

«Астана медицина университеті» КЕАҚ

ӘОЖ:616.24-036.12008.853.5

ХПЖ:G01N33/48A61B5/0

Айтказина Айгерим Тлеубековна

**ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫНЫҢ ӨРШУІ
КЕЗІНДЕ ЭОЗИНОФИЛЬДІ ҚАБЫНУДЫҢ ДӘРЕЖЕСІН БАҒАЛАУ**

7М10102 – «МЕДИЦИНА»

Медицина ғылымдарының магистрі академиялық дәрежені беруге
диссертациясы

Ғылыми жетекші:

м.ғ.д. Латыпова Наталья Александровна

Ресми оппонент:

м.ғ.к. Пак Алексей Михайлович

Астана қ., 2024 ж.

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
АНЫҚТАМАЛАР	5
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	6
КЕСТЕЛЕР ЖӘНЕ СУРЕТТЕР ТІЗІМІ	8
КІРІСПЕ.....	10
1 БӨЛІМ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ	14
1.1. ӨСОА таралуы және әлеуметтік-экономикалық залал	14
1.2. ӨСОА анықтамасы, патогенезі және негізгі кезеңдері	15
1.3. Эозинофильді фенотипті ӨСОА таралуы	16
1.4. Эозинофильді ӨСОА кезіндегі қабыну механизмі.....	17
1.5 ӨСОА бар науқастардағы эозинофильді қабынудың маркерлері	18
1.6 Қабынудың эозинофильді түрінің ӨСОА ағымына әсері.....	20
1.7 Эозинофилді ӨСОА-ның өршуі	21
1.8 Өкпенің созылмалы ауруы (ӨСОА) эозинофильді фенотипінің болжамы	22
1.9 Глюкокортикостероид терапиясының эозинофильді фенотипті ӨСОА емдеудегі тиімділігі.....	23
2 БӨЛІМ. ЗЕРТТЕУ МӘЛІМЕТТЕРІ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	27
2.1 Зерттеу әрленімі	27
2.2 Зерттеу материалының сипаттамасы	29
2.3. Зерттеу әдістері	30
2.3.1. Анамнестикалық ақпарат алу әдістері:	30
2.3.2. Клиникалық симптомдарды бағалау әдістері	30
2.3.3 Зертханалық зерттеу әдістері.....	35
2.3.4 Инструменталды зерттеу әдістері	36
2.4 Статистикалық өңдеу әдістері	37
3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ.....	39
3.1 ӨСОА өршуі кезінде эозинофильді қабынуды бағалау және қан мен қақырықтағы эозинофилдердің деңгейін анықтау әдістеріне салыстырмалы талдау.....	39
3.2 Ауруханаға дейінгі кезеңде эозинофильді фенотипі бар Е санатындағы ӨСОА ағымының ерекшеліктері.	41
3.3 Госпитализацияға дейінгі кезеңде эозинофильді фенотипі бар Е санатындағы ӨСОА негізгі терапиясының көлемі мен тиімділігін бағалау....	44

ҚОРЫТЫНДЫ	54
ТҰЖЫРЫМ.....	56
ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР	57
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	58

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Берілген диссертацияда келесі стандарттарға сілтемелер қолданылған:

1. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің клиникалық хаттамасы – 2022 (Қазақстан) 2022 ж 16 қыркүйек №169

АНЫҚТАМАЛАР

Диссертациялық жұмысқа сәйкес анықтамаларға келесідей терминдер қолданылған:

ӨСОА - тыныс алу жолдарының патологиясы (бронхит, бронхиолит) және/немесе альвеолалар (эмфизема) салдарынан тыныс алу жолдарының тұрақты, жиі үдемелі обструкциясын тудыратын созылмалы респираторлық симптомдармен (ентігу, жөтел, қақырық бөліну, өршу) сипатталатын гетерогенді өкпе ауруы.

Индукциялық қақырық - бұл тітіркендіргіш ингаляциядан кейін алынған трахея мен бронхтың шырышты қабығының құпиясы.

Спирометрия - бұл тыныш және мәжбүрлі тыныс алу маневрлері кезінде ауа көлемі мен өкпе ағынын өлшейтін инвазивті емес әдіс.

Сатурация - гемоглобинмен нақты байланысқан оттегі мөлшерінің қанның оттегі сыйымдылығына пайыздық қатынасы гемоглобиннің оттегімен (SO₂ немесе НВО₂) қанығуы (қанығуы) деп аталады.

Пульсоксиметрия - қанның оттегімен қанығу дәрежесін анықтаудың инвазивті емес әдісі.

Фенотип - қоршаған ортаның бірқатар факторларының әсерінен және қатысуымен организмнің жеке даму процесінде алынған белгілі бір жеке адамға тән шартты түрде біріккен және жалпылама сыртқы және ішкі белгілердің немесе жеке белгілердің жиынтығы.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

CAT	- COPD Assessment test
CD 8	- цитокинді Т клетка
ЕСР	- эозинофилді катионный белок
ЕРО	- эозинофильді пероксидаза
FeNO	- азот оксидінің деммен шығарылған бөлігі (II)
GM CSF	- гранулоцитарлы макрофагты колонияны ынталандырушы фактор
GOLD	- созылмалы обструктивті өкпе ауруы бойынша жаһандық бастамасы
IL	- интерлейкин
ILCs	- туа біткен лимфоидты жасушалар
MBP	- негізгі (сілтілі) ақуыз
mMRC	- Medical Research Council модификацияланған еңтігу шкаласы
SatO ₂	- сатурация
Th2	- 2 типті Т хелпер жасушалары
TNF	- ісік некрозының факторы
АГ	- артериалды гипертензия
БАЛ	- бронх альвеолярлы лаваж
БОФ	- белсенді оттегі формасы
ВАШ	- визуалды аналогтық жөтел межесі
ГКС	- глюкокортикостероид
ДСИ	- дене салмағының индексі
ЖГКС	- жүйелі глюкокортикостероид
ЖИА	- жүректің ишемиялық ауруы
ЖҚЖА	- жүрек қан тамырлар жүйесі аурулары
ЖТА	- жасанды тыныс алу
ЖЭАА	- жоғарғы экспираторлық ағынды анықтау
ЖЭК	- жершілікті этикалық комитет
ИГКС	- ингаляциялық глюкокортикостероид
ИЖ	- инвазивті емес желдету
ИҚ	- индукциялық қақырық
КМАЖ	- кешенді медициналық ақпараттық жүйе
КТ	- компьютерлік томография
ҚӘАХ	- қысқа әсерлі антихолинэргетик
ҚӘБА	- қысқа әсерлі β2агонист
ҚД	- қант диабеті
РҚЗ	- рандомизирленген қадағалаулы зерттеу

ҰӘАХ	- ұзақ әсерлі антихолинэргетик
ҰӘБА	- ұзақ әсерлі β_2 агонист
СМ	- сенімділік межелемесі
СРБ	- С реактивті ақуыз
ӨАСҚ	- өкпе артериясының қысымы
ӨСОА	- өкпенің созылмалы обструктивті ауруы
ӨҚ	- өздігінен шыққан қақырық
ӨӨС	- өкпенің өмірлік сыйымдылығы
МК	- мүмкіндік коэффициенті
ТК	- тәуекел коэффициенті
ТАЖ	- тыныс алу жиілігі
ФДК1	- форсирленген дем шықару көлемі
ӨШҚ	- өздігінен шығарылған қақырық
СТАФ	- сыртқы тыныс алу функциясы
ЭХОКГ	- эхокардиография

КЕСТЕЛЕР ЖӘНЕ СУРЕТТЕР ТІЗІМІ

1 кесте - Қосу және қоспау критерийлері	28
2 кесте - Зерттеу материалының сипаттамасы	29
3 кесте - Қақырықты шығарудың ауырлық шкаласы	31
4 кесте - Өкпе гипертензиясының 2016 жылғы ESC/ERS ұсыныстарына сәйкес классификациясы	36
5 кесте - Қандағы және өздігінен шығатын қақырықтағы эозинофилдер деңгейін корреляциялық талдау нәтижелері	39
6 кесте - Қандағы және индукцияланған қақырықтағы эозинофилдердің корреляциялық талдауының нәтижелері	39
7 кесте - Өздігінен шыққан қақырық және индукциялық қақырықты корреляциялық талдау нәтижелері	40
8 кесте - Эозинофилді қабынуға байланысты ӨСОА бар науқастардың сипаттамасы	40
9 кесте - А және В топтарындағы ӨСОА ағымының салыстырмалы талдауы	41
10 кесте - В1 және В2 топтарындағы ӨСОА ағымының салыстырмалы талдауы	42
11 кесте - Бір жылдағы өршу саны мен эозинофилия арасындағы корреляциялық талдау нәтижелері	43
12 кесте - А тобындағы ингаляциялық кортикостероидтарды қолдану мен өршу жиілігі арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижесі	44
13 кесте - А және В топтарында түскен кездегі жөтел мен ентігудің ауырлығы	45
14 кесте - В1 және В2 кіші топтарындағы түскен кездегі жөтел мен ентігудің ауырлығы	45
15 кесте - Қабылдау кезінде топтар мен кіші топтардағы ӨСОА бағалау тестінің салыстырмалы талдауы	46
16 кесте - А және В топтары арасындағы тыныс жетіспеушілігінің салыстырмалы сипаттамасы	46
17 кесте - В1 және В2 топшалары арасындағы тыныс жетіспеушілігінің салыстырмалы сипаттамасы	47
18 кесте - Қабылдау кезінде қанның салыстырмалы зертханалық көрсеткіштері	47
19 кесте - А және В топтарындағы аспаптық зерттеу әдістерінің деректері	49
20 кесте - Топтар арасындағы ЭХОКГ көрсеткіштерінің жалпы сипаттамасы	50
21 кесте- А және В топтарындағы ӨСОА өршу ағымының салыстырмалы талдауы	50
22 кесте - А және В топтарындағы клиникалық симптомдардың динамикасы	51
23 кесте- А және В топтарындағы зертханалық көрсеткіштер динамикасы	52
1 сурет - Елдер бойынша 2019 жылы 100 000 халыққа шаққандағы ӨСОА таралуы	15
2 сурет - ӨСОА кезіндегі эозинофильді қабынудың патофизиологиясы	Error!

Bookmark not defined.

3 сурет - ӨСОА кезінде ИГКС қолдану туралы Gold 2023 ұсыныстары	24
4 сурет - Зерттеу дизайны	27
5 сурет - Қосалқы аурулардың жиілігі	29
6 сурет - Визуалды аналогтық жөтел шкаласы (ВАШ)	30
7 сурет - Боргтың еңтігу шкаласы	31
8 сурет - Murray sputum colour chart шкаласы	32
9 сурет - ӨСОА САТ Бағалау сынағы	33
10 сурет - Зертханалық зерттеу нәтижелеріне негізделген эозинофилия жиілігі	38
11 сурет - Амбулаторлық сатыдағы негізгі терапия	44
12 сурет - А (n=33) және В (n=29) топтарындағы қақырықтың бөліну сипаты	48
13 сурет - В1 (n=12) және В 2 (n=17) кіші топтарындағы қақырық бөліну сипаты	48

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі:

Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (бұдан әрі - ӨСОА) - айтарлықтай экономикалық және әлеуметтік зиян келтіретін, бүкіл әлем бойынша сырқаттанушылық пен өлімнің маңызды себептерінің бірі. 2019 жылы GOLD ӨСОА жаһандық бастамасының мәліметтері бойынша ӨСОА таралуы 100 000 адамға шаққанда 2638,2, өлім - 100 000 адамға шаққанда 42,5 құрады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (бұдан әрі - ДДСҰ) сарапшылары (2021 ж.) ӨСОА 64 миллион адамда, яғни жер шарындағы 40 жастан асқан халықтың шамамен 10%-да анықталғанын, ӨСОА әлемдегі өлімнің 3-ші жетекші себебі екенін алға тартады.

GOLD (созылмалы обструктивті өкпе ауруы бойынша жаһандық бастамасы) халықаралық консенсусына сәйкес, тиісті жасушалық элементтердің басым болуына сүйене отырып, қабыну реакциясының нейтрофильді және эозинофильді түрлерін бөліп қарастыру әдетке айналған. Бүгінгі күні жинақталған мәліметтер эозинофильді қабынуы бар ӨСОА тән клиникалық ерекшеліктері бар аурудың жеке фенотипі екенін айтуға мүмкіндік береді. ECLIPSE ұзақ мерзімді (3 жыл) зерттеуінің нәтижелеріне сәйкес, $\geq 2\%$ қан эозинофилиясы бар ӨСОА емделушілерінің үлесі 37,4%-ды құрады, осы ретте пациенттердің тек 13,6%-да барлық көрінуге жүгінуі барысында $< 2\%$ эозинофилия байқалды. 2007-2010 жылдардағы NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) мәліметтері ($n=948$) бойынша, ӨСОА бар науқастардың 70%-да қандағы эозинофил деңгейі $\geq 2\%$ құраған.

ӨСОА прогрессиясы және пациенттер деректеріндегі нашар болжамдарда өршулер негізгі рөлдердің бірін атқарады, сондықтан эозинофилия мен ӨСОА өршулері жиілігінің байланысы клиникалық тәжірибе үшін өте маңызды және (S.L. Cheng және бірлескенавтор. S. Vedel-Krogh 2016ж және бірлескенавтор) қан эозинофилдерінің бастапқы деңгейі $\geq 3\%$ болған емделушілерде ауыр өршу жиілігі эозинофилия деңгейі $< 3\%$ пациенттерге қарағанда жоғары екенін, қан эозинофилдерінің > 340 кл/мкл деңгейінің жоғарылауы және жылына кемінде бір өршу болуы науыр ағымды өршудің жоғарлау қаупі болуы мүмкінделген.

Қазіргі уақытта, қандағы және қақырықтағы эозинофилдерінің деңгейі мен пациенттердің ИГКС (ингаляциялық глюкокортикостероид) және жүйелік глюкокортикостероидтар (бұдан әрі - ЖГКС) терапиясына жауап беру қабілеті, қалыпты жағдайда және ӨСОА өршуі кезінде. M. Vafadhel et al 2012, Shawn D. Aaron, 2013 зерттеулерінде арасындағы байланыс көрсетілген өршуі кезінде ЖГКС преднизалон алмаған қан эозинофилдер деңгейі > 200 кл/мкл емделушілері, өршу кезінде преднизалон қабылдаған пациенттермен салыстырғанда тиімсіз терапияның жоғары пайызына ие болғанын көрсеткен. Қандағы эозинофилдердің деңгейі ӨСОА өршуіндегі кортикостероидты терапияның тиімділігін болжайтын биомаркер болып табылады деген қорытындыға келді.

ӨСОА эозонофилді қабыну дәрежесін анықтау үшін бірқатар әдістер қолданылады. Олардың ішінде жиі қолданылатыны қандағы және қақырықтағы эозонофилдерді анықтау. Кейбір дерекер бойынша индуцирленген қақырықтағы анықтау анықтаушылығы жоғарырақ деп келтірілген, бірақ әр түрлі әдістемелер мен тәжірибелер жүргізілдіктен ақпараттың қарама-қайшылықтары бар. Әдебиеттерді шолу кезінде отандық ӨСОА өршуінің эозонофилді қабыну түрі туралы зерттеулер табылмады. Тәжірибеде Қазақстанда қақырықтағы эозонофилдерді зерттеу әдістемелері сирек қолданылады және олардың бағалығы толығымен анық емес.

Сондықтан жоғарыда айтылған бойынша ӨСОА эозонофилді қабыну түрінің өршуі кезінде эозонофилді қабынудың дәрежесін анықтау жеке терапиясының және ауруының ары қарай ағымының болашағын ашады.

Зерттеу мақсаты:

Эозинофилді қабынудың ауырлығына байланысты өршуден кейін Е санаты ӨСОА науқастардың базисті терапияны оңтайландыру.

Зерттеу нысаны:

ӨСОА өршуіндегі қабынудың эозинофильді түрі

Зерттеу құралы:

Негізгі терапия және эозинофильді қабынудың дәрежесіне байланысты ӨСОА ағымының ерекшеліктері.

Зерттеу міндеттері:

1. ӨСОА өршуі бар емделушілерде эозинофильді қабынуды зерттеу әдістерінің ақпараттылығына салыстырмалы бағалау жүргізу.
2. Эозинофильді қабыну дәрежесіне байланысты ӨСОА өршуіндегі клиникалық симптомдардың ауырлығын және емдеудің тиімділігін зерттеу.
3. Ауруханаға дейінгі кезеңде эозинофильді фенотипі бар Е санатындағы ӨСОА ағымының ерекшеліктерін зерттеу.
4. ӨСОА базисті терапиясының көлемі мен тиімділігін және эозинофильді қабыну дәрежесіне байланысты иГКС тағайындау, GOLD бойынша алгоритмін сақтауды бағалау

Зерттеу материалы:

Астана қ. "№2 Көпбейінді қалалық аурухана" ШЖҚ МКК пульмонология бөлімшесі ӨСОА Е (С/D) санатты өршуі кезеңінде жатқызылған науқастар.

Зерттеу әдістері:

Клиникалық-анамнестикалық деректерді талдау (КМАЖ деректерін талдау);

Тыныс алу жүйесінің клиникалық өлшемшарттарын бағалау (визуалды аналогтық жөтел шкаласы, Борг шкаласы бойынша ентігуді бағалау,

COPD-Assesment Test);

Эозинофилдердің абсолютті және салыстырмалы санын анықтауы бар қанның жалпы сараптамасы;

Нейтрофилдер, эозинофилдердің санын анықтауымен қақырықтың жалпы талдамасы;

Нейтрофилдер, эозинофилдер санын анықтауымен индукцияланған қақырықтың талдамасы;

Спирография;

Пульсоксиметрия;

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:

1. Салыстырмалы аспектіде қандағы эозинофильді қабынуды, өздігінен пайда болатын қақырықты, индукцияланған қақырықты бағалау әдістерінің ақпараттылығын көрсетеді.

2. 16.09.2022 ж. ҚР ӨСОА диагностикасы және емдеу жөніндегі клиникалық хаттамасына сәйкес эозинофильді қабынуға байланысты ӨСОА базистік терапиясын тағайындау алгоритмінің сақталуына бағалау жүргізілді.

3. Отандық тәжірибеде қан эозинофилиясы ≥ 300 кл/мкл деңгейінде ӨСОА базистік терапиясында иГКС тағайындаудың тиімділігі қандағы эозинофилия деңгейі бойынша дәлелденді.

Тәжірибиелік маңыздылығы:

ӨСОА кезіндегі эозинофильді қабынуды бағалау үшін қандағы және индукцияланған қақырықтағы эозинофилдердің деңгейін анықтау әдістерінің жоғары ақпараттылығы анықталды. Қандағы эозинофилдер ≥ 300 кл/мкл деңгейінде иГКС базистік ем тағайындау кезінде өршу жиілігінің төмендеуі көрсетілген, бұл оларды эозинофильді ӨСОА фенотипі бар емделушілерде қолдану қажеттілігін растайды.

Ғылыми зерттеу жүргізу нысаны:

«№2 қалалық көпбейінді аурухана» ШЖҚ МКК, Пульмонология бөлімшесі.

Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер:

1. ӨСОА өршуі кезінде қабынудың эозинофильді түрінің жоғары үлесі анықталды. Жалпы қан анализіндегі эозинофилдер мен индукцияланған қақырық арасындағы оң, маңызды корреляциялық байланыс анықталды, ал өздігінен шығарған қақырықтағы эозинофилдерді зерттеу әдісі нашар нәтиже көрсетті және қан эозинофилиясымен айтарлықтай корреляцияның жоқтығы расталды.

2. Эозинофильді фенотипі бар емделушілерде өршу саны едәуір жиі болды және жедел жәрдем шақырулары жиі байқалды, дегенмен симптомдар қайтымды болды және жүйелік кортикостероидтарды қолданатын стандартты терапияға жақсы жауап берді. Эозинофилиясы жоқ

науқастарда өкпе тінінде құрылымдық өзгерістер және мүгедектік жиі кездеседі.

3. ӨСОА базистік терапиясын тағайындау кезінде қан эозинофилиясының деңгейін ескеру қажет, эозинофилия 300-ден жоғары болған жағдайда, иГКС тағайындау керек.

Диссертация құрылымы мен көлемі:

Диссертация мемлекеттік тілде жазылған, компьютерлік терімнің 66 парағын құрайды, кіріспе, негізгі бөлім, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттерден тұрады. Мәтін 23 кестелер мен 13 кескін суреттермен көркемделген. Қолданылған әдебиеттер тізімі 106 атаудан тұрады.

Диссертация апробациясы

Зерттеу жұмысының негізгі мәліметтері және нәтижелері «Астана медициналық университеті» КЕАҚ «Отбасы медицина №1» «Отбасы медицина №2» кафедралық отырысында 29.05.2024ж №9 хаттама;

Публикациялар:

Диссертацияның материалдары бойынша 1 тезис жарияланды, 1 шолу мақаласы басылымға қабылданды, екі баяндама жасалынды.

1. Айтказина А.Т., Латыпова Н.А., Абишев М.Т. «Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының эозинофилді қабыну дәрежесіне қарай аурудың ағымы мен базисті емін бағалау» «Кардиореспираторлық зерттеулер журналы» шығарылым №SI-1.1. 2024. 192 бет. Самарканд-2024.

2. A.Aitkazina.,N.Latypova.,M.Abishev.,N.Zholshybek.,S.Suleumenov.,M.Malik «Eosinophilic inflammation in COPD: mechanisms, diagnostic markers, clinical features and therapy guidance» «Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan» журналында шолу мақаласы 2024 ж сәуір айында резенциядан өтіп, баспаға қабылданды.

Баяндамалар:

1. Постерлік баяндама: «ӨСОА өршуі бар науқастарда эозинофильді қабынудың дәрежесін бағалау» II Ұлттық Респираторлық Медицина Конгресінде Астана қаласы 10-11 қараша 2023ж.
2. Ауызша баяндама: «Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының өршуі кезінде эозинофилді қабынудың дәрежесін бағалау» «Астана медициналық университеті» КЕАҚ 11-12 сәуір 2024ж аралығында өткен студенттер және жас ғалымдардың халықаралық форумында ұсынылып, талқыланды.

1 БӨЛІМ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

1.1. ӨСОА таралуы және әлеуметтік-экономикалық залал

Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) Денсаулық сақтау жүйесіне жоғары әлеуметтік-экономикалық зиян келтіретін ауруларға жатады, өйткені ол өлім мен мүгедектік бойынша жетекші аурулардың бірі болып табылады [1,2]. 2019 жылғы Global burden of Disease зерттеуіне сәйкес бүкіл әлемде ӨСОА 212,3 миллион адамда тіркелсе, оның 3,3 миллионы өлімді және 74,4 миллион мүгедектікті құрады. ӨСОА-ның жиі кездесетін жағдайларының саны 1990 жылы 114,9 миллионнан 2019 жылы 212,3 миллионға дейін өсті. Шығыс Азия, Оңтүстік Азия және Батыс Еуропа 1990 жылы ең көп таралған жағдайларға ие болды және сол аймақтарда 2019 жылы ең жоғары көрсеткіш болды. ӨСОА-дан қайтыс болғандар саны 1990 жылғы 2,5 миллионнан 2019 жылы 3,3 миллионға дейін өсті, ал Шығыс Азия, Оңтүстік Азия және Батыс Еуропада өлім-жітім деңгейі ең жоғары көрсеткіштерге ие болды [3]. Қазақстанда ӨСОА эпидемиологиясы бойынша зерттеулер көп емес, алайда, ӨСОА-ның жоғары таралуын көрсетеді [4, 5]. CORE (Chronic Obstructive Respiratory diseases in CIS countries) зерттеуінің нәтижелері бойынша 2013-2015 жж, ӨСОА таралуы Қазақстанда 1000-ға шаққанда 13,8 құрады [4]. 2020 жылы Қазақстанда ӨСОА-мен сырқаттанушылық 100 мың тұрғынға шаққанда 320-ны құрады. Өңір бойынша ӨСОА халқы аурушандығының ең жоғары көрсеткіші Алматыда – 100 мың тұрғынға шаққанда 675, Батыс Қазақстан облысында ӨСОА ауруының ең төмен көрсеткіші-100 мың тұрғынға шаққанда 117,3 байқалды [5].

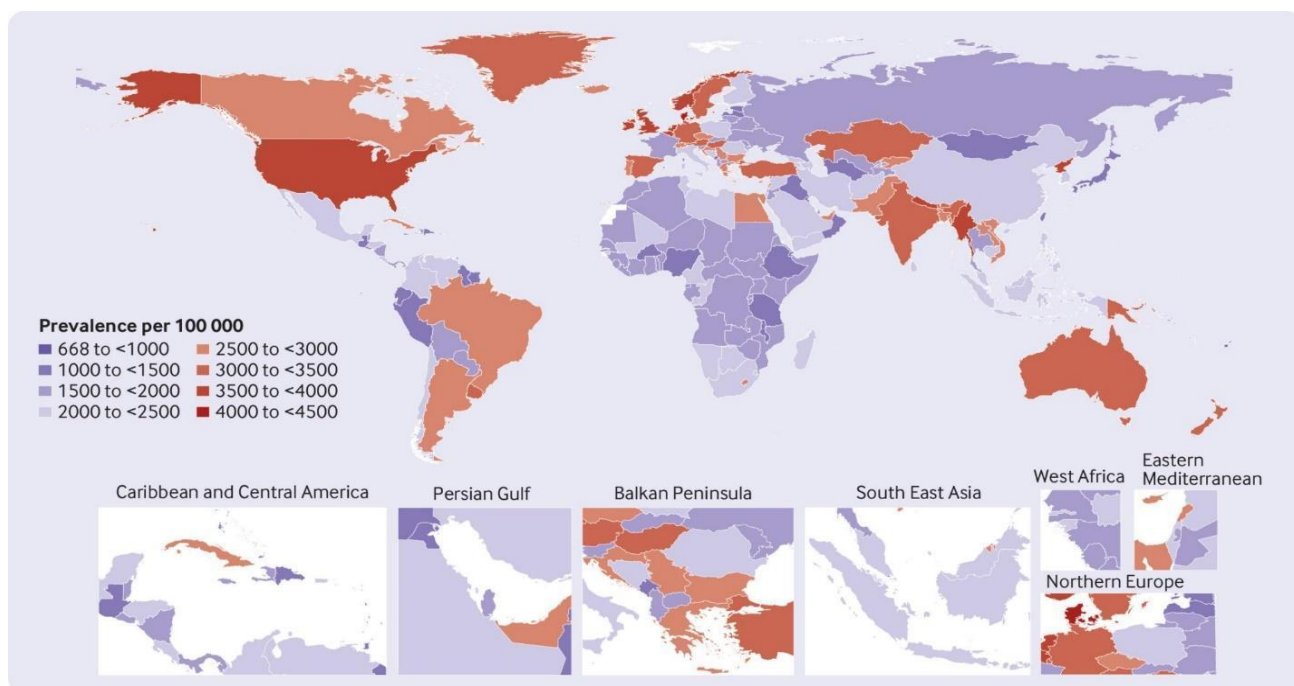
ӨСОА тарихта егде жастағы шылым шегушілердің ауруы болып саналғанымен, соңғы жылдары әйелдерде ӨСОА таралуының, жиілігінің және өлімінің артуы байқалды [6,7]. Nardin және басқалардың зерттеуі әйелдердің ӨСОА дамуына көбірек бейімділігін көрсетті [8]. Соңғы жылдары әйелдер арасында темекі тұтынудың артуы әйелдерде ӨСОА таралуының артуына байланысты, және темекіге дифференциалды бейімділік, ауаның ластануы, анатомиялық және гормондық айырмашылықтар сияқты қосымша факторлар бар [9,10]. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, ауыр эмфиземасы және ауыр ерте басталатын ӨСОА бар әйелдерде, сондай-ақ IV дәрежелі обструктивті бұзылыстары бар әйелдерде эмфизема жиілігі ерлердікіне ұқсас болғанымен, әйелдердің темекі шегу индексі төмен болды [11]. Түркістан облысы тұрғындары арасында жүргізілген зерттеу (2017-2019 ж.ж.) бойынша өкпенің обструктивті созылмалы ауруы бар-жоғы туралы қойылған сұраққа 639 адам немесе респонденттердің жалпы санының 25,8%-ы оң жауап берген. Жынысқа байланысты бөліну келесідей болды: 419 әйел (58,2%) және 220 ер (41,8%). Бұл патология негізінен екі жас тобында кең таралған: 60-65 жас және 66-70 жас, сәйкесінше 213 адам (33,3%) және 215 адам (33,6%). Сондай-ақ 71-75 жас

тобында ауруға шалдыққандардың айтарлықтай саны анықталды – 178 адам (27,9%) [12].

Алдағы жылдарда темекі шегудің таралуымен, қоршаған ортаның ластануымен және халықтың жасының қартаюымен байланысты, ӨСОА-дан аурушандық пен өлім-жітімнің өсуін ғана болжауға болады [13,14].

ӨСОА тақырыбы жүргізілген зерттеулердің қатарында айқын орын алады, осы арқылы бұл тыныс алу жолдарының патологиясының әлеуметтік, экономикалық және медициналық жоғары маңыздылығын көрсетеді.

Денсаулық сақтау шаралары осы аурудың алдын алуға және ерте анықтауға бағытталуы керек.



1 сурет - Елдер бойынша 2019 жылы 100 000 халыққа шаққандағы ӨСОА таралуы

1.2. ӨСОА анықтамасы, патогенезі және негізгі кезендері

Өкпенің созылмалы обструктивті ауруларының жаһандық бастамасының (GOLD) анықтамасына сәйкес, ӨСОА – тыныс алу жолдарының патологиясы (бронхит, бронхиолит) және/немесе альвеолалар (эмфизема), тыныс алу жолдарының тұрақты, жиі үдемелі обструкциясын тудырады [15,16]. Уытты бөлшектер мен газдардың созылмалы ингаляциясы ӨСОА дамуын тудыратын этиологиялық фактор болып табылады. Осы этиологиялық факторлардың созылмалы әсерінен күрделі гетерогенді механизммен тұрақты қабыну дамиды [17].

ӨСОА кезінде өкпенің жергілікті қорғаныс жүйесінің жұмысының бұзылуы маңызды болып табылады. Қорғаныс механизмі әдетте арнайы емес және арнайы механизмдердің өзара әрекеттесуі арқылы жүзеге асады. Арнайы

емес қорғаныс механизмдерінің, әсіресе фагоцитоздың әрекеті кез келген бөгде агентке қарсы бағытталған, ал арнайы механизмдер жергілікті иммундық жауап арқылы жүзеге асады [18]. Темекі шегу дүние жүзінде ӨСОА-ның негізгі себебі болып қала береді. Темекі түтінінің құрамына никотиннен басқа, оның ағзаға уытты әсерін зерттеуді қиындататын мыңдаған зиянды агенттер кіреді. Түтіннің және басқа да зиянды бөлшектердің ингаляциясы әсерінен қабыну жасушаларының өкпенің шырышты қабығына, шырыш асты қабатына және безді тініне енуіне әкеледі [19]. Rafael Golpe және бірлескен автор. зерттеуінде темекі шегумен және биомасса түтінінің әсерінен болатын ӨСОА-дағы қабыну профилін бағалауға арналған зерттеу нәтижелерінде темекі шегумен байланысты ӨСОА бар адамдарда түгіндік биомассаға ұшыраған ӨСОА бар адамдарға қарағанда қабыну биомаркерлерінің көпшілігі жоғары екені анықталды [20]. Қоршаған ортаның зиянды әсерінен, әсіресе темекі түтіні әсерінен нейтрофилдер коллагенді фрагменттерге ыдырата алатын ферменттер мен пептидтер шығарады, осы арқылы қабыну жасушаларын белсендіріп, ары қарай созылмалы қабынуға алып келеді [21].

Темекі түтініндегі токсиндік бөлшектерге жауап ретінде макрофагтарды, дендриттік жасушаларды және тыныс алу жолдарының эпителиалды жасушаларын белсендендіреді. Белсендірілгеннен кейін бұл жасушалар CD8+, T лимфоциттерін және нейтрофилдерді жинайтын және белсендіретін медиаторларды шығарады [22]. Темекі түтінінде организмнің антиоксиданттық қорғаныс жүйесін басатын және тотығу стрессіне әкелетін реактивті оттегі түрлерінің жоғары деңгейі бар [23].

Ұзақ уақыт бойы нейтрофил ӨСОА кезінде тыныс жолдарының қабынуының негізгі жасушасы болып саналды, ал эозинофильді қабыну бронх демікпесінің типтік цитологиялық сипаттамасы ретінде қарастырылды [24,25]. Дегенмен, ӨСОА бар бірқатар науқастарда эозинофильді белсенділіктің жоғары дәрежесінің дәлелі бар [26]. ӨСОА-дағы қабынудың әртүрлі ерекшеліктері, соның ішінде медиаторлар мен эозинофильді қабыну жасушаларына қатысты, клиникалық нәтижелермен, аурудың дамуымен және әртүрлі терапияның әсерімен қалай байланысты деген сұраққа белсенді іздеу жалғасуда.

1.3. Эозинофильді фенотипті ӨСОА таралуы

ӨСОА туралы заманауи көріністер оның әртүрлі клиникалық және функционалдық көріністерімен және гетерогенді қабыну реакциясымен сипатталатын аурудың күрделі патофизиологиясы мен морфологиясын көрсетеді.

Қандағы эозинофилия үшін 2% шекті деңгейді пайдаланған 3 жылдық ECLIPSE зерттеуіне сәйкес: ӨСОА бар науқастардың 37,4% -ында тұрақты қан эозинофилиясы (>2%), 49% -ында эозинофилдердің әртүрлі деңгейлері болды және тек 13,6% науқастардың кез келген қаралуында перифериялық эозинофилия болмаған [27]. Bedolla-Barajas және бірлескен авторлардың салыстырмалы зерттеуінде, 81 науқастың 34-інде (42%) эозинофил концентрациясы $\geq 2\%$ болды; 21 науқас (25,9%) $\geq 3\%$; 14 науқаста (17,3%) \geq

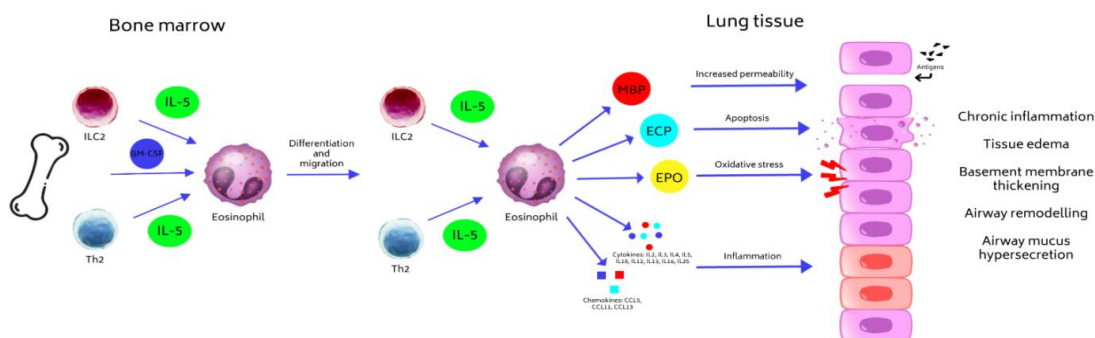
4%; және 10 науқаста (12,3%) $\geq 5\%$ болды [28]. Mei Yang және бірлескен авторлар зерттеуінде Қытайда ретроспективті когорттық зерттеу (2012-2015) жүргізілді, мұнда ЭСОА-мен ауыратын 375 науқас таңдалды. Оның ішінде 125 (<100 кл/мкл), 195 (100-300 кл/мкл) және 55 (≥ 300 кл/мкл) қандағы эозинофилдердің абсолютті саны бойынша стратификацияланған үш топқа бөлінді. Бұл когортадағы қандағы эозинофилдердің жоғары санымен ЭСОА таралуын 100 клетка/мкл және 300 клеткалар/мкл шектік мәндерді пайдалану арқылы 66,7% және 14,7% құрады [29]. 12 ай ішінде Ұлыбританияның электронды деректер базасынан алынған медициналық жазбаларды ретроспективті талдауда ЭСОА бар науқастардың 70% -ында перифериялық қандағы эозинофилдердің деңгейі 1 мкл (к/мкл) үшін ≥ 150 клетка [30] кем дегенде бір рет жоғарылаған. Мета-анализге ЭСОА-ы 40112 науқас 19 зерттеуге қатысты. Эозинофилді ЭСОА таралуы 18,84-тен 66,88-ға дейін ауытқыса, қалған барлық зерттеулерде орташа таралуы 54,95%-ды құрады [31]. ЭСОА (n=948) науқастарының Ұлттық денсаулық және тамақтану сараптамасының (NHANES 2007-2010) деректері талданды, науқастардың 70 % қандағы эозинофил деңгейі $\geq 2\%$ [32] болды

Бүгінгі таңда эозинофильді қабынуы бар ЭСОА өзіне тән клиникалық белгілері бар және жеке фенотипі бар ауру болып табылады [33,34]. ЭСОА-мен ауыратын науқастардың шамамен 25%-дан 40%-ға дейін эозинофильді қабыну [27], ал ЭСОА-дағы өршулердің 28%-ы тыныс алу жолдарының эозинофилиясымен байланысты болып табылады [35].

1.4. Эозинофильді ЭСОА кезіндегі қабыну механизмі

ЭСОА кезіндегі эозинофилия даму механизмі қазіргі уақытта толық зерттелмеген. Дегенмен, эозинофильді қабынуы бар ЭСОА науқастарында тыныс алу жолдарының IL5 цитокинінің жоғарылауын көрсетеді [36]. Гемопэтикалық жасушалардың жетілген эозинофилдерге көбеюіне ықпал ететін тағы бір цитокин гранулоцитарлы-макрофагты колонияны ынталандырушы фактор болып табылады [37].

IL5 эозинофильді қабынуға қатысатын негізгі цитокиндердің бірі болып табылады, бұл цитокинді Th2 жасушалары және ILC2 жасушалары шығарады. IL5 эозинофилдердің дифференциациясына, миграциясына, белсендіруіне және эффекторлық функцияларына ықпал етеді [37,38]. 2-суретте көрсетілгендей, эозинофилдердің қабынуға қарсы әсері әртүрлі механизмдер арқылы жүреді. Эозинофилдердің негізгі сілтілі ақуызы антигендердің тыныс алу жолдарына енуіне ықпал ете отырып, эпителийдің өткізгіштігін бұзады, эозинофилді катионды ақуыз тыныс алу эпителий жасушаларының апоптозын тудырады, ал эозинофилді пероксидаза тінінің тотығу зақымдалуын тудырады [39]. Эозинофилді қабынудың дамуында цитокиндер, хемокиндер де рөл атқарады. Тұрақты қабыну ісінуге, базальды мембрананың қалыңдауына, тыныс алу жолдарының қайта құрылуына және шырыштың гиперсекрециясына әкеледі [40,41].



2 Сурет - ӨСОА кезіндегі эозинофильді қабынудың патофизиологиясы

IL-5: интерлейкин 5, ILC2: туа біткен иммундық лимфоидты жасушалар, Th2: Т хелпер 2 жасуша, GM-CSF: гранулоцит-макрофаг колониясын ынталандырушы фактор, MBP: негізгі сілтілі ақуыз, ECP: эозиноphilді катионды ақуыз, EPO: эозиноphilді пероксидаза IL2- 25: интерлейкиндер 2-25, CCL5, 11, 13: химокиндер 5, 11, 13.

1.5 ӨСОА бар науқастардағы эозинофильді қабынудың маркерлері

Эозиноphilді қабынудың ауырлығын бағалаудың бірнеше әдістері бар. Ең көп таралған тәсілдер биологиялық материалдың әртүрлі үлгілеріндегі эозиноphilдердің санын бағалауға негізделген. Ол үшін биопсиялық материалды зерттеуге болады, қалыпты әдіспен алынған қақырық үлгілерін, сондай-ақ индукциялық қақырықты және бронхоальвеолярлы лаваж (БАЛ) нәтижесінде алынған сұйықтықты талдауға болады.

Индукцияланған қақырықтағы қалыпты эозиноphilдер саны <3% құрайды [42]. Эозиноphilдердің 3%-дан астам жоғарылауы эозиноphilді ӨСОА критерийі болып табылады және ӨСОА-ның барлық өршуінің 28%-ында [35], сондай-ақ тұрақты кезеңде ӨСОА бар науқастардың 34-38%-ында кездеседі [43]. Индукцияланған қақырықты цитологиялық талдау көптеген клиникалық зертханалар үшін әдістемелік күрделі және көп уақытты қажет ететін процесс болып табылады және көптеген жағдайларда нақты клиникалық тәжірибеде қол жетімді емес екендігін атап өткен жөн. Спонтанды қақырықты жеткілікті мөлшерде алу техникалық қиындықтармен байланысты, бұл SPIROMICS зерттеуінің нәтижелерімен расталады [44]. Осыған байланысты қақырықтағы эозиноphilдердің құрамы қандағы эозинофилия деңгейімен сәйкес келетінін көрсететін зерттеулердің нәтижелері назар аудартады. U. Kolsum және бірлескен авторлар зерттеуінде қандағы эозиноphilдердің көбеюі қақырықтағы эозиноphilдердің жоғарылауының белгісі екенін көрсетті. Перифериялық қандағы эозинофилиямен ауыратын науқастарда қақырық эозиноphilдерінің деңгейі жоғары болды: қақырық эозиноphilдерінің орташа пайызы 7,0-ге қарсы

2,5, $p = 0,002$ және қақырық эозинофилдерінің орташа абсолютті мәні 0,4-ке қарсы 0,1, $p < 0,01$ [45]. Сонымен қатар, N.A. Negewo және бірлескен авторлар зерттеуінде қақырық эозинофилиясы бар емделушілерде қандағы эозинофилдердің саны айтарлықтай жоғары екенін анықтады ($0,3 \times 10^9 / л$ қарсы $0,15 \times 10^9 / л$; $p < 0,0001$) [46]. Dave Singh және бірлескен авторлар зерттеуінде қанның пайыздық және абсолютті эозинофилдері қақырықтағы эозинофилдердің жақсы болжаушы факторы екенін көрсетілді ($r = 0,54$, $p < 0,0001$) [47].

Соңғы кездері қандағы эозинофилдердің 300 кл/мкл деңгейін эозинофильді қабыну және ИГКС терапиясына оң жауап беруінің ең дәл белгісі ретінде жиі қолданады [48,49]. Эозинофилияны биомаркер ретінде пайдаланудың шектеулерінің бірі оның әртүрлі күнде және тәулік ішінде өзгермелілігі болып табылады. Алайда, эозинофилдердің тұрақты саны (қандағы эозинофилдер саны 340 кл/мкл шегінен жоғары немесе төмен болып анықталған) ЭСОА-мен ауыратын науқастарда 6 ай бойы 85% өлшемде, 2 жыл бақылау кезінде 62% өлшемде және одан кейін азайып кеткен [50]. 2016-2018 жылдары Испанияда өткізілген CHAIN және BODE екі перспективті бақылау зерттеулерінің талдауы эозинофилияның уақыт өте келе науқастардағы маңызды өзгермелілігін растайды: 40,5% науқастарда үш өлшемде ≥ 300 және < 300 клетка/мкл арасындағы өзгерістермен уақытша өзгертін эозинофилия болды, 43,8% үнемі төмен эозинофил деңгейінде болды, және тек 15,7% тұрақты эозинофилия болды [51].

Жоғарыда айтылғандар қан эозинофилиясын тыныс алу жолдарының эозинофильді қабынуының әмбебап маркері ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Қан анализі индукцияланған қақырықты зерттеуге қарағанда қол жетімді, оңай орындалады және барлық науқастарға жүргізілуі мүмкін, сондықтан биомаркер ретінде қандағы эозинофилдердің саны ЭСОА кезіндегі қабынуға фенотиптік сипаттама ретінде мұқият назар аударуды қажет ететіндігін атап айта кеткен жөн.

Дем арқылы шығарылатын азот оксиді (FeNO) ЭСОА өршуі бар науқастарда эозинофильді қабынудың суррогат маркері болып табылады [52]. FeNO деңгейі ЭСОА өршуі кезінде индукцияланған қақырықтағы эозинофилдердің деңгейімен оң корреляцияланады [53]. Bin Tang және бірлескен авторлар жүргізген зерттеу нәтижесі бойынша FeNO деңгейлері мен перифериялық қандағы эозинофил деңгейлері арасындағы байланысты анықтады. Қандағы эозинофилия FeNO-мен оң корреляцияны көрсетті ($P=0,004$) [54].

Тыныс алу жолдарындағы эозинофильді қабынудың басқа суррогат маркері ретінде периостин болады [55]. ЭСОА өршуіне байланысты стационарға жатқызылған науқастардың қан сарысуындағы периостин деңгейін анықтайтын проспективті когорттық зерттеу нәтижелеріне сәйкес, науқастың қабылдау кезінде периостин деңгейі шығарылған уақытымен салыстырғанда жоғарылаған [34,7 (25,2- 52. 2) - 25,9 (17,4–41,0) нг/мл-ге қарсы, $p = 0,003$]. Жиі өршуі бар емделушілерде қан сарысуындағы периостин деңгейі сирек өршуі бар науқастармен салыстырғанда жоғары болды [37,9 (26,6, 64,5) және 23,9

(16,2, 37,9), $p < 0,001$] [56]. Hye Park және бірлескен авторлар зерттеуінде қандағы эозинофилдердің жоғары деңгейі мен плазмадағы периостиннің жоғары деңгейі ИГКС және ҰӘБА [57] емдеу кезінде өкпе функциясының жақсаруымен айтарлықтай байланысты екенін көрсетті. Жапонияда жүргізілген басқа зерттеуде, қан сарысуындағы периостин деңгейі бронхиалды астма мен Overlap синдромында жоғары болған, бірақ ӨСОА кезінде емес, және бронхиалды астма, Overlap синдромы және ХОБЛ кезінде эозинофилдер санымен әлсіз байланысты болған [58].

1.6 Қабынудың эозинофильді түрінің ӨСОА ағымына әсері

Бірқатар зерттеулер бойынша, қандағы эозинофилдер деңгейінің жоғары болуы бірнеше госпитализация қаупінің артуымен, өкпенің функциясының ауыр бұзылуымен және стационарда ұзақ уақыт болуымен байланысты екені дәлелденген [59,60]. ECLIPSE зерттеуі бойынша, қандағы эозинофилиясы $\geq 2\%$ болатын ӨСОА бар науқастарда 1 секундтағы мәжбүрлі тыныс шығару көлемінің (ОФВ1) жоғары мәндерімен, mMRC (modified Medical Research Council) шкаласы бойынша аз айқын көрінетін тыныс алу қиындығымен, SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) бойынша жоғары өмір сапасымен және төмен BODE индексімен ерекшеленген [27].

G. Turato және бірлескен авторлар зерттеуіне сәйкес, науқастарды үш топқа бөлді : тұрақты жоғары эозинофилдер саны (≥ 150 клетка/мкл), эозинофилдер саны төмен (< 150 /мкл) және ауыспалы (150/мкл -ден жоғары және төмен болып ауытқиды). Аталған топтарда эозинофилдер саны, темекі шегу тарихы спирометриялық көрсеткіштер, ӨСОА ауырлығы, өршу жиілігі, mMRC шкаласы бойынша еңтігудің ауырлығы, жаттығуларға төзімділік (6 минуттық жүру сынағы бойынша) бойынша елеулі айырмашылықтар анықталмады [61]. Kun-Ta Chou және бірлескен авторлардың 2017 жылғы зерттеуіне сәйкес, қақырық эозинофилдерінің деңгейі ОФВ1 қайтымдылық дәрежесімен немесе абсолютті мәнде ($r=0,162$, $P=0,008,1$) әлсіз корреляцияланған [62]. ӨСОА бар 7225 науқасты қамтитын үлкен зерттеуде эозинофильді және эозинофильді емес ӨСОА арасында ОФВ1 және mMRC мәндерінде айтарлықтай айырмашылықтар табылмады [34].

Қазіргі уақытта қандағы және қақырықтағы эозинофилдер деңгейінің жоғарылауының өкпе эмфиземасының ауырлығына әсері туралы сұраққа нақты жауап жоқ. Грецияда жүргізілген зерттеуде елеулі эмфиземасы бар ӨСОА бар емделушілерде эмфиземасы жоқ емделушілерге қарағанда қандағы эозинофилдердің саны айтарлықтай төмен болды [орташа медиана (IQR) 34,6 (0,0, 63,0) және 169,0 (110,0, 260,0) клетка/мкл, $p < 0,01$ абсолютті сан үшін және 0,6 (0,0, 1,0) қарсы 3,0 (2,0, 4,0)% пайыздық үлес үшін $p < 0,001$ болды [63], бұл Кореяда жүргізілген Yeon-Mok Oh және бірлескен автор. 2018 зерттеулерінде расталды [64]. At Hastie және бірлескен авторлардың жүргізген басқа зерттеуіне сәйкес, қақырықтағы эозинофилдер деңгейінің жоғарылауы жиі өршумен және эмфиземаның жоғары пайызымен байланысты екендігі көрсетілген, ал бұл байланыс қандағы эозинофилдер деңгейіне қатысты байқалмаған [44].

Жоғарыда айтылғандардың негізінде ӨСОА кезіндегі клиникалық және функционалдық параметрлер мен эозинофилия арасындағы байланыс туралы сенімді деректер бүгінгі күнге дейін алынған жоқ және қосымша зерттеуді қажет етеді.

1.7 Эозинофилді ӨСОА-ның өршуі

Аурудың өршуінде рөл атқаратын ӨСОА-ның өршуі клиникалық тәжірибеде өте өзекті болып саналады, сондықтан ӨСОА өршуінің жиілігі және олардың эозинофилиямен байланысы белсенді түрде зерттелуде [65,66,67].

Қазіргі уақытта қандағы эозинофилдер деңгейі мен ӨСОА асқынулары арасындағы байланыс дәлелденген. S.L. Cheng және бірлескен авторлар зерттеуінде қандағы эозинофилдердің бастапқы деңгейі $\geq 3\%$ болған науқастарда ауыр асқынулар жиілігі $< 3\%$ деңгейіндегі науқастарға қарағанда жоғары екенін байқады (27,1% қарсы 7,4%; $p < 0,01$ және $p < 0,01$) [68].

S. Vedel-Krogh және бірлескен авторлар зерттеуінде 203 ӨСОА бар науқастарда қандағы эозинофилдер деңгейінің > 340 кл/мкл көтерілуі және жылына бір рет асқыну тарихының болуы ауыр асқынулар қаупін 3,21 есе арттыратынын көрсетті, ал қандағы эозинофилдер мөлшерінің $> 2\%$ көтерілуі оны 1,85 есе арттырады [34]. Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Ұлыбритания және Optum Clinformatics Data Mart (Optum) АҚШ деректер базаларынан алынған 2 және одан да көп асқынулары бар ӨСОА науқастарының профильдерін зерттеген ретроспективті когорттық зерттеуде, 17,0% және 13,3% науқастарда эозинофилдер саны ≥ 400 клетка/мкл болғаны анықталды (CPRD, $n = 3089$ және Optum, $n = 13414$), және көпшілік науқастар: CPRD деректер базасында 76,8% және Optum деректер базасында 76,5% бақылауында эозинофилдер саны ≥ 300 клетка/мкл болған [69].

Jeong H. Yun және бірлескен авторлар зерттеуінде ӨСОА кезінде асқыну қаупімен байланысты қандағы эозинофилдер деңгейлерін зерттеу барысында эозинофилдер саны көп болған сайын, ӨСОА асқыну қаупінің артатынын анықтады. Эозинофилдердің ≥ 300 клетка/мкл шегінде аурудың асқынуы үшін түзелген аурушандық коэффициенттері (IRR) 1,32 (95% СМ (сенімділік межелігі) 1,10–1,63) [70]. Maitha Al Sibani және бірлескен авторлар зерттеуінде қандағы жоғары эозинофилдер деңгейі $> 0,3 \times 10^9$ клетка/л болған науқастарда қайталама госпитализация қаупінің ($P = 0,04$) болғанын, бірақ ауруханада жатқан уақытының азаюын ($P = 0,02$) анықтады [71]. 100 ӨСОА бар науқастарда жүргізілген проспективті когорттық зерттеуде, емделуден бұрын және кейінгі қандағы эозинофилдер деңгейі, соңғы жылдағы госпитализация санымен маңызды оң корреляцияны көрсетті ($r = 0,29$; $P = 0,003$ және $r = 0,3$; $P = 0,002$ тиісінше) [72].

M. Zysman және және бірлескен авторлардың зерттеуінде, эозинофилияның барлық критерийлері (2; 3 немесе 4%) бойынша, эозинофильді және эозинофильді емес ӨСОА-мен ауыратын науқастар тобы арасындағы асқынулардың жиілігі, 3 жылдық өмір сүру деңгейі бойынша ешқандай

айырмашылықтар анықталмаған [73]. Сонымен қатар, Тунисте жүргізілген ретроспективті зерттеуде, ӨСОА-дің ауыр асқынуының әртүрлі параметрлерімен эозинофилдер деңгейі арасындағы байланысты анықтау мақсатында, эозинофилдері ≥ 200 клетка/мкл (103 оқиға, 20,4%), эозинофилдері < 200 клетка/мкл (403 науқас: 79,6%) болған екі топ анықталған, ӨСОА-ның ауыр асқынуының ағымында елеулі айырмашылықтар анықталмаған [74]. Түркияда жүргізілген зерттеуде ӨСОА асқынулары бар науқастардың қанындағы эозинофилдер санының көрсетілген шкалалар арқылы бағалау нәтижесімен және жедел медициналық көмек бөліміне госпитализация санымен байланысын зерттеу мақсатында жүргізілген. ӨСОА-мен ауыратын науқастар екі топқа бөлінген: 1-ші топқа эозинофилдер саны < 300 клетка/мкл болған ӨСОА-мен ауыратын науқастар кірген, 2-ші топқа –эозинофилдер саны ≥ 300 клетка/мкл көрсеткішімен науқастар таңдалған. Екі топта да соңғы жыл ішінде жедел медициналық көмек бөліміне госпитализация санымен асқынулар арасындағы байланыс талданған. Эозинофилдер саны жоғары науқастарда төмен эозинофилдер деңгейіндегі науқастарға қарағанда госпитализация саны аз болған [75].

Жоғарыда айтылғандарға сәйкес, эозинофильді қабынуды аурудың өршуінің қауіпті факторы ретінде қарастыру әзірге даулы болып табылады.

1.8 Өкпенің созылмалы ауруы (ӨСОА) эозинофильді фенотипінің болжамы

G. Turato және бірлескен авторлар, ӨСОА науқастарын 5 жылдық зерттеу барысында әртүрлі себептерден 867 адам қайтыс болған. Каплан-Майер анализін қолданған кезде тұрақты қан эозинофилиясы бар науқастарда өмір сүру деңгейі жоғары екендігі көрсетілген ($p < 0,01$) [61]. Ұқсас нәтижелер бақылаудың орташа ұзақтығы 6 жыл болған басқа зерттеуде де байқалды, ӨСОА -мен және қан эозинофилиясы ≥ 300 кл/мкл бар науқастарда өлім деңгейі төмен [салыстырмалы тәуекелділік (СТ)- 0,29; 95% СМ 0,09-0,97; $p = 0,045$] [48]. Ying Zhang зерттеуінде және бірлескен автор.. эозинофил деңгейі жоғары науқастарда (мұнда 150 жасуша/мкл эозинофил санын шекті мән ретінде пайдаланылған) қауіп төменірек болды [76]. Зерттеуде ӨСОА-мен 132 науқас таңдалып, зерттеу (ауруханаға қабылдау кезінде қан эозинофилиясы $\geq 2\%$; $n = 20$) және бақылау тобына (қабылдау кезінде қан эозинофилиясы $< 2\%$; $n = 112$) бөлінді. Қан эозинофилиясы $\geq 2\%$ бар науқастарды ауруханаға жатқызу бақылау тобымен салыстырғанда қысқарак болды ($p = 0,028$) [77]. Осыған ұқсас нәтижелер Түркияда ӨСОА-мен ауыратын 647 науқастардың аурудың өршуіне байланысты ауруханаға жатқызылған зерттеуінде де байқалды. [78].

Yeon-Mok oh және бірлескен автор., зерттеуіне сүйенсек, ӨСОА-мен науқастар қандағы эозинофилдер санына қарай үш топқа бөлінді: жоғары ($\geq 5\%$), орташа (2%-5%) және төмен ($< 2\%$). Қандағы эозинофилдер саны жоғары емделушілерде өмір сүру деңгейі жоғары болды (жоғары = $9,52 \pm 0,23$, орташа = $8,47 \pm 1,94$ және төмен = $7,42 \pm 0,27$, $P < 0,05$) [64].

H. Müllerová және бірлескен автор. ретроспективті зерттеуінде үш ретті

терапия қабылдаған ЭСОА-мен ауыратын науқастардың ішінде аурудың жиі өршуімен және қан эозинофилиясы >150 кл/мкл ($n=2512$) бар науқастар бөлек ерекшеленеді. Осы топтағы ЭСОА-ның орташа ауыр және ауыр өршуінің дамуының салыстырмалы тәуекелі (СТ) 2,32 (95% СМ 2,22 – 2,43), ЭСОА-мен байланысты емес ауруханаға жатқызу – 1,31 (95% СМ 1,18–1,46), ал барлық себептерден болатын өлім-жітім- 1,26 (95% СМ 1,16-1,37) құрады. Алынған нәтижелер эозинофильді ЭСОА бар бірқатар науқастарда аурудың өршудің ауырлығы мен жоғары қаупін көрсетеді, бұл көрсеткіш науқастарда тіпті үштік терапияның әсерінің жеткіліксіздігін көрсетеді [65].

Р. Ф. Хамитов және бірлескен автор., 4 күнтізбелік жыл ішінде созылмалы обструктивті өкпе ауруының өршуімен ауруханаға жатқызылған стационарлық науқастардың 424 медициналық жазбаларын ретроспективті талдау кезінде (2015-2018жж) эозинофилияның жоғары деңгейінде өте ауыр обструктивті бұзылулардың жиі кездесетінін анықтады [79].

Керісінше, Nilüfer Aylin Acet-Öztürk және бірлескен автор. көрсеткен зерттеулер жоғары эозинофилді ЭСОА бар науқастар (эозинофилдердің пайызы $\geq 2\%$) өмір сүру сапасының жақсаруымен және симптомдардың аз болуымен сипатталғанын анықтады. Эозинофильді емес қабынуы бар ЭСОА науқастар эозинофильді қабынуы бар науқастармен салыстырғанда қосымша ұзақ мерзімді оттегі терапиясын жиі қолданды (36,1% қарсы 14,8%, $p = 0,01$) [80]. Эозинофилия ≥ 200 жасуша/мкл және/немесе лейкоциттердің жалпы санының $\geq 2\%$ деп есептелген Ұлыбританияда жүргізілген зерттеу нәтижесі бойынша эозинофильді емес өршуі бар емделушілерге қарағанда эозинофилиямен ауыратын топта ауруханаға жатқызудың орташа ұзақтығы қысқарақ болды ($P = 0,015$) [81].

1.9 Глюкокортикостероид терапиясының эозинофильді фенотипті ЭСОА емдеудегі тиімділігі

Тыныс алу жолдарының эозинофильді қабынуы және қандағы эозинофил деңгейі $> 2\%$ науқастардың ЭСОА өршуі кезінде жүйелі глюкокортикостероидты терапияға жауап беру қабілетімен байланысты екені белгілі [82,83]. М. Bafadhel et al. зерттеуінде ЭСОА өршуі бар науқастар екі топқа бөлінді, бірінші топ 2 апта бойы преднизолон және антибактериялық терапия (АБТ) алды. Екінші топтағы науқастар қан эозинофилдерінің деңгейі $> 2\%$ болса, АБТ мен преднизолон, ал қан эозинофилдерінің деңгейі $\leq 2\%$ – АБТ және плацебо қабылдады. Преднизолон қабылдағандармен салыстырғанда қан эозинофилдері $\leq 2\%$ және плацебо қабылдаған емделушілерде симптомдардың ауырлығының төмендеуі байқалды. Қан эозинофилі $\leq 2\%$ науқастар тобында преднизолонмен емделгендердің 15%-ы және плацебомен емделгендердің 2% -ында терапия тиімсіз болды. Қандағы эозинофилдердің деңгейі ЭСОА өршуіндегі кортикостероидты терапияның тиімділігін болжайтын ықтимал биомаркер болып табылады деген қорытындыға келді [84]. М. Bafadhel et al. алты клиникалық зерттеулерге мета-анализ жүргізді (ЭСОА өршуінің 300 жағдайы енгізілген). Өршу кезінде преднизолон қабылдамаған және қан

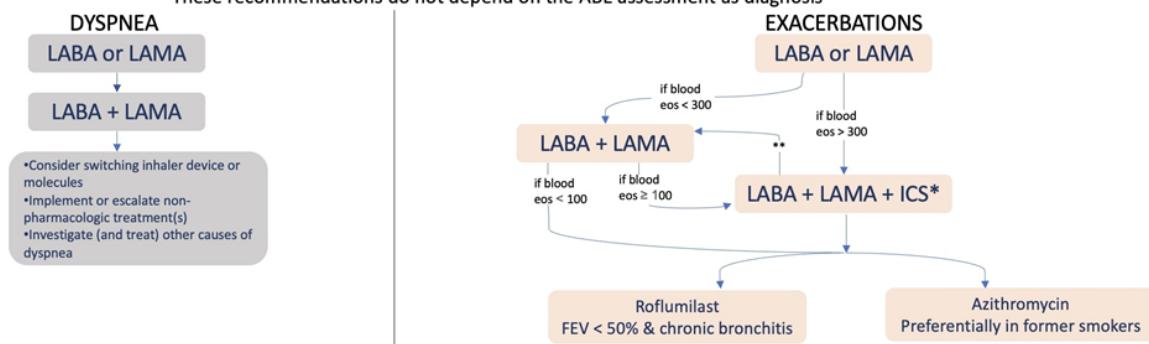
эозинофилдерінің $< 2\%$ деңгейі бар емделушілерде терапия 20% жағдайда, қан эозинофилдерінің $\geq 2\%$ деңгейінде – 66% жағдайда тиімсіз болды. Преднизонмен емделген және қан эозинофилдерінің $< 2\%$ деңгейі бар емделушілерде терапия 26% жағдайда тиімсіз, ал $\geq 2\%$ 11% жағдайда терапияға жауап болмады [85]. WISDOM зерттеуінің ретроспективті талдауы қандағы эозинофилдердің жоғары деңгейі бар науқастар иГКС-ті үштік комбинациядан шығаруға сезімтал екенін көрсетті, себебі оларда өршу ықтималдығы жоғары болды. Авторлар ГКС-ті алып тастау ӨСОА өршуіне әкелуі мүмкін науқастарды анықтау үшін $>4\%$ немесе >300 жасуша/мкл шегін ұсынды [86].

Сонымен қатар SUNSET зерттеуінің талдауы эозинофилия >300 жасуша/мкл бар емделушілерде ИГКС терапиясы тоқтатылған кезде ӨСОА өршу қаупі жоғары екенін көрсетті [87]. Shih-Lung Cheng және бірлескен автор. ӨСОА-мен науқастар Сальметеролмен (500мкг/ тәулігіне) біріктірілген тәулігіне 1 мкг Флутиказонның жоғары дозасын немесе Флутиказонның орташа дозасын ($0,5\text{мкг/}$ тәулігіне) қолданған проспективті рандомизацияланған зерттеулерінде науқастар екі топқа жіктелді: эозинофилдер саны жоғары ($\geq 3\%$) және эозинофилдер саны төмен ($< 3\%$). Эозинофилиясы жоғары, және ИГКС жоғары дозасын қабылдаған топта эозинофил мөлшері төмен, ИГКС орташа дозасын қабылдаған топқа қарағанда өмір сапасы (ӨСОА бағалау сынағы бойынша) айтарлықтай жақсарды ($P=0,02$). Екінші топпен салыстырғанда бірінші топтағы науқастарда аурудың өршу жиілігі төмендеді ($13,5\%$ қарсы $28,7\%$, $p<0,01$) [68]. ӨСОА ($N=3177$) бар емделушілерде вилантерол мен флутиказон фураат/вилантеролды салыстырған 12 айға созылған екі рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің деректерін ретроспективті талдауда иГКС қан эозинофилдері $\geq 2\%$ бар адамдарда аурудың өршу санын төмендеткені көрсетілген. Эозинофилдер саны $< 2\%$ болатын емделушілерде өршу саны 10% -ға, $2-4\%$ эозинофилияда 24% -ға, $4-6\%$ эозинофилияда 32% -ға, эозинофилия $\geq 6\%$ науқастарда 42% -ға азайды [88].

Бүгінгі күні ИГКС терапиясы қандағы эозинофилдер саны >300 кл/мкл бар науқастарда көрсетілген [89].

Follow-up Pharmacological Treatment

- 1 IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE
- 2 IF NOT
 - Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities
 - Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
 - Assess response, adjust and review
 - These recommendations do not depend on the ABE assessment as diagnosis



*: single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers;

***: Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos ≥ 300 cells/ μ l de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations.

Exacerbations refers to the number of exacerbations per year.

3 сурет - ӨСОА кезінде ИГКС қолдану туралы Gold 2023 ұсыныстары [15]

Копенгаген зерттеуінде жүргізілген үш жылдық зерттеудің нәтижелерінде дені сау адамдар да, ӨСОА науқастары да зерттеуге қатысып, қандағы эозинофилдер саны мен ӨСОА өршу қаупі арасындағы байланысты талдады. 81 668 адамның жалпы санынан спирометриялық тексерудің сыртқы тыныс алу функциясын өлшегеннен кейін ӨСОА бар 7 225 науқас іріктелді. Бұл топтан зерттеуге енгізілгенге дейін бір жыл ішінде бір немесе одан да көп ауру өршуі бар 203 науқас бөлінді. Жүйелі ГКС тағайындауды немесе ауруханаға жатқызуды қажет ететін өршулер ғана ескерілді. ӨСОА–мен ауыратын өршу қаупі жоғары науқастарда қан эозинофилдері > 340 жасуша/мкл деңгейінде болғаны, сырқаттанушылық коэффициенті 1.76 (95% СМ, 1.56-1.99) болғаны анықталды. Егер қандағы эозинофилдердің деңгейі 2%-ды шекті мән ретінде пайдаланылса, онда тек өршу тарихы бар науқастар тобында ауруханаға жатқызуды қажет ететін ауыр өршу қаупі артады [34].

Эозинофильді ӨСОА бар науқастарда ИГКС артықшылықтары туралы деректердің онша айқын емес екенін айта кету керек. Мысалы, 52 апталық FLAME зерттеуінің нәтижелерін талдауға сәйкес, ИГКС-/ҰӘБА терапиясы немесе ҰӘБА/ҰӘАХ (индакатерол/гликопирроний) комбинациясы аясында өршу жиілігінің немесе бірінші өршу басталғанға дейінгі уақыттың төмендеуіне қатысты эозинофильді және эозинофильді емес ӨСОА арасындағы айырмашылықтар байқалмады [90].

Перифериялық қанның эозинофилия деңгейіне байланысты ӨСОА-мен ауыратын науқастарға иГКС ұзақ мерзімді қолдану қауіпсіздігінің маңызды мәселелерін ескеру қажет. Негізгі мақсаты қан эозинофилиясының төмен ($< 2\%$) және жоғары ($\geq 2\%$) деңгейі бар ӨСОА бар науқастарда пневмонияның даму қаупіне қатысты айырмашылықтарды анықтау болып табылатын 10 861 науқастың қатысуымен жүргізілген 10 рандомизацияланған клиникалық

зерттеулердің мета-талдауы нәтижелері бойынша эозинофилдер деңгейі төмен ӨСОА-мен науқастарда пневмонияның даму қаупі 31%-ға жоғары болды (СТ=1,31, 95% СМ– 1,06–1,62). Сонымен қатар, ауыр пневмониялар қан эозинофилиясы төмен ӨСОА бар науқастар тобында жиі кездесті. Эозинофилдер деңгейінің төмендеуімен пневмонияның даму жиілігінің жоғарылау тенденциясы иГКС қолдану бойынша науқастардың стратификациясынан кейін де сақталды. иГКС терапиясы жүргізілген топта пневмония эпизодтары эозинофил деңгейі <2% болатын 1063 ішінен 40 (3,8%) науқаста және эозинофил деңгейі $\geq 2\%$ жалпы 2002 науқастан 48 (2,4%) -інде тіркелді (СТ=1,53, 95% СМ–1,01-2,31) [91].

ISOLDE ретроспективті зерттеуінде плацебомен (3/242 (1,2%)) салыстырғанда, флутиказон пропионатымен емделген (15/263 (5,7%)), эозинофил деңгейі <2% науқастарда пневмонияның даму жағдайлары көбірек болды; эозинофил $\geq 2\%$ науқастарда пневмониямен ауыру екі топта да ұқсас болды (сәйкесінше флутиказон пропионаты мен плацебо үшін 5/107 (4,7%) және 6/126 (4,8%)). Флутиказон пропионаты және плацебомен емделген науқастардың < 2% эозинофилдер тобындағы 4,6% және 0,8%-ы мен $\geq 2\%$ эозинофил тобындағы 3,7% және 4,8% науқастардағы ауыр пневмония үшін ұқсас нәтижелер байқалды [92].

UPLIFT-тің 4 жылдық зерттеуінде ингаляциялық кортикостероидтарды (иГКС) қолдану өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) кезінде пневмонияның даму қаупін арттырады: пневмония қаупінің салыстырмалы тәуекелділік коэффициенті (СТ) 1,33 құрады (95% СМ 1,00, 1,75; $p = 0,046$) [93].

Басқа мета-талдаудың нәтижесіне сәйкес, иГКС қабылдаған, эозинофильдер саны $\geq 2\%$ болатын топта пневмониямен байланысты оқиғалардың қаупі айтарлықтай артқан (СТ, 1,969; 95% СМ, 1,369–2,833; $p < 0,001$). Эозинофилдер саны <2% (СТ, 1,29; 95% СМ, 0,888–1,879; $p < 0,181$) топта айтарлықтай айырмашылық болмады. Мета-талдау көрсеткендей, қандағы эозинофилдердің 2% шегі ӨСОА бар емделушілерде иГКС еміне жауапты дәл болжай алады, бірақ пневмонияның даму қаупін арттырады [94]. ӨСОА кезінде иГКС пайдаланатын он рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің ретроспективті талдауы эозинофильдер саны төмен, иГКС қабылдаған емделушілерде пневмония жиілігінің жоғарылауын анықтаған жоқ және жинақталған деректер иГКС- пен емдеудегі пневмония қаупін байқаған жоқ [95].

CORTICO-COP зерттеуі госпитализация күні және 5 күн бойы күнделікті қандағы эозинофилдердің санына негізделген алгоритмді пайдалана отырып, жүйелі кортикостероидтардың дозасын төмендету мүмкіндігін бағалады. Барлық 318 науқас 2 топқа рандомизацияланды: бірінші топ қандағы эозинофилдердің күнделікті санына негізделген жүйелі ГКС алды (эозинофилдер ≥ 300 жасуша/мкл болған күндері 37,5 мг преднизолон және емдеу <300 жасуша/мкл деңгейінде ГКС тоқтатылды; екінші топта стандартты ем (37,5 мг преднизолон 4 күн бойы) болды. Бірінші топта ГКС терапиясының орташа ұзақтығы 5-тен 2 күнге дейін қысқарды [96].

Ұлыбританиядағы 14 Алғашқы медициналық-санитарлық клиникада

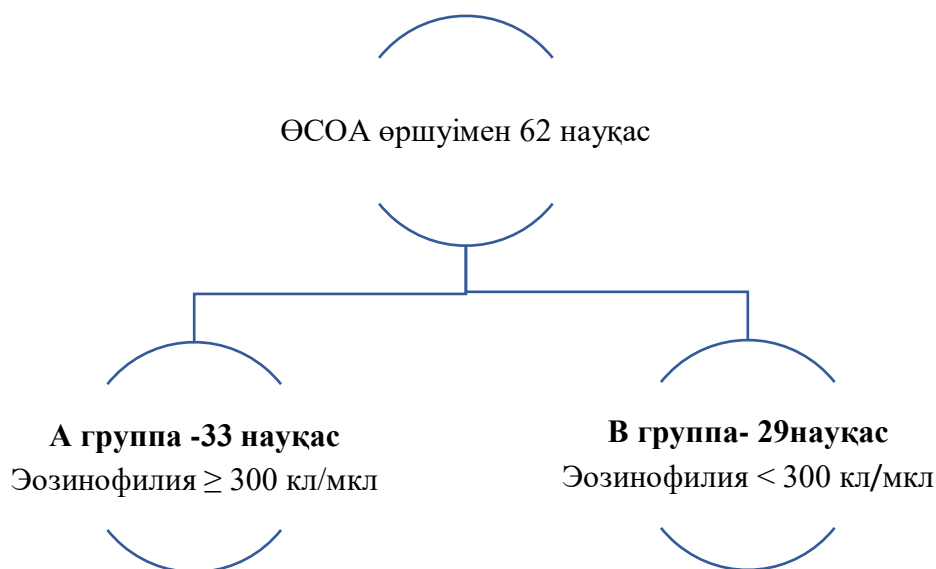
жүргізілген көп орталықты, рандомизацияланған, қосарлы соқырланған, плацебо бақыланатын сынақта қатысушылар рандомизацияланды. Науқастар егер эозинофилдер саны жоғары болса [$\geq 2\%$], күніне бір рет 30 мг пероральді преднизолон, ал эозинофилдер саны төмен [$< 2\%$] болса, плацебо қабылдады. Емдеу 14 күнге тағайындалды, қосымша барлық науқастар антибиотик қабылдады. Зерттеу қорытындысы көрсеткендей, преднизолонмен емдеуді стандартты емдеумен салыстырғанда қауіптің жоғарылауымен байланысты емес. Атап айтқанда, емдеу сәтсіздіктерінің көбеюі (қайталанған өршу) немесе симптомдардың нашарлауы, өкпе функциясының нашарлауы байқалмады [97]. Қазіргі уақытта эозинофильді ӨСОА үшін мақсатты терапияны қолдану бойынша зерттеу жүргізілуде, ол болашақта әртүрлі ӨСОА фенотиптерін емдеу стратегияларына өзгерістер енгізуі мүмкін [98,99,100].

Осылайша, бүгінгі күні ГКС-пен негізгі терапияны қолдану эозинофилдердің деңгейін анықтайтын эозинофильді қабыну түрін анықтауға негізделген, алайда амбулаториялық жағдайда пациенттерде эозинофилдер әрдайым тексерілмейтінін ескере отырып, стационардағы эозинофилдердің деңгейін анықтау және базисті терапияны осыған орай тағайындау өзекті болып табылады.

2 БӨЛІМ. ЗЕРТТЕУ МӘЛІМЕТТЕРІ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу әрленімі

Зерттеу Астана қаласы, "№2 қалалық көпбейінді аурухана" ШЖҚ МКК пульмонология бөлімшесінің базасында жүргізілді. Материалды теру 2023 жылдың қаңтарынан 2023 жылдың қарашасына дейін жүргізілді. Зерттеуге пульмонология бөліміне ӨСОА өршуімен жатқызылған науқастар кірді. 1-суретте зерттеудің схемалық әрленімі көрсетілген.



Зерттеу әдісі:
 Клиникалық-анамнестикалық деректер,
 қабылдау және шығару кезіндегі объективті деректер: жөтел, Борг
 шкаласы, тыныс алу жиілігі (ТАЖ), SpO₂, pO₂

4 сурет - Зерттеу дизайны

Қабылдау кезінде қандағы эозинофилдердің деңгейіне байланысты науқастар екі топқа бөлінді: эозинофилия кезінде эозинофильді қабынумен (А тобы) ≥ 300 кл/мкл - 33 (53,2%) адам және эозинофилия кезінде нейтрофильді қабынумен < 300 кл/мкл (В тобы) - 29 (46,8%) адам.

Әрі қарай В тобы эозинофилия саны бойынша 2 кіші топқа бөлінді: В1 тобындағы науқастарда эозинофилия деңгейі 100 кл / мкл -ге дейін, В2 тобында эозинофилия деңгейі 100-300 кл / мкл-ден бастап болды.

Бақылау госпитализация кезінде $7,3 \pm 4,4$ (7-12 күн) жалғасты, зерттеулер екі рет жүргізілді: түскен кезде және шығарылған кезде, спирометрияны қоспағанда, шығарылған кезде бір рет орындалды.

1 кесте - Қосу және қоспау критерийлері

Қосу критерийлері	40 жастан асқан Е санатындағы ӨСОА верификацияланған диагнозы бар науқастар
Қоспау критерийлері	40-жасқа дейін жүктілік өкпені жасанды желдетудегі науқастар ауыр функционалдық жеткіліксіздігі бар соматикалық аурулар (созылмалы жүрек жеткіліксіздігі 2 ФК-тан жоғары, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі 3-тен жоғары және т. б.) зерттеуге қатысудан бас тарту анамнезінде бронх демікпесінің болуы ауыр неврологиялық немесе психикалық аурулар ауруханаға түскенде сәулелік зерттеу деректері бойынша пневмонияның болуы

Соңғы жыл ішінде КМАЖ-де (кешенді медициналық ақпараттық жүйе) клиникалық-анамнестикалық деректерге, электрондық құжаттамаға талдау жүргізілді.

Бұл зерттеуді "Астана медицина университеті" КЕАҚ ЖЭК мақұлдады. Ғылыми жұмысқа қажетті барлық медициналық ақпарат науқастардың

медициналық құжаттарынан және сұхбаттасу кезінде сауалнамадан алынған. Әрбір науқасқа зерттеу барысы туралы хабарланды және науқастар зерттеуге қатысу туралы ақпараттандырылған келісімге қол қойды.

2.2 Зерттеу материалының сипаттамасы

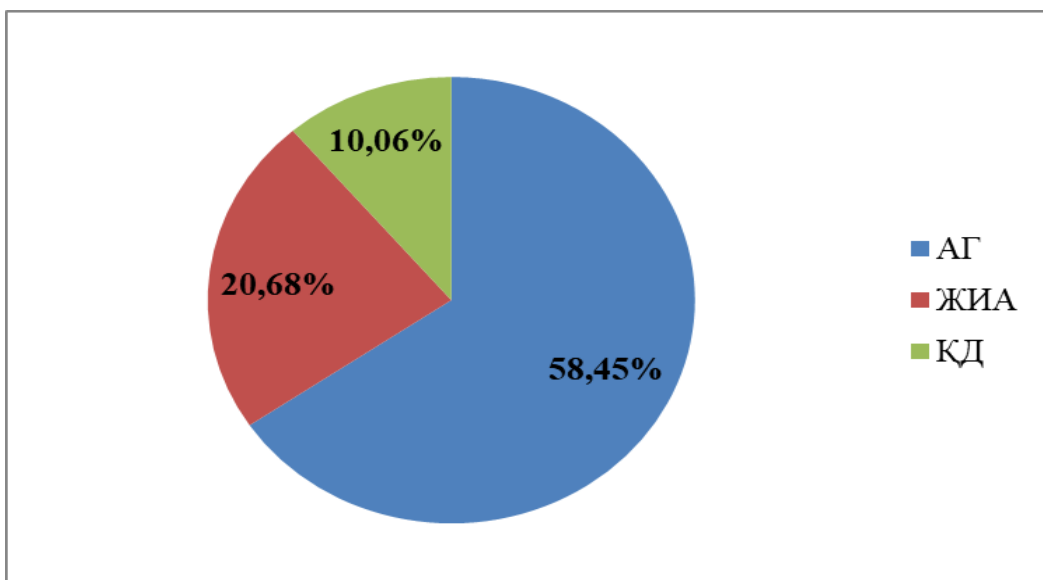
Зерттеу барысында ӨСОА диагнозы қойылған 62 науқас тексерілді. 2 – кестеде сипатталғандай, тексерілген пациенттердің арасында ауруханаға жатқызылғандардың басым көпшілігі ер адамдар (96,77%), темекі шегушілер 100% (қазіргі таңда 74,6% темекі шегеді) болды. Науқастардың орташа жасы 65,1 [43; 87] жасты құрады. Темекі шегудің орташа индексі 48,33 [12; 120] қорап /жыл болды. Ең көп тараған мамандықтар: жүргізушілер 37,1%, машинистер 13%, машина жасаушылар 7,4% болды.

Зерттелген науқастардың клиникалық-функционалдық сипаттамасы 1-кестеде жазылған.

2-кесте-тексерілген науқастардың клиникалық-функционалдық сипаттамасы (барлық тексерілген науқастар N=62)

Сипаттама	Барлық науқастар
Жасы	65,12 [43;87]
Ер адам	96,7%
ДСИ (дене салмағының индексі)	26.54 [16,7;42,3]
Ауру өтілі	13,7 [4;25]
Темекі шегудің индексі (қорап/ жыл)	48,33 [0;120]
12 айдағы өршу, n	4,3 [2;8]
12 айда ауруханаға жатқызылу, n	1,8 [1;4]
Өкпе эмфиземасы	67,7%
Өкпе фиброзы	24,2%
Бронхоэктаз	12,9%

5-суреттен көрініп тұрғандай, ең жиі кездесетін қатарлас аурулар артериялық гипертензия (АГ), қант диабеті (ҚД) және жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) болды.



5 сурет - Қосалқы аурулардың жиілігі

2.3. Зерттеу әдістері

2.3.1. Анамнестикалық ақпарат алу әдістері:

- 1) Сұхбат және КМАЖ жүйесінен ақпарат алу;
 - қосымша ауруларды анықтау;
 - қауіп-қатер факторларын анықтау (темекі шегу, үйді жылыту түрі, кәсіби зияндылығы);
 - аурудың ұзақтығы;
 - өткен жылдағы негізгі терапияны бағалау (дәрілік заттардың түрі, дозасы, қолдану жүйелілігі);
 - өткен жылдағы ӨСОА ағымын бағалау (өршу жиілігі, ауруханаға жатқызу, жедел жәрдемге бару).

2.3.2. Клиникалық симптомдарды бағалау әдістері

1. Объективті тексеру жалпы жағдайды бағалау болды.

Тыныс алудың жиілігі, сатурация есептелді. Тамақтану күйін бағалау үшін дене салмағының индексі (ДМИ) қолданылды, ол формула бойынша есептелді: $ДСИ = \frac{\text{дене салмағы (кг)}}{\text{бой ұзындығы (м)}^2}$. [101]. Темекі шегу индексі (ТИ) тәулігіне темекі шегетін темекі санының және темекі шегетін жылдар санының 20-ға (қорап-жыл) қатынасы ретінде анықталды [102].

2. Визуалды аналогтық шкала бойынша жөтелді бағалау (ВАШ)

Зерттеуге қатысушылардың барлығына стационарға түсер алдында және стационардан шығару кезінде визуалды аналогтық шкаланы пайдалана отырып жөтелді бағалау жүргізілді.

ВАШ 10 см сызықтың әр сантиметрі бойынша нөмірленген, мұндағы "0" жөтелдің жоқтығын білдіреді, ал "10" – күшті, айқын жөтел. Науқас жөтелдің ауырлығын субъективті қабылдауына байланысты санды атап өтті, әр сан

берілген ұпай санына сәйкес келеді.



6 сурет - Визуалды аналогтық жөтел шкаласы (ВАШ)

3. Борг шкаласы арқылы ентігуді бағалау әдісі

Жөтелді бағалау үшін қатысушылар ауруханаға түсер алдында және ауруханадан шыққан кезде Борг шкаласы қолданыла отырып, ентігу бағаланды. Науқастарға ауруханаға түскен кезде және шығарылған кезде ентігуді Борг шкаласы бойынша бағалау ұсынылады.

Ентігудің ауырлық дәрежесі "0" – ентігі жоқ, "10" тыныс алу қиын болатын өте айқын ентігу болып бағаланды. Борг шкаласы- 1962 жылы Gunnar Berg негіздеген ентігудің ауырлығын ауызша сипаттайтын дискретті шкала. Науқас шкаланың сипаттамаларына сәйкес ентігу сезімін субъективті түрде белгілейді. Борг шкаласын практикада қолдану оңай, және динамикадағы ентігуді бағалауға, физикалық белсенділік кезінде ентігуді бағалауға арналған. Бұл әдіс ентігуді бағалайтын, тәжірибеде кеңінен қолданатын ең сенімді шкалалардың бірі болып табылады.



7 сурет - Боргтың еңтігу шкаласы

4. Қақырық шығарудың ауырлығын бағалау

Американдық торақалды қоғамы, Брукс С. М., 1982 ж

3 кесте - Қақырықты шығарудың ауырлық шкаласы




Деңгей	Қақырық
1	Жоқ
2	Кейде таңертең
3	Орташа (аптасына 4 рет немесе күніне 2 рет)
4	Жиі (Таңертең және күні бойы тұрақты)

5. Қақырықтың іріңділік дәрежесін бағалау

Қақырықтың іріңділік дәрежесін бағалау Murray sputum color chart [103] шкаласы бойынша жүргізілді.

Қақырықты жинау стационарға түскен кезде және стационардан шығарылған кезде жүргізілді. Науқасқа қақырықты жинамас бұрын тістерін мұқият тазалап, тамақ бөлшектерін және ауыз қуысының ластаушы микрофлорасын кетіру үшін аузын қайнаған сумен шайып тастау керек екендігі түсіндірілді

Шырышты қақырық	
-----------------	--

Шырышты-іріңді қақырық	
Іріңді қақырық	
Қатты іріңді қақырық	

8 сурет - Murray sputum colour chart шкаласы

6. ӨСОА бағалау тесті CAT (COPD Assessment Test)

Бағалау тесті (CAT) 8 пункттан тұрады, олардың әрқайсысы 5 балдық шкала бойынша бағаланады және толық ұпай қосындымен жинақталады. Тест тыныс алуды бағалауға, жөтел, қақырық, кеуде қуысының қысылуы, үйдегі белсенділіктің шектеулерін, үйден шыққан кезде сенімділікті, ұйқы және энергияны бағалауға бағытталған. Бұл тест стационарға түскен кезде және шығарылған кезде жүргізілді. Алынған нәтижелерді оқытылу төмендегі жүйемен жүзеге асады:

- 0-10 ұпай- ӨСОА-ның науқастардың өміріне шамалы әсері
- 11 - 20 ұпай- ӨСОА-ның науқастың өміріне орташа әсері
- 21 - 30 ұпай- ӨСОА-ның науқастың өміріне қатты әсері
- 31 - 40 ұпай- ӨСОА-ның науқастың өміріне өте күшті әсері

Ваше имя и фамилия:

Сегодняшняя дата:

Как протекает Ваша хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)? Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))

Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь в том, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.

Пример: Я очень счастлив(а) 0 1 2 3 4 5 Мне очень грустно

		БАЛЛЫ	
Я никогда не кашляю	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Я постоянно кашляю	<input type="text"/>
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	<input type="text"/>
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	<input type="text"/>
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	<input type="text"/>
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	<input type="text"/>
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="text"/>
Я крепко сплю	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	<input type="text"/>
У меня много энергии	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	У меня совсем нет энергии	<input type="text"/>
			ОБЩИЙ БАЛЛ
			<input type="text"/>

COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Все права защищены.
FINAL Russian (Ukraine) CAT, updated 27th August 2010

2.3.3 Зертханалық зерттеу әдістері

Қажетті минималды жалпы клиникалық тексеру аясында пациенттер: лейкоцитарлық формуламен жалпы қан сынағы, СРБ (С реактивті ақуыз) анықтаумен биохимиялық қан сынағы ауруханаға түскен кезде және шығарылған кезде өтті.

1. Лейкоциттер формуласы бар жалпы қан анализі

Перифериялық қандағы эозинофилдердің абсолютті санын анықтау;
Эозинофилдер кл / мкл = $10 \cdot$ лейкоциттер 10^9 * эозинофилдер %

2. Өздігінен шыққан қақырық пен индукцияланған қақырықты жалпы талдау

Науқастардың екі тобында да кездейсоқ және индукцияланған қақырықтың цитологиялық құрамы зерттелді.

Зерттеу үшін 3-5 мл қақырық алынады. Биологиялық материал 3 сағат ішінде жеткізіледі және оған дейін тоңазытқышта жабық контейнерде сақталады. Төмендегі параметрлермен макроскопиялық түрі бағаланды:

- патологиялық бөлінудің сипаты;
- консистенциясы;
- көлемі;
- түсті бояу және мөлдірлік дәрежесі;
- иісі;
- патологиялық қосындылар.

Микроскопиялық зерттеу:

Үлгі слайдқа жұқа қабатпен жағылады, жағынды 70-95% этил спиртімен бекітіледі, Романовский-Гимзе бойынша азор-эозинмен боялып, содан кейін жасуша элементтері (эозинофилдер, нейтрофилдер, макрофагтар, лимфоциттер) кемінде 10 көру өрісінде, кемінде 200-400 жасуша қолмен саналады. 700-1000 үлкейтумен жарық микроскопы қолданылады. Нәтиже жасушалардың жалпы санының пайызында көрсетіледі.

Индукцияланған қақырықты жинау әдісі

Қақырықты индукциялаудың келесі әдісі қолданылды [104]:

Қақырықты алу сору құбыры мен желдетумен қамтылған арнайы жерде жүзеге асырылуы тиіс. Жинау әдісін орта медициналық персонал жүргізеді.

Қажетті материалдар: небулайзер, 4,5% NaCl ерітіндісі, қақырықты жинауға арналған ыдыс, мейірбике маскасы, пикфлоуметр.

1. Тыныс шығарудың максималды жылдамдығы өлшемін пикфлоуметр көмегімен жүргізу.

2. Салбутамолды екі деммен ингаляциялау (әрқайсысы 100 мкг).

3. Небулайзер арқылы 4,5% NaCl ерітіндісімен ингаляциялауды бастау керек. Ингаляцияның бірінші кезеңінің ұзақтығы-30 сек.

4. Патологиялық реакция болмаған жағдайда ингаляцияны 1 мин, 2 мин және 4 мин бойы жалғастыру керек, үзіліс кезінде науқасқа жөтелуді және қақырықты арнайы ыдысқа жинауға тырысуды ұсыну қажет.

5. Тыныс шығарудың максималды жылдамдығын бақылау соңғы ингаляциядан кейін жүргізіледі.

6. Қақырықтың қанағаттанарлық үлгісін алған кезде процедура аяқталды деп саналады.

2.3.4 Инструменталды зерттеу әдістері

1. Сыртқы тыныс алу қызметін бағалау әдісі

Барлық науқастарға спирография жасалды. Қатысушылар процедураға ыңғайлы және кең киіммен келді, процедураға дейінгі 2-сағатта науқастарға ауыр тамақтану тыйым салынды. Процедураға дейін және одан кейін спирометр алкоголь ерітіндісімен өңделді, мундштук бір реттік болды. Ең алдымен, әрбір қатысушы тыныс алу сынақтарын жүргізу техникасы бойынша егжей-тегжейлі нұсқаулар алды. Спирометрия барысында науқас орындықта отырды, арқасы тік, иегі сәл көтерілді болды. Барлық маневрлер ауаның ағып кетуіне жол бермеу үшін мұрынды қысқышпен қыстырып, және спирометрді ерін және тіспен тығыз ұстап жасалды. Тыныс алу үлгісін бағалау және өкпенің өмірлік сыйымдылығын (ӨӨС) анықтау үш тыныс алу циклі бойы қалыпты тыныш тыныс алу кезінде жүргізілді, содан кейін науқас кеудеге толық дем алып, содан кейін тыныс алуды ұстамай бірден мүмкіндігінше терең дем шығарды. Спирография көрсеткіштерінің қисығы мен маневрдің дұрыстығы туралы мәліметтер спирографтың дисплейінде көрсетілген. Содан кейін мәжбүрлі өмірлік сыйымдылықты (FVC) және ауа ағынының көлемдік жылдамдығын өлшеу үшін мәжбүрлі спирометрия орындалды. Ол үшін науқас мүмкіндігінше терең дем алып, содан кейін өкпені толық босатқанға дейін мүмкіндігінше толық және жылдам дем шығарып, бірден мүмкіндігінше терең және жылдам дем алды. Бұл процесс 3 рет қайталанып, арасындағы ең дұрыс маневр мен нәтиже таңдалды.

FEV бағалау үшін FVC көрсеткіштері, бірінші 1 секундтағы мәжбүрлі дем шығару көлемі (FEV1) және FEV1/FVC қатынасы алынған мәндер тиісті мәндермен салыстырылып, пайыздық мөлшермен алынды, сондай-ақ, орташа мәндер антропометриялық сипаттамаларды ескере отырып алынды.

FEV1/FVC қатынасы $<0,70$ ӨСОА бар екенін растады. Ауа ағынының шектелуінің ауырлығы FEV1b -мен сәйкес бағаланды: GOLD 1 (жеңіл) - $FEV1b \geq 80\%$ болжамды; GOLD 2 (орташа) - $50\% \leq FEV1b < 80\%$ болжамды; GOLD 3 (ауыр) - $30\% \leq FEV1b < 50\%$ болжамды; GOLD 4 (өте ауыр) - $FEV1b < 30\%$ болжамды [16].

2. Сатурацияны өлшеу әдісі (пульсоксиметрия).

Пульсоксиметрия – қандағы гемоглобиннің оттегімен қаныққандығын өлшеу әдісі. Қанның оксигенация деңгейі (SpO₂) пульсоксиметрдің (Nonin Medical, АҚШ) көмегімен өлшенді. Қатысушылардың сатурациясын ауруханаға түскенде және шығарылғанда, тыныштықта және физикалық белсенділіктен кейін пульсоксиметриямен жүргізілді. Бұл үшін сенсор науқастың саусағына бекітіліп, 5-20 секундтан кейін пульсоксиметр дисплейінде екі индикатор көрсетіледі: қанның оттегімен қанығу деңгейі және пульс жиілігі. Алынған мәліметтер қатысушының картасына жазылды. Әдетте, сау адамда қанықтылық

деңгейі 95% немесе одан жоғары. Әрбір қатысушыдан кейін құрылғы спирт ерітіндісімен тазартылды [105].

3. Жоғарғы (пик) экспираторлық ағынды анықтау

Пикфлоуметрия (ағылшын тілінен – «Peak Flow» - ең жоғары ағын) – пик экспираторлық ағынды (PEF), яғни адам толық ингаляциядан кейін дем шығаруға болатын максималды жылдамдықты анықтау әдісі. Екі топтағы емделушілер үшін бұл зерттеу ауруханаға түскен кезде және шығарылған кезде пикфлоуметрмен (Omron, Жапония) орындалды. Зерттеу әдістемесі: процедура науқастың отыру немесе тұру қалпында орындалды. Алдымен науқас бірнеше тыныш тыныс алып, дем шығарды, содан кейін терең тыныс алды, пикфлоуметрдің мундштугі ерінге мықтап оралып, терең мәжбүрлі дем шығару жасалды. Әрбір сеанс үшін белгілі бір аралықпен (2-3 минут) кем дегенде 3 дем шығару қажет болды, және максималды мән таңдалды.

4. Эхокардиография

Эхокардиография General Electric Vivid 7 ультрадыбыстық аппаратымен (Норвегия) екі өлшемді эхокардиограмма мен импульстік доплер эхокардиограммасын бір уақытта регистрациясы бар 2,75 МГц жиілікті пайдаланып орындалды. Парастернальды позицияда оң жақ қарыншаның өлшемдері өлшенді, және апикальды төрт камералы позициядан сканерленді. Өкпе артериясындағы систоликалық қысым (ӨАСК) Yock P.G. мен Popp R.L. 1984 жылы ұсынған трикуспидті регургитация жылдамдығына негізделген тұрақты толқынды доплер эхокардиография әдісімен анықталды. Оң жақ атриумдағы транстрикуспидті қысым градиентінің қосындысы оң қарыншадағы систолалық қысымға тең болды (өкпе стенозы болмаған кезде) және өкпе артериясындағы систоликалық қысымды көрсетті (модификацияланған Бернулли теңдеуі).

4 кесте - Өкпе гипертензиясының 2016 жылғы ESC/ERS ұсыныстарына сәйкес классификациясы [103]

Көрсеткіш	Дәреже
30-50 мм.рт.ст	I
50-80 мм.рт.ст.	II
80-100 мм.рт.ст	III
100 мм.рт.ст.-дан жоғары	Жоғарғы өкпе гипертензиясы

2.4 Статистикалық өңдеу әдістері

Алынған мәліметтердің статистикалық талдауы IBM SPSS Statistics 20 бағдарламасының көмегімен орындалды. Деректер базасы MS Excel бағдарламасында жасалып, дайындалды, содан кейін IBM SPSS бағдарламасына импортталды. Деректер сандық және сапалық сипаттамаларға

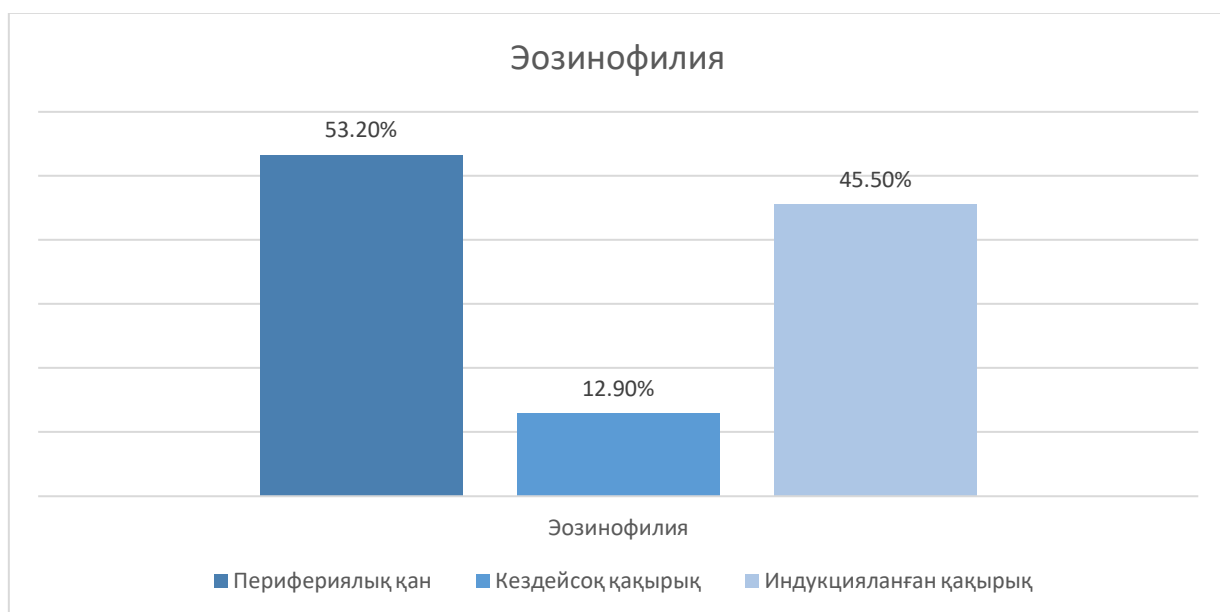
ие болды. Сандық көрсеткіштердің қалыпты таралуын тексеру 50-ге дейін бақылау үшін Шапиро-Уилк критерийі арқылы жүргізілді. Сандық көрсеткіштердің көпшілігінде қалыптыдан басқа үлестірім болды ($p < 0,05$), сондықтан сипаттамалық статистика медиананы (Me), төменгі және жоғарғы квантильдерді ($Q1-Q3$) пайдаланып орындалды. Қалыпты емес таралуы бар жұптастырылған (байланысты) үлгілер арасындағы айырмашылықтарды тексеру үшін Уилкоксон, ал жұпталмаған (байланыстырылмаған) үлгілерді тексеру үшін Mann-Whitney U критерийі сынағы қолданылды. Сапалық көрсеткіштер арасындағы байланысты бағалау Пирсон Хи-квадрат кестелерінде жүргізілді. Корреляция Спирмен корреляция коэффициентімен анықталды, мұндағы $|r| < 0,3$ – әлсіз қатынасты, $0,3 \leq |r_{xy}| < 0,7$ – орташа күшті қатынасты, және $0,7 \leq |r_{xy}|$ жоғарғы күшті корреляцияны көрсетті. Барлық нәтижелер үшін статистикалық маңызды көрсеткіш $p < 0,05$ деп алынды.

3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

3.1 ӨСОА өршуі кезінде эозинофильді қабынуды бағалау және қан мен қақырықтағы эозинофилдердің деңгейін анықтау әдістеріне салыстырмалы талдау

Эозинофилия деңгейін бағалау үшін біз жалпы қан анализінің нәтижелерін, кездейсоқ және индукцияланған қақырықтың жасушалық құрамын зерттедік.

Талдау нәтижесінде ӨСОА бар науқастарда эозинофилдердің орташа деңгейі $303,8 \pm 173,9$ жасуша/мкл құрады. 300 жасуша/мкл эозинофилия жалпы қан анализінде науқастардың жартысына жуығында және индукцияланған қақырықтағы жағдайлардың үштен бірінде анықталды (10-сурет). КҚ (кездейсоқ қақырық) жасушалық құрамын талдауда нақты нәтижені алу қиындау болды, себебі ӨСОА өршуі кезінде қақырықты жинаудағы қателіктермен немесе қиындықтармен байланысты болуы мүмкін (бронхтың бітелуінің жоғарылауы, қақырықтың тұтқырлығының жоғарылауы).



10 сурет - Зертханалық зерттеу нәтижелеріне негізделген эозинофилия жиілігі

Қан анализінің нәтижелері бойынша ӨСОА бар науқастар 2 негізгі топқа бөлінді: А ≥ 300 клетка/мкл және В < 300 клетка/мкл. GOLD ұсыныстарына сәйкес [15] қандағы эозинофилия деңгейі 100-300 жасушадан тұратын науқастардың санатын атап өткен жөн. Осыған байланысты қандағы эозинофилдердің төмен деңгейінің жиілігінде < 100 клетка/мкл – 12 жағдай (19,3%) және 100-ден 300 клетка/мкл – 17 жағдай (27,4%) анықтадық, соның

негізінде біз В тобындағы науқастарды 2 топқа бөлдік: В1: <100 клетка/мкл – 12 адам, В2: 100-299 клетка/мкл – 17 адам.

Қандағы эозинофильдер деңгейі, ӨҚ және ИҚ (индукцияланған қақырық) арасындағы байланысты анықтау үшін біз Спирман әдісі бойынша корреляциялық талдау жүргіздік. 5-кестеден көрініп тұрғандай, нәтижелер қан эозинофилиясының параметрлері мен КҚ арасындағы әлсіз байланысты көрсетті, бұл сонымен қатар КҚ-та жасушалық құрамды зерттеудің нәтижесінің жеткіліксіздігін көрсетуі мүмкін.

5 кесте - Қандағы және өздігінен шығатын қақырықтағы эозинофилдер деңгейін корреляциялық талдау нәтижелері

Көрсеткіш	Корреляциондық байланыс сипаттамасы		
	r	байланыс	p value
Қандағы эозинофильдер	0,251	Тікелей, орташа	p<0,05
ӨҚ-дағы эозинофильдер			

Ескерту: r – корреляция коэффициенті, p – көрсеткіштерді салыстыру (Спирмен критерийі)

ӨҚ-қа қарағанда, қандағы эозинофилдердің деңгейі мен ИҚ арасындағы корреляциялық талдау тікелей күшті байланысты анықталды (6-кесте), бұл қан эозинофилия түріндегі организмнің жүйелік реакциясы мен тыныс алу жолындағы жергілікті эозинофилия арасындағы байланысты растайды.

6 кесте - Қандағы және индукцияланған қақырықтағы эозинофилдердің корреляциялық талдауының нәтижелері

Көрсеткіш	Корреляциондық байланыс сипаттамасы		
	r	Байланыс	p value
Қандағы эозинофильдер	0,816	Тікелей, күшті	p<0,05
ИҚ эозинофильдер			

Содан кейін кездейсоқ және ИҚ арасында талдау жүргізілді, ол маңызды корреляциялық байланысты көрсетті.

7 кесте - Өздігінен шыққан қақырық және индукциялық қақырықты корреляциялық талдау нәтижелері

Көрсеткіш	Корреляциондық байланыс сипаттамасы		
	r	Байланыс	p value
ӨҚ эозинофильдер	0,320	Орташа, тікелей	P<0,05
ИҚ-дағы эозинофильдер			

Осылайша, ӨСОА өршуі кезінде эозинофилдердің абсолютті санын ЖҚА (жалпы қан анализі) (53,2%) және индукцияланған қақырықта – 45,6% зерттеу нәтижелері бойынша бір бірімен корреляция деңгейі жоғары ($r=0,86$) эозинофильді типті қабынудың жоғары үлесі анықталды. ӨҚ-та жасуша құрамын зерттеу әдісінде ақпарат жеткіліксіз болып шықты, бұл тыныс алу жолдарындағы эозинофильді қабынуды бағалауда бұл әдістің мәнін төмендетеді.

3.2 Ауруханаға дейінгі кезеңде эозинофильді фенотипі бар Е санатындағы ӨСОА ағымының ерекшеліктері.

Бастапқы кезеңде біз науқастардың топтарын негізгі сипаттамалары бойынша салыстырдық (жасы, темекі шегу статусы, кәсіби зияндылығы, қосалқы созылмалы аурулары). 8-кестеден көріп отырғанымыздай, эозинофильді қабыну фенотипі бар науқастарда темекі шегу өтілі В тобына қарағанда қысқа болды. Екі топта да зиянды өндірістік факторлары бар кәсіптердің ішінде жүргізуші, машинист, өрт сөндіруші мамандықтары жиі кездеседі, ал сирек кездесетін професиялар қатарында дәнекерлеуші және кенші болды. В тобында бұл мамандықтардың жоғары жиілігі анықталды ($p<0,05$). Екі топтағы қатар жүретін ауруларды талдау кезінде В тобындағы коронарлық артерия ауруы мен қант диабетінің жиілігі А тобына қарағанда жоғары болды, бұл жалпы қауіп факторы – темекі шегумен байланысты болуы мүмкін.

8 кесте - Эозинофилді қабынуға байланысты ӨСОА бар науқастардың сипаттамасы

Сипаттама	Группа А (n=33)	Группа В (n=29)	P value
Жас	67,2 ± 8,1	65,6 ± 9,3	p=0,564
Ауру өтілі	14,58 ± 5,12	12,76 ± 4,74	p=0,152

Темекі шегу индексі	41,5 ± 18,1	56,1 ± 20,5	p=0,000
ҚД (қант диабеті)	6,1%	10,3%	p=0,005
АГ (артериалды гипертензия)	60,6%	58,6%	p=0,156
ЖИА (жүректің ишемиялы ауруы)	6,1%	13,8%	p=0,001
Көлік жүргізуші	30,3%	44,8%	p=0,001
Машинист	10,3%	15,1%	p=0,002
Пеш жағушы	2,4%	10,3%	p=0,000

Келесі кезеңде ӨСОА ағымын, өршу жиілігін және жедел жәрдем шақыртуларын, өткен жылдағы ауруханаға жатқызу санын, мүгедектіктің болуын және кеуде қуысының КТ сегменті нәтижелері бойынша қайтымсыз құрылымдық бұзылулардың ауырлығын бағалау үшін зерттелді.

9-кестеден көріп отырғанымыздай, салыстырмалы талдау жүргізу кезінде өршу саны және жедел жәрдем шақыртулары сияқты сипаттамаларда статистикалық маңызды айырмашылықтар ($p < 0,05$) анықталды. Тұрақты еңбекке жарамсыздық көрсеткішінде айтарлықтай айырмашылықтар алынды, зерттелушілердің көпшілігінде осы ауру бойынша В тобында мүгедектік болды ($p < 0,012$).

9 кесте - А және В топтарындағы ӨСОА ағымының салыстырмалы талдауы

Сипаттама	Группа А n=33	Группа В n=29	P value
Аурудың өршу саны	5,09±1.3	3,4±1,4	p=0,001
Жедел жәрдем шақыртулар саны	3,5±1,2	2,3±1,1	p=0,001
Госпитализация саны	2 (2-2)	2 (1,5-2)	p=0,432
Мүгедектік	12,1%	31,03%	p= 0,012
Эмфизема	66,6%	65,5%	p=0,231
Фиброз	6,06%	27,5%	p= 0,001

Бронхоэктаздар	9%	13,8%	p=0,047
----------------	----	-------	---------

Әрі қарай, біз В1 және В2 кіші топтарында ұқсас талдау жүргіздік, ол анамнездік деректерде айтарлықтай айырмашылықтардың жоқтығын көрсетті, бірақ мүгедектік пен КТ бойынша өкпедегі құрылымдық өзгерістердің ауырлығында статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтады (10-кесте). Алынған нәтижелер нейтрофильді қабыну кезінде өкпе құрылымындағы қайтымсыз өзгерістер айқынырақ болатынын растайды, бұл науқастардың жағдайына айтарлықтай әсер етеді және көбінесе мүгедектікке әкеледі. ӨСОА-ның эозинофильді фенотипі бронхтың обструкциясының қайтымдылығымен байланысты болуы мүмкін, сондықтан А тобындағы ауыр емес өршу және шұғыл көмекке жүгіну жиілігі В тобына қарағанда сенімді түрде жоғары, ал КТ-дағы мүгедектік пен КТ-дағы қайтымсыз өзгерістер онша айқын емес болып табылады.

10 кесте - В1 және В2 топтарындағы ӨСОА ағымының салыстырмалы талдауы

Сипаттама	Группа В1 (n=12)	Группа В2 (n=17)	P value
Асқынулар саны	3,7±1.3	3,34±1,5	p=0,384
Жедел жәрдем шақыртулар саны	2,56±1,01	2,25±1,07	p=0,415
Госпитализация саны	2 (2-3)	2 (1-2)	p=0,445
Мүгедектік	44,4%	25%	p=0,001
Эмфизема	88,8%	45%	p=0,001
Фиброз	0	40%	p=0,001
Бронхоэктазы	25%	23,5%	p=0,645

Қандағы эозинофилия деңгейі мен бір жылдағы өршу саны арасындағы корреляциялық талдау көрсетілген параметрлер арасындағы орташа күште оң тікелей байланысын көрсетті (11-кесте).

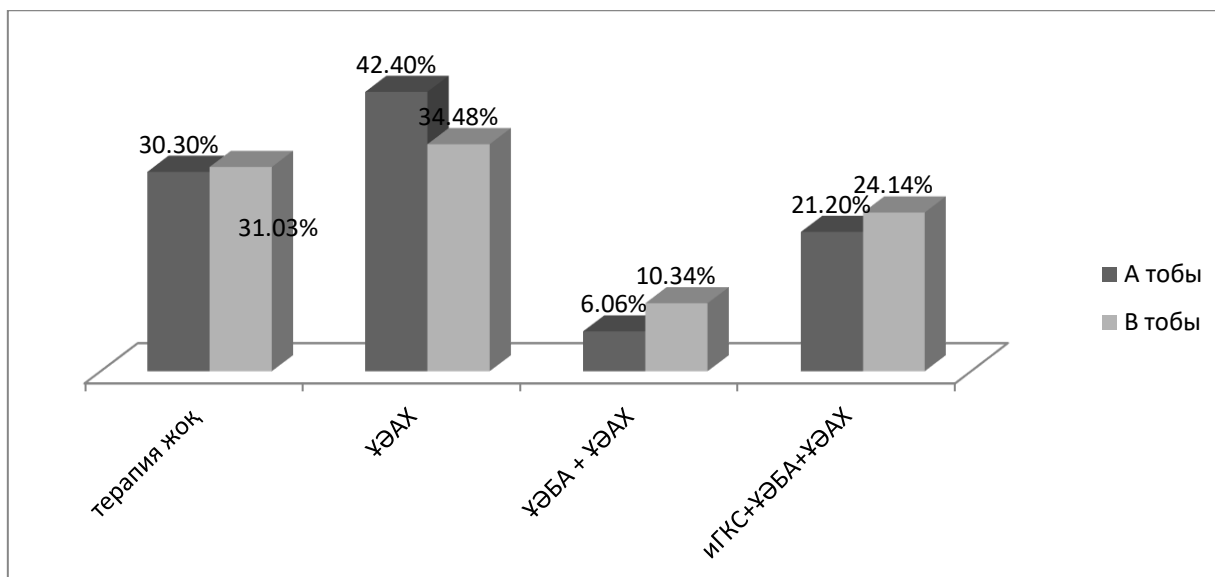
11 кесте - Бір жылдағы өршу саны мен эозинофилия арасындағы корреляциялық талдау нәтижелері

			1 жылдағы асқынулар саны	эозинофильдер
ро Спирмена	1 жылдағы асқынулар саны	Корреляция коэффициент	1,000	,524**
		Мэн. (2-жақты)	.	,000
		N	62	62
	эозинофильдер	Корреляция коэффициент	,524**	1,000
		Мэн. (2-жақты)	,000	.
		N	62	62

Осылайша, E санатындағы ӨСОА эозинофильді және нейтрофильді фенотиптері бар науқастар жасына, ауру өтіліне, қосалқы созылмалы ауруларға, ауруханаға жатқызу санына байланысты аз ерекшеленді. Алайда, эозинофильді қабынуы бар А тобында темекі шегу статусы, мүгедектік жиілігі және КТ-дағы құрылымдық өзгерістер В тобына қарағанда айтарлықтай аз болды.

3.3 Госпитализацияға дейінгі кезеңде эозинофильді фенотипі бар E санатындағы ӨСОА негізгі терапиясының көлемі мен тиімділігін бағалау.

Біз ауруханаға дейінгі кезеңде негізгі терапияны қолдануды талдадық. Сауалнама арқылы мынаны анықтадық: екі топта да науқастардың үштен біріне жуығы тұрақты негізгі терапияны алмаған (11-сурет). Қалған емделушілерде тиотропий бромидімен монотерапия жиі қолданылды, ал индакатерол мен тиотропий бромидінің біріктірілімі түріндегі қосарлы бронходилататорлық терапия азырақ қолданылды. Ингаляциялық кортикостероидтар бронходилататорлармен біріктірілімде шамамен бірдей жиілікте тағайындалды, бұл ингаляциялық кортикостероидтарды тағайындау туралы шешім қабылдау үшін ауруханаға дейінгі кезеңде ӨСОА фенотипінің нақтыланбағанын көрсетеді.



11 сурет - Амбулаторлық сатыдағы негізгі терапия

Екі топтағы ӨСОА негізгі емінде өршу жиілігі мен ингаляциялық кортикостероидтарды қолдану арасындағы байланысты анықтау үшін біз корреляциялық талдау жүргіздік, бұл А тобындағы орташа күштің теріс қатынасын анықтады (кесте 12).

12 кесте - А тобындағы ингаляциялық кортикостероидтарды қолдану мен өршу жиілігі арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижесі

Көрсеткіш	Корреляциялық байланыс сипаттамасы		
	r	Байланыс	p value
Асқыну жиілігі	-0,536	Орташа, теріс	P<0.05
ИГКС			

В тобында өршу мен ингаляциялық кортикостероидтарды қолдану ($r = -0,101$) арасында айтарлықтай байланыс болған жоқ, бұл байланысты жеңіл эозинофильді қабынумен емделушілердегі өршудің алдын алуда ингаляциялық кортикостероидтардың төмен тиімділігін растау ретінде қарастыруға болады.

Осылайша, зерттеу нәтижелері ауруханаға дейінгі кезеңде Е санаты ӨСОА негізгі терапиясы дәрілік заттарды тұрақты қолдануды және қабыну фенотипіне байланысты ингаляциялық кортикостероидтарды тағайындауды талап ететін халықаралық GOLD стандарттарына сәйкес келмейтінін көрсетті. GOLD Е санатындағы емделушілерде қысқа әсерлі антихолинергик (ҚӘАХ) немесе ұзақ әсерлі антихолинергик (ҰӘАХ) монотерапия қарастырылмайды, ал

зерттелген науқастарда бұл ең көп таралған қолданатын терапия болды. Эозинофилді фенотип үшін ингаляциялық кортикостероидтарды тағайындаудың маңыздылығы науқастардың осы тобында өршу жиілігі мен ингаляциялық кортикостероидтарды тағайындау арасындағы орташа кері тәуелділікті анықтаған корреляциялық талдау нәтижелерімен көрсетілген.

3.4 Клиникалық симптомдардың ауырлығы және эозинофильді қабыну дәрежесіне байланысты ӨСОА өршуі кезіндегі емнің тиімділігі.

Зерттеуіміздің келесі кезеңі екі топтағы ӨСОА-ның өршуі бар науқастардың клиникалық симптомдарын зерттеу болды, сондықтан біз ауруханаға түскен кезде клиникалық көрсеткіштерге салыстырмалы талдау жасадық.

Науқасты қабылдау кезінде сұрақ қою арқылы жетекші респираторлық симптомдар (жөтел, еңтігу) визуалды аналогтық шкала (ВАШ) және Борг шкаласы арқылы бағаланды. 13-кестеден екі топта да түскен кездегі жөтел мен еңтігу қарқындылығында айтарлықтай айырмашылықтар болмағаны көрсетілген.

13 кесте - А және В топтарында түскен кездегі жөтел мен еңтігудің ауырлығы

Клиникалық респираторлық симптомдар	Группа А n=33	Группа В n=29	p value
Жөтел, ВАШ бойынша баллдар	4 (3-5,5)	4,7 ± 2,6	p=0,706
Еңтігу, Борг шкаласы бойынша баллдар	5,21 ± 2,2	5,9 ± 1,9	p=0,205

Кіші топтардағы тыныс алу белгілерінің ауырлығын талдай отырып, В1 тобында еңтігудің ауырлығы анықталды, бұл осы топтағы өкпе тінінде қайтымсыз құрылымдық өзгерістердің болуын көрсетеді (14-кесте).

14 кесте - В1 және В2 кіші топтарындағы түскен кездегі жөтел мен еңтігудің ауырлығы

Клиникалық респираторлық симптомдар	Группа В1 n=12	Группа В2 n=17	p value
Жөтел, ВАШ бойынша баллдар	4 (3-7)	4,5 ± 2,1	p=0,418

Ентiгу, Борг шкаласы бойынша баллдар	7,0 ± 1,8	5,4 ± 1,8	p=0,037
--------------------------------------	-----------	-----------	---------

Әрi қарай, бiз А және В топтарында және В1 және В2 кiшi топтарында САТ бағалау тестiмен салыстырдық, бұл бiзге А және В топтарында статистикалық айырмашылықты көрсетпедi, дегенмен кiшi топтарды салыстырған кезде В1 науқастары В2 кiшi тобына қарағанда ӨСОА-ға күштi әсер еттi (15-кесте). Алынған деректер қабынудың нейтрофилдi түрi бар науқастарда айқынырақ клиникалық симптомдарды көрсетедi.

15 кесте - Қабылдау кезiнде топтар мен кiшi топтардағы ӨСОА бағалау тестiнiң салыстырмалы талдауы

Топтар	А n=33	В n=29	p value	В1 n=12	В2 n=17	p value
САТ	18,8±6,1	18,9±5,8	p=0,95	23,3±4,1	16,9±5,5	p=0,03

16-кестеде тыныс алу жеткiлiксiздiгiнiң параметрлерiнiң салыстырмалы сипаттамасы көрсетiлген, бұл деректер бiзге В тобында тыныс алу жеткiлiксiздiгiнiң айқынырақ екенiн көрсетедi, бұл сатурацияның төмендеуiмен және тыныс алудың жоғары жылдамдығымен көрiнедi, бұл да құрылымдық өзгерiстердiң әсерiн сипаттайды; Артериялық қан газының көрсеткiштерi бойынша статистикалық айырмашылықтар болған жоқ.

16 кесте - А және В топтары арасындағы тыныс жетiспеушiлiгiнiң салыстырмалы сипаттамасы

Көрсеткiш	Группа А n=33	Группа В n=29	P value
ТАЖ	26,7 ± 2,61	28,2 ± 2,64	p=0,030
Сатурация	91,8 ± 2,8	88,3± 5,4	p=0,002
PO ₂	79,35 ± 8,08	77,3 ± 12,8	p =0,264
PCO ₂	42,4 ± 5,5	40,7 ± 7,9	p=0,328

17-кесте бізге бұрынғы салыстырмалы талдауға ұқсас нейтрофильді қабынуы бар топтағы тыныс жетіспеушілігінің айқын құбылыстарын тағы да көрсетті.

17 кесте - В1 және В2 топшалары арасындағы тыныс жетіспеушілігінің салыстырмалы сипаттамасы

Көрсеткіш	Группа В1 n=12	Группа В2 n=17	P value
ТАЖ	29,67 ±1,2	27,65 ± 1,8	p=0,038
Сатурация	86,1 ± 3,8	89,35± 5,8	p=0,241
PO ₂	76,58 ± 15,06	76,2 ± 12,4	p=0,94
PCO ₂	41,6 ±6,1	42,7 ±8,7	p=0,76

Келесі кезең зертханалық мәліметтерді салыстырмалы талдау (қан мен қақырықты зерттеу) болды.

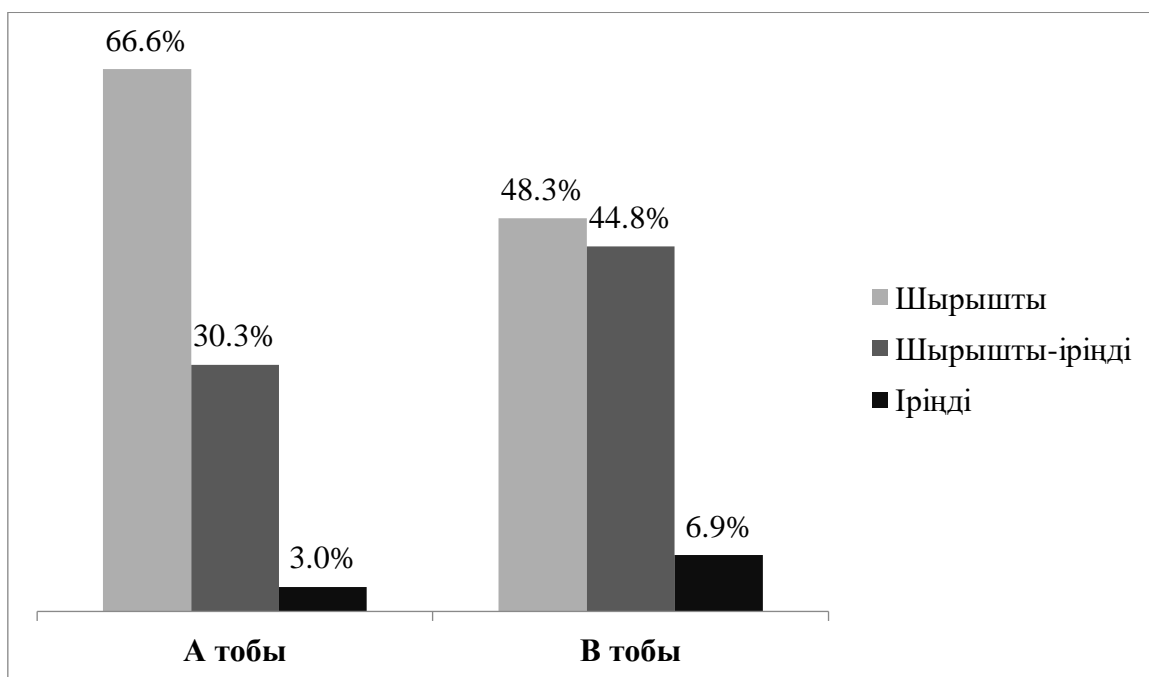
18-кестеде жалпы қан анализінің нәтижелері берілген. Қандағы лейкоциттердің деңгейі инфекцияның өршуінің көрсеткіші ретінде талданды, В1 тобында лейкоциттер деңгейі А тобымен салыстырғанда жоғары болды, сонымен қатар нейтрофилдер мен СРБ деңгейінде топтарда айтарлықтай айырмашылық болды, бұл эозинофилиясыз кіші топтарда нейтрофильді қабынуды көрсетеді.

18 кесте - Қабылдау кезінде қанның салыстырмалы зертханалық көрсеткіштері

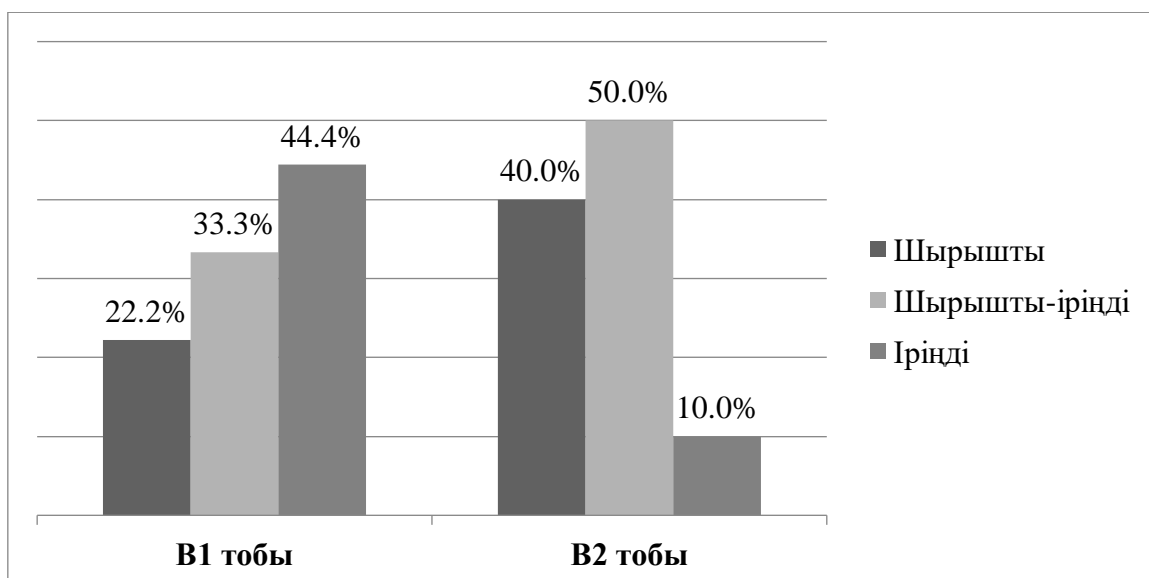
Көрсеткіш	Группа А n=33	Группа В 2 n=17	Группа В1 n=12	P value
Гемоглобин	147,9 (138-156,5)	152 (143,5-163)	143 (129,5-155,5)	p=0,506
Лейкоциттер	9,17 ±2.71	8,8± 2,6	10,7 ±3,9	p=0,003
Нейтрофилдер	5.76±2.52	6,53±2,82	8,71±3,82	p=0,047
Таяқшалы ядролы	4,8 ±2,0	4,2 ±2,3	5,8 ±2,8	p=0,05

нейтрофилдер				
СРБ	15.9 ±32.2	23,4 ±36,7	104 (13,5-152,5)	p=0,000

Содан кейін біз қабылдау кезінде қақырықтың іріңділігінің сипаты мен дәрежесін бағаладық. 12, 13-суреттерде көрсетілген макроскопиялық зерттеу мәліметтері бойынша А тобында қақырықтың шырышты сипаты жиі анықталса, В тобында шырышты-іріңді сипат басым, ал В1 тобында ең аз эозинофилдер деңгейінде қақырықтың іріңді сипаты екені анықталды ($p < 0,001$).



12 сурет - А (n=33) және В (n=29) топтарындағы қақырықтың бөліну сипаты



13 сурет - В1 (n=12) және В 2 (n=17) кіші топтарындағы қақырық бөліну сипаты

Қақырықтың жасушалық құрамын микроскопиялық зерттеу де А және В топтарындағы лейкоциттердің құрамындағы статистикалық маңызды айырмашылықты анықтады (тиісінше $5,4 \pm 3,2$ және $19,3 \pm 15,5$) ($p=0,000$).

Алынған деректер эозинофильді фенотипі бар емделушілерде өршудің инфекциялық сипаты азырақ немесе айқын емес екенін көрсетеді, сондықтан науқастардың осы тобында бактерияға қарсы терапияны тағайындау мәселесі қандағы қабыну және қақырық өзгерістерін ескере отырып жеке шешілуі керек.

Жүрек-тыныс алу жүйесінің функционалдық жағдайын бағалау үшін спирометрия және эхокардиография (ЭХО-КГ) көмегімен сыртқы тыныс алу функциясына зерттеу жүргізілді, оның нәтижелері 19, 20 кестелерде көрсетілген.

19 кесте - А және В топтарындағы аспаптық зерттеу әдістерінің деректері

Көрсеткіш	Группа А n=33	Группа В n=29	P value
ФДК1	1,50 (1,30-1,80)	1,434±0,58	p=0.301
ФДК1%	57.26±12.9	53.7±18.85	p=0,39
ФӨӨС	2.01±0.6	1.85±0.8	p=0,36
ФӨӨС%	65.0 ±16.1	58.3±20.07	p=0,15
ФДК1/ФӨӨС	70,564±8,504	68,00 (62,70-72,750)	p=0,31
Жоғарғы (пик) экспираторлық ағынды анықтау	149,4±39	143,8±52	p=0,631

В1 және В2 кіші топтарында спирометрия параметрлерінің салыстырмалы талдауы елеулі айырмашылықтарды анықтаған жоқ, мысалы, В1 кіші тобында ОФВ1 1,4 (1,15-1,90) л, ал В2 кіші тобында - 1,7 (1,4-2,5) л, ФЖЕЛ - $1,53 \pm 0,61$ л және тиісінше $1,9 \pm 0,7$ л болды ($p > 0,05$).

Жағдайдың ауырлығына байланысты түскен кезде спирометрияны жүргізу мүмкін болмағандықтан, бірінші күні бронхтың бітелу дәрежесі пикфлоуметрия көмегімен бағаланды. Нәтижелер әртүрлі топтарда айтарлықтай ерекшеленбеді: А - $149,4 \pm 39$ л/мин, В - $143,8 \pm 52$ л/мин, алайда В1 кіші тобында

ең төмен нәтижелер - $122,2 \pm 36,3$ л/мин болды.

ЭХО-КГ деректері бойынша екі топтағы емделушілерде ӨАСҚ (РСДЛА) шамалы жоғарылауы, TAPSE аздап төмендеудің белгілері байқалды, бірақ жүректің оң жақ бөліктерін сипаттайтын параметрлерде айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ (20-кесте). Дегенмен, В1 кіші тобында айқын өзгерістерге тенденция байқалды.

20 кесте - Топтар арасындағы ЭХОКГ көрсеткіштерінің жалпы сипаттамасы

Көрсеткіштер	Группа А	Группа В 2	Группа В1	P value
Оң жүрекше	$28,6 \pm 4,9$	$27,5 \pm 4,3$	$24,4 \pm 5,4$	$p=0,035$
ӨАСҚ (РСДЛА)	$28,48 \pm 14,1$	$27,7 \pm 12,5$	$30,4 \pm 10,8$	$p=0,051$
TAPSE	$1,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,13$	$1,8 \pm 0,3$	$p=0,740$
Шығарылу фракциясы	$58,8 \pm 5,8$	$57,2 \pm 4,9$	$57,4 \pm 4,7$	$p=0,60,1$

ӨСОА өршуінің ағымын салыстырмалы түрде бағалау үшін біз ауруханада болудың орташа ұзақтығын және инвазивті емес желдету аппараттарына қажеттілігін талдадық. 21-кестеде көрсетілгендей, эозинофильді фенотипі бар науқастардың стационарда болуының орташа ұзақтығы В тобына қарағанда айтарлықтай төмен болды. В тобына қарағанда, А тобында инвазивті емес желдету аппараттарына қажеттілігі талап етілмеді, бұл В тобындағы аурудың ауыр деңгейде екенін көрсетеді және терапияның әсері азырақ болуы мүмкін.

21 кесте- А және В топтарындағы ӨСОА өршу ағымының салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Группа А	Группа В	p value
Гостализацияда болған күн саны	$7,4 \pm 3,5$	$11,4 \pm 5,6$	$p=0,001$
ИЖ (инвазивті емес желдету)	0	10,3%	$p=0,000$

А және В тобындағы барлық емделушілерге үшінші буын цефалоспоринді антибиотиктерді, парентеральді кортикостероидтарды, бронходилататорларды және муколитиктерді қамтитын өршуі үшін стандартты терапия тағайындалды. Пациенттердің емге жауабын бағалау үшін клиникалық симптомдардың динамикасына және зертханалық көрсеткіштерге салыстырмалы талдау жүргізілді. Келесі көрсеткіштер бойынша статистикалық

маңызды айырмашылықтар анықталды: жөтел дәрежесі, еңтігу, тыныс алу жиілігі, сатурация, жоғарғы (пик) экспираторлық ағынды анықтау және САТ бағалау тесті (22-кесте).

22 кесте - А және В топтарындағы клиникалық симптомдардың динамикасы

Клиникалық симптомдар	Группа А n=33		p value	Группа В n=29		p value
	Түскен кезде	Шығарылған кезде		Түскен кезде	Шығарылған кезде	
Жөтел, ВАШ бойынша балл	4 (3-5,5)	1 (0-1)	0,000	4,7 ± 2,6	1 (1-1)	0,000
Еңтігу, Борг шкаласы бойынша балл	5,21 ± 2,2	2 (1-3)	0,000	5,9 ± 1,9	2 (2-3)	0,000
САТ	18,8±6,1	12,48±5,3	0,001	18,9±5,8	12,5±4,3	0,001
ТАЖ	26,7 ± 2,61	19,06± 1,9	0,000	28,2 ± 2,64	19,06± 1,9	0,000
SpO2	91,8 ± 2,8	95,8 ± 1,7	0,000	88,3± 5,4	93,7 ± 2,16	0,045
Жоғарғы (пик) экспираторлық ағынды анықтау	149,4±39	321,5±57,2	0,000	143,8±52	258,6±62,7	0,000

23-кестеден көріп отырғанымыздай, ГКС терапиясын қолдану кезінде эозинофильдердің төмендеуі байқалды, В тобында лейкоциттер, нейтрофилдер және СРБ деңгейінің төмендеуі байқалды, бұл антибактериалды терапия

тағайындаумен байланысты болды.

23 кесте- А және В топтарындағы зертханалық көрсеткіштер динамикасы

Көрсеткіш	Группа А n=33		p value	Группа В n=29		p value
	Түскен кезде	Шығарылған кезде		Түскен кезде	Шығарылған кезде	
Гемоглобин	147,9 (138-156,5)	143,5 (136-151)	0,064	150,6 (141-160)	149,3±14,2	0,751
Лейкоциттер	9,17 ±2.71	8.74 ±2.21	0,647	9,42 ± 3.14	7.88 ±2.66	0.045
Эозинофильдер	420 ± 25,3	20(00-200)	0,000	170 (50-220)	3(0-85)	0,000
нейтрофильдер	5.76±2.5 2	5.57±2.87	0,824	7.2 ±3.29	5,2 (3,7–7,05)	0,502
Таяқшалы ядролы нейтрофильдер	4,8 ±2,0	3,0± 1,5	0,250	4,5 ±2,4	2,9±1,45	0,032
СОЭ	15,6± 7,5	11,3±6,9	0,032	17,3±6,6	11,6 ±6,14	0,001
СРБ	15.9 ±32.2	3.1±4.5	0,000	44 ±61.6	6.8 ±8.1	0,000

Осылайша, біз жүргізген талдаудан кейін өршу кезеңінде Е санатындағы ӨСОА науқастардың, эозинофильді фенотипі бар топтың тыныс алу жеткіліксіздігі аз болғаны, көмекші вентиляциялық аппаратты қажет етпегені, обструкциялардың қайтымды болғаны, ГКС терапиясын тағайындау аясында клиникалық симптомдардың жақсарғаны, стационарда аз болғаны анықталды.

ҚОРЫТЫНДЫ

ӨСОА-ның өршуі аурудың ағымына және оның өршуіне, сондай-ақ осы аурудан болатын өлімге әсер ететін фактор екенін түсіну қажет. Қазіргі уақытта эозинофилдер деңгейінің жоғарылауы ӨСОА ағымының және өршуінің клиникалық және функционалдық ерекшеліктерінің биомаркерлерінің бірі екендігі көрсетілді. GOLD жаңартылған нұсқасы ӨСОА бар науқастарда қандағы эозинофил деңгейін бағалауды ұсынады, бұл маңызды және бүкіл әлем бойынша белсенді зерттеу нысаны болып табылады. Алайда Қазақстанда мұндай зерттеулер жүргізілген жоқ, сондықтан біздің зерттеуіміздің мақсаты негізгі терапияны оңтайландыру үшін ӨСОА өршуі кезіндегі эозинофильді қабыну дәрежесін бағалау болды.

Зерттеу Астана қаласы, "№2 қалалық көпбейінді аурухана" ШЖҚ МКК пульмонология бөлімшесінің базасында жүргізілді. Алып тастау критерийлерін қолданып, келісім алғаннан кейін зерттеулерге 62 қатысушы қосылды. Әрі қарай перифериядағы қандағы эозинофилдердің деңгейін ескере отырып, 2 топқа бөлінді (А тобында эозинофилдер ≥ 300 клетка/мкл - 33 адам, В тобында эозинофилдер < 300 клетка/мкл - 29 адам, содан кейін В тобы эозинофилдердің деңгейіне байланысты екі топшаға бөлінді (В1 < 100 жасуша/мкл, В2 ≥ 100 жасуша/мкл).

ӨСОА өршуі бар науқастарда қандағы және қақырықтағы эозинофилдердің деңгейін анықтау арқылы эозинофильді қабынудың ауырлығын бағалау үшін қандағы, кездейсоқ және индукцияланған қақырықтағы эозинофилдердің деңгейін санай отырып, келесі деректер алынды және талданды: қанда эозинофилия 53,2%, кездейсоқ қақырықпен 21,2%, индукциялық қақырықта 45,5% анықталды. Қабынудың эозинофильді түрінің жоғары үлесін ЖҚА және индукцияланған қақырықтағы эозинофилдердің абсолютті санын зерттеу нәтижелері бойынша анықтадық. Бұл параметрлер арасында жоғары корреляция анықталды ($r=0,86$). Кездейсоқ қақырықтың жасушалық құрамы арқылы зерттеу ең тиімсіз әдіс болып табылатыны анықталды.

Әрі қарай, эозинофильді қабыну дәрежесіне байланысты ӨСОА ағымы және амбулаторлық сатыдағы негізгі терапияның тиімділігі бағаланды. Зерттеу нәтижелері бойынша біз келесі деректерді алдық: В тобындағы емделушілерде темекі шегу индексі айтарлықтай жоғары болды ($56,1 \pm 20,5$ қорапта), мүгедектік 31,03% -да байқалды, А тобындағы науқастар жиі өршулермен және жедел жәрдемге жиі қоңырау шалумен белгіленді. Кәсіптік қауіп факторларын талдау кезінде В тобында жүргізуші, машинист, өрт сөндіруші сияқты мамандықтардың жиілігі жиірек болды, бұл өндірістік аэрозольдер мен ӨСОА болуы арасындағы байланысты көрсетеді. А және В топтарында ең жиі кездесетін қосалқы созылмалы ауруларға артериялық гипертензия (АГ) (60,6%

қарсы 58,6%, $p > 0,05$), қант диабеті (ҚД) (6,1% қарсы 10,3%, $p < 0,05$), жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) болды) (6,1% қарсы 13,8%, $p < 0,05$).

Эозинофилдер деңгейі мен ӨСОА ағымы арасындағы статистикалық маңызды қатынастарды іздеу үшін Спирман корреляция коэффициентін қолдану арқылы корреляциялық талдау жүргізілді. Корреляцияны талдау кезінде жылына өршу жиілігі мен эозинофилия деңгейі ($p < 0,000$) сияқты көрсеткіштер арасында орташа оң корреляция анықталды.

Амбулаторлық базалық терапияны талдау кезінде айтарлықтай айырмашылықтар табылмады, яғни дәрі-дәрмектерді тағайындау кезінде эозинофилия деңгейі ескерілмеді. Екі топта да пациенттердің үштен біріне жуығы тұрақты негізгі терапияны алмаған және ингаляциялық кортикостероидтарды қабылдау жиілігінде айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ (А-21,2%, В-24,1%) тиотропий бромидімен монотерапия жиі қолданылған (42,4% қарсы 34,5%), қос бронходилататорлық ем (6,1% 10,3%) сирек қолданылған. В1 эозинофилиясы жоқ топта 31,3% ИГКС терапиясы тағайындалды, сонымен қатар 33,3% ҰӘБА монотерапиясын қолданды. Корреляциялық талдау нәтижелері бойынша өршу жиілігі мен науқастардың осы тобындағы ИГКС тағайындауы арасында орташа күшті кері байланыс анықталды.

Амбулаторлық сатыда кортикостероидтарды тағайындау кезінде эозинофильді қабыну дәрежесі бағаланбаған. Перифериялық қандағы эозинофилдердің санын бағалау ӨСОА бар науқастарды тексерудің маңызды құрамдас бөлігі болып табылатынын ескеру қажет.

Біз клиникалық симптомдардың ауырлығын және эозинофильді қабыну дәрежесіне байланысты ӨСОА өршуін емдеудің тиімділігін зерттедік.

Жөтел және еңтігу сияқты жетекші клиникалық симптомдарды шкала арқылы талдағанда, екі топта да статистикалық тұрғыдан қатты айырмашылық болған жоқ. ВАШ медианасы А тобында қабылдау кезінде 4 (3-5,5), В тобында $4,7 \pm 2,6$ болды, алайда В1 тобындағы эозинофилия жоқ топтарды талдаған кезде Борг шкаласы көрсеткіштері $7,0 \pm 1,8$ болды, бұл осы санаттағы науқастардың тыныс алу жеткіліксіздігін көрсетеді. А тобында тыныс алу жеткіліксіздігі азырақ болды, ал В тобында тыныс алудың орташа жиілігі $28,2 \pm 2,64$, сатурация $88,3 \pm 5,4$ және инвазивті емес ИВЛ аппараты 10,3% жағдайда қолданылған ($p = 0,005$). ӨСОА науқастың өмір сапасына әсері САТ бағалау сынағы арқылы бағаланды, оның нәтижелері А және В топтарында айтарлықтай айырмашылық жоқ екендігін көрсетті, бірақ эозинофилдердің саны ең азы В1 кіші топта $23,3 \pm 4,1$ айтарлықтай әсері бар екендігі белгілі болды. А және В топтарын салыстыра отырып, қабылдау кезінде алынған жалпы қан анализінде зертханалық көрсеткіштердің деректері анықталып, В тобында нейтрофилдердің жоғарылауы ($5,76 \pm 2,52$ -ге қарсы $7,2 \pm 3,29$), СРБ ($15,9 \pm 32,2$ -ге қарсы $44 \pm 61,6$) анықталды. Бұл қақырықты макроскопиялық зерттеу нәтижелерінде, көбінесе шырышты-іріңді, іріңді қақырықты болуымен расталды. Барлық емделушілерге ӨСОА өршуіне арналған стандартты терапия тағайындалды, А тобындағы ГКС терапиясын қолдану фонында жақсы қайтымдылық көрсетті және тағайындалған терапияға жауап беру оңай болды, бұл клиникалық

симптомдар мен обструкцияның жоғарғы (пик) экспираторлық ағынды анықтау қайтымдылығында айтарлықтай айырмашылықтар көрсетті.

Жұмысымыздың нәтижесінде біз келесі қорытындылар мен практикалық ұсыныстарды тұжырымдай алдық.

ТҰЖЫРЫМ

1. ӨСОА өршуі кезінде қабынудың эозинофильді түрінің жоғары үлесі анықталды. Ең ақпараттысы қандағы эозинофилдерді анықтау болды-53,2%. Индукцияланған қақырықты зерттеу қанмен салыстырмалы нәтиже көрсетті - 45,6% ($r=0,86$). Өздігінен қақырықтағы эозинофилдерді зерттеу қан эозинофилиясымен ($r=0,2$) әлсіз байланысты, төмен нәтиже көрсетті (12,9%).

2. Эозинофильді фенотипі бар топтағы ӨСОА Е категориясының өршуінде емдеу аясында бронхиалды обструкцияның қайтымдылық дәрежесі эозинофильді қабынудың төмен дәрежесі бар топқа қарағанда жоғары болды, бұл дем шығарудың ең жоғары жылдамдығының сенімді өсуімен көрінді ($321,5 \pm 57,2$ vs $218,6 \pm 62,7$, $p=0,000$).

3. ӨСОА эозинофильді фенотипі бар емделушілерде өршу ықтималдығы жоғары болды ($5,09$ vs $3,4$, $p<0,05$) және жедел медициналық көмек шақырулары байқалды ($3,5$ vs $2,3$ $p<0,05$), көбінесе жеңіл өршулерге байланысты. Темекі шегу индексі, өкпенің КТ-дағы құрылымдық өзгерістер, мүгедектік нейтрофильді қабынуы бар топта айқынырақ болды.

4. Ауруханаға дейінгі кезеңдегі ӨСОА негізгі терапиясы екі топта да 30% тұрақты емес болды. А тобында иГКС тағайындау өршу жиілігінің сенімді төмендеуіне әкелді ($r=-0,54$). GOLD базисті терапия алгоритміне сәйкестікті бағалау кезінде эозинофилиямен ауыратын науқастарда ≥ 300 кл/мкл жағдайлардың 78% иГКС тағайындалмағаны анықталды, ал эозинофилдер саны <100 кл/мкл негізсіз иГКС 33% тағайындалды.

ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

1. ӨСОА-мен ауыратын барлық науқастар клиникалық хаттамада көрсетілген GOLD алгоритміне сәйкес негізгі терапия тактикасын таңдау үшін қан анализіндегі эозинофилдер қолданады.

2. Төменгі тыныс жолдарындағы эозинофильді қабынуды растау үшін қосымша индукцияланған қақырықты талдауды қолдану ұсынылады, онда 3% - дан жоғары деңгей эозинофильді қабынудың маркері болады.

3. Эозинофильді қабынудың жоғары дәрежесі бар (эозинофилдер саны ≥ 300 кл/мл) Е санатындағы ӨСОА бар науқастарда ингаляциялық ГКС базисті терапия схемасына қосылуы қажет.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Halpin DM, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2021 Jan 1;203(1):24-36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO>
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
3. Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman M, Ahmadian Heris J, Ansarin K, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019.
4. Nugmanova D, Feshchenko Y, Iashyna L, Gyryna O, Malynovska K, Mammadbayov E, et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC pulmonary medicine*. 2018 Dec;18(1):1-4. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0589-5>
5. Public health Republic of Kazakhstan and activities organizations health care in 2020 year. [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/246287?lang=en>
6. Mei, F., Dalmartello, M., Bonifazi, M., Bertuccio, P., Levi, F., Boffetta, P., ... & Malvezzi, M. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality trends worldwide: An update to 2019. *Respirology*, 27(11), 941-950. <https://doi.org/10.1111/resp.14328>
7. Ntritsos, G., Franek, J., Belbasis, L., Christou, M. A., Markozannes, G., Altman, P., ... & Evangelou, E. (2018). Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1507-1514. <https://doi.org/10.2147/COPD.S146390>
8. Hardin, M., Foreman, M., Dransfield, M. T., Hansel, N., Han, M. K., Cho, M. H., ... & DeMeo, D. (2016). Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *European Respiratory Journal*, 47(1), 104-112. <https://doi.org/10.1183/13993003.01781-2015>.
9. Aryal, S., Diaz-Guzman, E., & Mannino, D. M. (2014). Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1145-1154. <https://doi.org/10.2147/COPD.S54476>.
10. Mannino, D. M., & Tal-Singer, R. (2022). Long-term trends of COPD

mortality: Gaps and opportunities. *Respirology*, 27(11).
<https://doi.org/10.1111/resp.14334>.

11. Sansores, R. H., & Ramírez-Venegas, A. (2016). COPD in women: susceptibility or vulnerability?. *European Respiratory Journal*, 47(1), 19-22. <https://doi.org/10.1183/13993003.01781-2015>.

12. Архипов, В. А., Мендыбаев, Е. С., & Арингазина, А. М. (2019). Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний среди пожилого населения Туркестанской области Республики Казахстан. *Наука и здравоохранение*, (6), 41-48.

13. Viegli G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global burden of chronic respiratory diseases. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2020 Aug 1;33(4):171-7. <https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1576>

14. McDaniel JT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: county-level risk factors based on the Social Ecological Model. *Perspectives in Public Health*. 2018 Jul;138(4):200-8. <https://doi.org/10.1177/1757913918772598>

15. Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., ... & Vogelmeier, C. F. (2023). Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(7), 819-837. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP>

16. Torén, K., Olin, A. C., Lindberg, A., Vikgren, J., Schiöler, L., Brandberg, J., ... & Bergström, G. (2016). Vital capacity and COPD: the Swedish cardiopulmonary bioImage study (SCAPIS). *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 927-933. <https://doi.org/10.2147/COPD.S104644>

17. Olloquequi, J., Jaime, S., Parra, V., Cornejo-Córdova, E., Valdivia, G., Agustí, À., & Silva O, R. (2018). Comparative analysis of COPD associated with tobacco smoking, biomass smoke exposure or both. *Respiratory research*, 19, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0718-y>

18. Bagdonas, E., Raudoniute, J., Bruzauskaite, I., & Aldonyte, R. (2015). Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 995-1013. <https://doi.org/10.2147/COPD.S82518>

19. Duan, J. X., Cheng, W., Zeng, Y. Q., Chen, Y., Cai, S., Li, X., ... & Chen, P. (2020). Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease exposed to different environmental risk factors: a large cross-sectional study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2857-2867. <https://doi.org/10.2147/COPD.S267114>

20. Golpe, R., Martín-Robles, I., Sanjuán-López, P., Pérez-de-Llano, L., González-Juanatey, C., López-Campos, J. L., & Arellano-Orden, E. (2017). Differences in systemic inflammation between cigarette and biomass smoke-induced COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2639-2646. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141068>

21. Overbeek, S. A., Braber, S., Koelink, P. J., Henricks, P. A., Mortaz, E., LoTam Loi, A. T., ... & Folkerts, G. (2013). Cigarette smoke-induced collagen destruction; key to chronic neutrophilic airway inflammation?. *PloS one*, 8(1), e55612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055612>

22. Caramori, G., Casolari, P., Barczyk, A., Durham, A. L., Di Stefano, A., & Adcock, I. (2016, July). COPD immunopathology. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 38, pp. 497-515). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>

23. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002. Epub 2015 Jan 3. PMID: 25588755; PMCID: PMC4309861. DOI:[10.1016/j.redox.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002)

24. Solleiro-Villavicencio, H., Quintana-Carrillo, R., Falfán-Valencia, R., & Vargas-Rojas, M. I. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease induced by exposure to biomass smoke is associated with a Th2 cytokine production profile. *Clinical Immunology*, 161(2), 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.07.009>

25. Górska, K., Papińska-Goryca, M., Nejman-Gryz, P., Goryca, K., & Krenke, R. (2017). Eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in the phenotyping of mild-to-moderate asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(2), 181-189. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1260539>

26. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2006 Jan 1;1(1):39-47. <https://doi.org/10.2147/copd.2006.1.1.39>

27. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *European Respiratory Journal*. 2014 Dec 1;44(6):1697-700. DOI: 10.1183/09031936.00162414

28. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TI, Flores-Razo MM, Morales MA, Rosales G, et al. Prevalence of blood eosinophilia in adults with COPD according to the cut-off point. *Revista Alergia de Mexico*. 2021 Jul 1;68(3). DOI: 10.29262/ram.v67i3.893

29. Yang M, Yang T, Li X, Li D, Liao Z, Shen Y, et al. Clinical predictors of high blood eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021 Aug 28;24:67-74. <https://doi.org/10.2147/COPD.S324511>

30. Landis, S., Suruki, R., Maskell, J., Bonar, K., Hilton, E., & Compton, C. (2018). Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK clinical practice research datalink. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15(2), 177-184. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1441275>

31. Wu, H. X., Zhuo, K. Q., & Cheng, D. Y. (2019). Prevalence and baseline clinical characteristics of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review. *Frontiers in medicine*, 6, 282. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00282>

32. DiSantostefano, R. L., Hinds, D., Van Le, H., & Barnes, N. C. (2016). Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respiratory medicine*, 112, 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.013>

33. Li A, Chan HP, Gan PX, Liew MF, Wong WF, Lim HF. Eosinophilic

endotype of chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences from asthma. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2021 Nov;36(6):1305. doi: [10.3904/kjim.2021.180](https://doi.org/10.3904/kjim.2021.180)

34. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016 May 1;193(9):965-74. <https://doi.org/10.1164/rccm.201509-1869OC>

35. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Sep 15;184(6):662-71. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>

36. Bafadhel M, Saha S, Siva R, McCormick M, Monteiro W, Rugman P, et al. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD. *Respiration*. 2009 Sep 1;78(3):256-62. <https://doi.org/10.1159/000221902>

37. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2016 Apr;16(2):186. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251

38. Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012 May;42(5):712-37. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x>

39. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respiratory medicine*. 2018 May 1;138:21-31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>

40. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2016 Jan;7(1):34-51. <https://doi.org/10.1177/2040622315609251>

41. Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in immunology*. 2014 Nov 10;5:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>

42. McDonald VM, Higgins I, Wood LG, Gibson PG. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense?. *Thorax*. 2013 Mar 1;thoraxjnl-2012. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202646

43. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *European Respiratory Journal*. 2006 May 1;27(5):964-71. DOI: 10.1183/09031936.06.00072105

44. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017 Dec 1;5(12):956-67. doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0)

45. Kolsum U, Ravi A, Hitchen P, Maddi S, Southworth T, Singh D. Clinical characteristics of eosinophilic COPD versus COPD patients with a history of asthma. *Respiratory research*. 2017 Dec;18(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0559-0>

46. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, Gibson PG. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016 Jul 1:1495-504. <https://doi.org/10.2147/COPD.S100338>

47. Singh D, Watz H, Beeh KM, Kornmann O, Leaker B, Colgan B, et al. COPD sputum eosinophils: relationship to blood eosinophils and the effect of inhaled PDE4 inhibition. *European Respiratory Journal*. 2020 Aug 1;56(2). DOI: 10.1183/13993003.00237-2020

48. Shin SH, Park HY, Kang D, Cho J, Kwon SO, Park JH, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2018 Dec;19:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0840-x>

49. Yilmaz I, Turk M. What should be the cutoff value of blood eosinophilia as a predictor of inhaled corticosteroid responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 Nov 1;196(9):1229-30. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0892LE>

50. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DC, Henskens Y, Wouters EF, Driessen JH, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017 May 15;195(10):1402-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0009LE>

51. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2017 Nov 1;50(5). DOI: 10.1183/13993003.01162-2017

52. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation*. 2013 Oct;36:1178-85. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9653-8>

53. Gao J, Zhang M, Zhou L, Yang X, Wu H, Zhang J, Wu F. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017 Apr 27:1287-93. <https://doi.org/10.2147%2FCOPD.S134998>

54. Tang B, Huang D, Wang J, Luo LL, Li QG. Relationship of blood eosinophils with fractional exhaled nitric oxide and pulmonary function parameters in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2020;26:e921182-1. <https://doi.org/10.12659%2FMSM.921182>

55. Takahashi, K., Meguro, K., Kawashima, H., Kashiwakuma, D., Kagami, S. I., Ohta, S., ... & Iwamoto, I. (2019). Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *Journal of Asthma*, 56(3), 236-243.

<https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1455855>

56. Konstantelou, E., Papaioannou, A. I., Loukides, S., Bartziokas, K., Papaporfyriou, A., Papatheodorou, G., ... & Kostikas, K. (2017). Serum periostin in patients hospitalized for COPD exacerbations. *Cytokine*, 93, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.05.007>

57. Park, H. Y., Lee, H., Koh, W. J., Kim, S., Jeong, I., Koo, H. K., ... & Lee, S. D. (2016). Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 23-30. <https://doi.org/10.2147/COPD.S94797>

58. Shirai, T., Hirai, K., Gon, Y., Maruoka, S., Mizumura, K., Hikichi, M., ... & Hashimoto, S. (2019). Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(1), 134-145. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.015>

59. Wu CW, Lan CC, Hsieh PC, Tzeng IS, Wu YK. Role of peripheral eosinophilia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *World Journal of Clinical Cases*. 2020 Jul 7;8(13):2727. doi: [10.12998/wjcc.v8.i13.2727](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i13.2727)

60. Xue J, Cui YN, Chen P, Cai S, Chen L, Dai ZS, Chen Y. Blood eosinophils: a biomarker of response to glucocorticoids and increased readmissions in severe hospitalized exacerbations of COPD. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2019 Jun 1;42(6):426-31. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.06.005>

61. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tinè M, Torrecilla N, et al. Blood eosinophilia neither reflects tissue eosinophils nor worsens clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018 May 1;197(9):1216-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1684LE>

62. Chou KT, Su KC, Hsiao YH, Huang SF, Ko HK, Tseng CM, et al. Post-bronchodilator reversibility of FEV1 and eosinophilic airway inflammation in COPD. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2017 Oct 1;53(10):547-53. DOI: [10.1016/j.arbr.2017.01.027](https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.01.027)

63. Papaioannou AI, Kostikas K, Papaporfyriou A, Angelakis L, Papathanasiou E, Hillas G, et al. Emphysematous phenotype is characterized by low blood eosinophils: a cross-sectional study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017 Nov 2;14(6):635-40. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1386644>

64. Oh YM, Lee KS, Hong Y, Hwang SC, Kim JY, Kim DK, et al. Blood eosinophil count as a prognostic biomarker in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018 Oct 31;3589-96. <https://doi.org/10.2147/COPD.S179734>

65. Müllerová H, Hahn B, Simard EP, Mu G, Hatipoğlu U. Exacerbations and health care resource use among patients with COPD in relation to blood eosinophil counts. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019 Mar 22:683-92. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194367>

66. Kerkhof M, Sonnappa S, Postma DS, Brusselle G, Agustí A, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2017 Jul 1;50(1). DOI: 10.1183/13993003.00761-2017

67. Hegewald MJ, Horne BD, Trudo F, Kreindler JL, Chung Y, Rea S, Blagev DP. Blood eosinophil count and hospital readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020 Oct 23:2629-41. <https://doi.org/10.2147/COPD.S251115>

68. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016 Sep 21:2341-8. <https://doi.org/10.2147/COPD.S115132>

69. Vogelmeier CF, Kostikas K, Fang J, Tian H, Jones B, Morgan CL, et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respiratory research*. 2019 Dec;20:1-0. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1130-y>

70. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2018 Jun 1;141(6):2037-47. doi: [10.1016/j.jaci.2018.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.010)

71. Al Sibani, M., Al Alawi, A., & Al Aghbari, J. (2022). Elevated Peripheral Blood Eosinophils during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and clinical significance. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 22(3), 339. doi: [10.18295/squmj.8.2021.099](https://doi.org/10.18295/squmj.8.2021.099)

72. Helala, L. A., AbdelFattah, E. B., & Elsalam, H. M. A. (2022). Blood and sputum eosinophilia in COPD exacerbation. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 16(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s43168-022-00151-9>

73. Zysman M, Deslée G, Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017 Jun 20:1819-24. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129787>

74. Saad AB, Khemakhem R, Mhamed SC, Fahem N, Migaou A, Joobeur S, Rouatbi N. Etude de l'intérêt de l'éosinophilie sanguine au cours des exacerbations aiguës sévères de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans un centre tunisien. *Pan African Medical Journal*. 2019 Nov 8;34(1).

75. Çekmen, B. O. R. A., Bildik, B. Ü. Ş. R. A., Emre, A. Ş., Kaya, N. E. Ş. E., Bozan, Ö., & Kalkan, A. S. I. M. (2022). Eosinophil count can predict dyspnea level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA*, 32(1), 62-67. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-62-67>

76. Zhang, Y., Liang, L. R., Zhang, S., Lu, Y., Chen, Y. Y., Shi, H. Z., & Lin, Y. X. (2020). Blood eosinophilia and its stability in hospitalized COPD exacerbations are associated with lower risk of all-cause mortality. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1123-1134. <https://doi.org/10.2147/COPD.S245056>

77. Serafino-Agrusa, L., Scichilone, N., Spatafora, M., & Battaglia, S. (2016). Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic

obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 37, 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.03.004>

78. Saltürk, C., Karakurt, Z., Adiguzel, N., Kargin, F., Sari, R., Celik, M. E., ... & Oztas, S. (2015). Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit?. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1837-1846. <https://doi.org/10.2147/COPD.S88058>

79. Hamitov RF, Zinnatullina AR, Mihoparova OJu. Eozinofilija krovi i obostrenija HOBL: vse li odnoznachno (Blood eosinophilia and exacerbations of COPD: whether everything is clear). [in Russian]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*. 2022;15(4):60-4.

80. Acet-Öztürk NA, Dilektasli AG, Aydın-Güçlü Ö, Demirdöğen E, Coşkun F, Ursavaş A, et al. Long-term oxygen treatment need is less frequent in eosinophilic COPD patients. *The Clinical Respiratory Journal*. 2022 Jan;16(1):49-56. <https://doi.org/10.1111/crj.13451>

81. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JE, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD. *Chest*. 2016 Aug 1;150(2):320-8. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.026>

82. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, Barnes NC. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2015 Nov 19;thoraxjnl-2015. <https://doi.org/10.1136%2Fthoraxjnl-2015-207021>

83. Liu T, Xiang ZJ, Hou XM, Chai JJ, Yang YL, Zhang XT. Blood eosinophil count-guided corticosteroid therapy and as a prognostic biomarker of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021 Jul;12:20406223211028768. <https://doi.org/10.1177/20406223211028768>

84. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, Brightling CE. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012 Jul 1;186(1):48-55. <https://doi.org/10.1164%2Fccm.201108-1553OC>

85. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *European Respiratory Journal*. 2014 Sep 1;44(3):789-91. DOI: 10.1183/09031936.00062614

86. Watz, H., Tetzlaff, K., Wouters, E. F., Kirsten, A., Magnussen, H., Rodriguez-Roisin, R., ... & Calverley, P. M. (2016). Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The lancet Respiratory medicine*, 4(5), 390-398. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00100-4)

87. Chapman, K. R., Hurst, J. R., Frent, S. M., Larbig, M., Fogel, R., Guerin, T., ... & 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198(3), 329-339. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0405OC>

88. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015 Jun 1;3(6):435-42. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00106-X)

89. Stolz, D., & Miravitlles, M. (2020). The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. *European Respiratory Journal*, 55(5). DOI: 10.1183/13993003.00881-2020

90. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJ, Thach C, Fogel R, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017 May 1;195(9):1189-97. DOI: 10.1164/rccm.201701-0193OC

91. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016 Sep 1;4(9):731-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30148-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30148-5)

92. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *European Respiratory Journal*. 2016 May 1;47(5):1374-82. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015

93. Tashkin DP, Miravitlles M, Celli BR, Metzdorf N, Mueller A, Halpin DM, Anzueto A. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. *Respiratory research*. 2018 Dec;19:1-1. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0874-0>

94. Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018 Sep 6:2775-84. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175017>

95. Pavord, I. D., Lettis, S., Anzueto, A., & Barnes, N. (2016). Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*, 4(9), 731-741. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30148-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30148-5)

96. Sivapalan, P., Lapperre, T. S., Janner, J., Laub, R. R., Moberg, M., Bech, C. S., ... & Jensen, J. U. S. (2019). Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(8), 699-709. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30176-6)

97. Ramakrishnan, S., Jeffers, H., Langford-Wiley, B., Davies, J., Thulborn, S. J., Mahdi, M., ... & Bafadhel, M. (2024). Blood eosinophil-guided oral prednisolone

for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(1), 67-77. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00298-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00298-9)

98. Ortega, H. G., Yancey, S. W., Mayer, B., Gunsoy, N. B., Keene, O. N., Bleecker, E. R., ... & Pavord, I. D. (2016). Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(7), 549-556. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5)

99. Lavolette, M., Gossage, D. L., Gauvreau, G., Leigh, R., Olivenstein, R., Katial, R., ... & Molfino, N. A. (2013). Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *Journal of allergy and clinical immunology*, 132(5), 1086-1096. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>

100. Criner, G. J., Celli, B. R., Singh, D., Agusti, A., Papi, A., Jison, M., ... & Newbold, P. (2020). Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *The lancet Respiratory medicine*, 8(2), 158-170. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30338-8)

101. Sach, T. H., Barton, G. R., Doherty, M., Muir, K. R., Jenkinson, C., & Avery, A. J. (2007). The relationship between body mass index and health-related quality of life: comparing the EQ-5D, EuroQol VAS and SF-6D. *International journal of obesity*, 31(1), 189-196. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803365>

102. Bhatt, S. P., Kim, Y. I., Harrington, K. F., Hokanson, J. E., Lutz, S. M., Cho, M. H., ... & Bailey, W. C. (2018). Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*, 73(5), 414-421. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210722>

103. Murray, M. P., Pentland, J. L., Turnbull, K., MacQuarrie, S., & Hill, A. T. (2009). Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 34(2), 361-364. DOI: 10.1183/09031936.00163208

104. Pin, I., Gibson, P. G., Kolendowicz, R., Girgis-Gabardo, A., Denburg, J. A., Hargreave, F. E., & Dolovich, J. (1992). Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*, 47(1), 25-29. <https://doi.org/10.1136/thx.47.1.25>

105. Каков, С. В., & Мулер, В. П. (2006). Пульсоксиметрия. *Вестник новых медицинских технологий*, (1), 171-172.

106. Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori, Marius Hoeper, ESC Scientific Document Group , 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and

Lung Transplantation (ISHLT), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 1, 1
January 2016, Pages 67–119, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>