a patient-centered approach: A review / A. Vaezi, M. Mirsaeidi // Medicine (Baltimore). 2024 Apr. Vol. 103, № 15. Art. e37715. DOI: 10.1097/MD.0000000000037715
5. Racial differences in trust in health care providers / C. H. Halbert, K. Armstrong, O. H. Gandy, L. Shaker // Archives of internal medicine. 2006 Apr. Vol. 166, № 8. P. 896–901. DOI: 10.1001/archinte.166.8.896
6. Шевцова, В. И. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких – вектор на биомаркеры / В. И. Шевцова, А. А. Зуйкова, А. Н. Пашков // Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6, № 4. С. 47–52. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-47-52
7. Murphy, D. E. Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation / D. E. Murphy, R. J. Panos // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. Vol. 8. P. 199–208. DOI: 10.2147/COPD.S39555
8. Cooper, C. Validity and reliability of the brief cope in carers of people with dementia: the LASER-AD Study / C. Cooper, C. Katona, G. Livingston // The journal of nervous and mental disease. 2008 Nov. Vol. 196, № 11. P. 838–843. DOI: 10.1097/NMD.0b013e31818b504c
9. López-Campos, J. L. Global burden of COPD / J. L. López-Campos, W. Tan, J. B. Soriano // Respirology. 2016 Jan. Vol. 21, № 1. P. 14–23. DOI: 10.1111/resp.12660
10. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults / D. F. Postma, C. H. van Werkhoven, L. J. van Elden [et al.] // The New England journal of medicine. 2015 Apr. Vol. 372, № 14. P. 1312–1323. DOI: 10.1056/NEJMoa1406330
11. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy / S. J. Enright, V. B. Unnithan, C. Heward [et al.] // Physical therapy. 2006 Mar. Vol. 86, № 3. P. 345–354.
12. Enhanced bronchial expression of extracellular matrix proteins in chronic obstructive pulmonary disease / A. R. Kranenburg, A. Willems-Widyastuti, W. J. Moori, [et al.] // American journal of clinical pathology. 2006 Nov. Vol. 126, № 5. P. 725–735. DOI: 10.1309/jc477fael1ykv54w
13. Ищенко О. В. Влияние водного экстракта табака сигарет на уровень лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости / О. В. Ищенко, Т. Г. Юпатова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 4. С. 37–43. DOI: 10.14427/jipai.2017.4.37
14. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization / D. W. Mapel, J. S. Hurley, F. J. Frost [et al.] // Archives of internal medicine. 2000 Sep. Vol. 160, № 17. P. 2653–2658. DOI: 10.1001/archinte.160.17.2653
15. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? / E. P. Rutten, P. M. Calverley, R. Casaburi [et al.] // Annals of nutrition and metabolism. 2013. Vol. 63, № 3. P. 239–247. DOI: 10.1159/000353211
16. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review / A. Koutsokera, K. Kostikas, L. P. Nicod, J. W. Fitting // Respiratory research. 2013 Oct. Vol. 14, № 1. P. 111. DOI: 10.1186/1465-9921-14-111
17. Brightling, C. E. Interleukin-13: prospects for new treatments / C. E. Brightling, S. Saha, F. Hollins // Clinical and experimental allergy. 2010 Jan. Vol. 40, № 1. P. 42–49. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03383.x
18. Induced sputum and bronchial mucosal expression of interleukin-13 is not increased in chronic obstructive pulmonary disease / S. Saha, V. Mistry, R. Siva [et al.] // Allergy. 2008 Sep. Vol. 63, № 9. P. 1239–1243. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01717.x
19. Intracellular cytokine profile of T lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B. Barcelo, J. Pons, A. Fuster [et al.] // Clinical and experimental immunology. 2006 Sep. Vol. 145, № 3. P. 474–479. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03167.x
20. Decreased expression of interleukin 13 in human lung emphysema / A. Boutten, M. Bonay, S. Laribe [et al.] // Thorax. 2004 Oct. Vol. 59, № 10. P. 850–854. DOI: 10.1136/thx.2004.025247
21. Pulmonary inflammation and emphysema: role of the cytokines IL-18 and IL-13 / T. Hoshino, S. Kato, N. Oka [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. 2007 Jul. Vol. 176, № 1. P. 49–62. DOI: 10.1164/rccm.200603-316OC
22. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema / A. D. Doyle, M. Mukherjee, W. E. LeSuer [et al.] // The European respiratory journal. 2019 May. Vol. 53, № 5. Art. 1801291. DOI: 10.1183/13993003.01291-2018
23. Arnson, Y. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity / Y. Arnson, Y. Shoenfeld, H. Amital // Journal of autoimmunity. 2010 May. Vol. 34, № 3. P. 258–265. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.003
24. Mechanisms of action of environmental factors-tobacco smoking / R. M. Palmer, R. F. Wilson, A. S. Hasan, D. A. Scott // Journal of clinical periodontology. 2005. Vol. 32, suppl. 6. P. 180–195. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00786.x
25. Смирнова, О. В. Индукция сигаретным дымом выброса миелопероксилазы лейкоцитами больных хроническими

обструктивными заболеваниями легких / О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 1. С. 64–70.
26. Hanstock, H. G. Tear Lactoferrin and Lysozyme as Clinically Relevant Biomarkers of Mucosal Immune Competence / H. G. Hanstock, J. P. Edwards, N. P. Walsh // Frontiers in immunology. 2019 May. Vol. 10. P. 1178. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01178

Поступила 02.12.2024 г.
Принята в печать 11.02.2025 г.

References

1. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: [website]. URL: https://goldcopd.org/2024- gold-report/ [Accessed 14th January 2025].
2. Lu HH, Zeng HH, Chen Y. Early chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective. Chronic Diseases and Translational Medicine. 2021 Apr;7(2):79-87. doi: 10.1016/j.cdtm.2021.02.003
3. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. JAMA Network Open. 2023 Dec;6(12):e2346598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598
4. Vaezi A, Mirsaeidi M. Proposing the potential of utilizing the CAT score for early detection of COPD in asymptomatic patients, shifting towards a patient-centered approach: A review. Medicine (Baltimore). 2024 Apr 12;103(15):e37715. doi: 10.1097/MD.0000000000037715
5. Halbert CH, Armstrong K, Gandy OH, Shaker L. Racial differences in trust in health care providers. Archives of Internal Medicine. 2006 Apr 24;166(8):896-901. doi: 10.1001/archinte.166.8.896
6. Shevtsova VI, Zuykova AA, Pashkov AN. Early detection of chronic obstructive pulmonary disease - a vector for biomarkers. Arkhiv" Vnutrennei Meditsiny. 2016;6(4):47-52. (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-47-52
7. Murphy DE, Panos RJ. Diagnosis of COPD and clinical course in patients with unrecognized airflow limitation. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013:8:199-208. doi: 10.2147/COPD.S39555
8. Cooper C, Katona C, Livingston G. Validity and reliability of the brief cope in carers of people with dementia: the LASER-AD Study. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2008 Nov;196(11):838-843. doi: 10.1097/NMD.0b013e31818b504c
9. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology. 2016 Jan;21(1):14-23. doi: 10.1111/resp.12660
10. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Thijsen SFT, Hoepelman AIM, Kluytmans JAJW, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. The New England Journal of Medicine. 2015 Apr 2;372(14):1312-1323. doi: 10.1056/NEJMoa1406330
11. Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. Physical Therapy. 2006 Mar;86(3):345-354.
12. Kranenburg AR, Willems-Widyastuti A, MooriWJ, Sterk PJ, Alagappan VK, de Boer WI, et al. Enhanced bronchial expression of extracellular matrix proteins in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Clinical Pathology. 2006 Nov;126(5):725-35. doi: 10.1309/jc477fael1ykv54w
13. Ishchenko OV, Yupatova TG. Effect of aqueous extract of cigarette tobacco on lysozyme and lactoferrin levels in oral fluid. Immunopatologija Allergologija Infektologija. 2017;(4):37-43. (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2017.4.37
14. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. Archives of Internal Medicine. 2000 Sep;160(17):2653-2658. doi: 10.1001/archinte.160.17.2653
15. Rutten EP, Calverley PMA, Casaburi R, Agusti A, Bakke P, Celli B, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? Annals of Nutrition and Metabolism. 2013;63(3):239-247. doi: 10.1159/000353211
16. Koutsokera A, Kostikas K, Nicod LP, Fitting JW. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review. Respiratory Research. 2013 Oct 21;14(1):111. doi: 10.1186/1465-9921-14-111
17. Brightling CE, Saha S, Hollins F. Interleukin-13: prospects for new treatments. Clinical and Experimental Allergy. 2010 Jan;40(1):42-49. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03383.x
18. Saha S, Mistry V, Siva R, Parker D, May R, Bradding P, et al. Induced sputum and bronchial mucosal expression of interleukin-13 is not increased in chronic obstructive pulmonary disease. Allergy. 2008 Sep;63(9):1239-1243. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01717.x
19. Barceló B, Pons J, Fuster A, Sauleda J, Noguera A, Ferrer JM, et al. Intracellular cytokine profile of T lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical and Experimental Immunology. 2006 Sep;145(3):474-479. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03167.x
20. Boutten A, Bonay M, Laribe S, Leseche G, Castier Y, Leçon-Malas V, et al. Decreased expression of interleukin 13 in human lung emphysema. Thorax. Thorax. 2004 Oct;59(10):850-854. doi: 10.1136/thx.2004.025247
21. Hoshino T, Kato S, Oka N, Imaoka H, Kinoshita T, Takei S, et al. Pulmonary inflammation and emphysema: role of the cytokines IL-18 and IL-13. American journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007 Jul;176(1):49-62. doi: 10.1164/rccm.200603-316OC
22. Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE, Bittner TB, Pasha SM, Frere JJ, et al. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema. The European Respiratory Journal. 2019 May;53(5):1801291. doi: 10.1183/13993003.01291-2018
23. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. Journal of Autoimmunity. 2010 May;34(3):258-265. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.003

24. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors-tobacco smoking. Journal of Clinical Periodontology. 2005:32 Suppl 6:180-195. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00786.x
25. Smirnova OV. Induction by cigarette smoke of myeloperoxylase release by leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Immunopatologija Allergologija Infektologija. 2015;(1):64-70. (In Russ.)
26. Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear Lactoferrin and Lysozyme as Clinically Relevant Biomarkers of Mucosal Immune Competence. Frontiers in Immunology. 2019 May:10:1178. doi: 10.3389/fimmu.2019.01178

Submitted 02.12.2024
Accepted 11.02.2025

Сведения об авторах:
Т.Г. Гордиевич – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0009-0007-1772-0839,
e-mail: tatyana.gordievich@gmail.com – Гордиевич Татьяна Геннадьевна;
О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0000-0001-8755-7482.

Information about authors:
T.H. Hardziyevich – assistant lecturer of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0009-0007-1772-0839,
e-mail: tatyana.gordievich@gmail.com – Tatyana H. Hardziyevich;
A.V. Ishchanka – Doctor of Medical Sciences, professor, head of Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0001-8755-7482.