

Баранов  
Дмитрий Зафарович

«Роль аллергического и инфекционного воспаления в развитии бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетания»

3.1.29. - пульмонология

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, Трофимов Василий Иванович.

Официальные оппоненты:

Харитонов Михаил Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России.

Желенина Людмила Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Защита состоится «    » марта 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов

на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12, 44 корпус, аудитория 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и на официальном сайте [www.1spbgmu.ru](http://www.1spbgmu.ru).

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время в мире насчитывается более 350 млн. больных бронхиальной астмой, и её распространённость продолжает возрастать, что особенно характерно для развивающихся стран (Ушакова Д.В. и др., 2018). Каждый год бронхиальная астма становится причиной утраты 15 млн. лет жизни, изменённых или утерянных в связи с нетрудоспособностью (DALY), около 1% мирового ущерба из-за болезней, причиной смерти до 345 тысяч человек по всему миру (Кытикова О.Ю. и др., 2017).

В мире насчитывается около 210 млн. пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Распространённость и заболеваемость ХОБЛ отмечаются тенденцией к росту, причём наибольший рост отмечается среди женщин. Данное заболевание является причиной утраты 2,6% DALY по всему миру. ХОБЛ является единственным хроническим заболеванием, смертность от которого продолжает увеличиваться (Кытикова О.Ю. и др., 2017; Пронина Е.Ю., 2011; Hosseini M. et al., 2019). На долю сочетания астма-ХОБЛ (АСО) приходится до 20% всех бронхообструктивных заболеваний. Известно, что распространённость АСО, равно как и ХОБЛ, увеличивается с возрастом (Федосеев Г.Б. и др., 2018).

С учётом вышеизложенных данных о высокой распространённости, существенном влиянии на трудоспособность пациентов представляется актуальным исследование механизмов патогенеза бронхообструктивных заболеваний: бронхиальной астмы, ХОБЛ и их сочетания.

### **Степень разработанности темы**

Считавшееся ранее универсальным механизмом развития бронхиальной астмы аллергическое воспаление не играет ведущей роли в ряде фенотипов заболевания. В связи с этим больше внимания уделяется вопросам изучения инфекционного воспаления при бронхиальной астме. В основе развития ХОБЛ лежит нейтрофильное и макрофагальное воспаление в ответ на воздействие экзогенных токсических веществ (продукты табакокурения, промышленные агенты) с участием вирусов и бактерий. Между тем аллергические компоненты воспаления при ХОБЛ, в т.ч. бронхиальная гиперреактивность, всё более представляются важными для изучения, поскольку предрасполагают к его развитию. Сравнительно недавняя история изучения АСО, отсутствие консенсуса по критериям его диагностики обуславливают фрагментарность представлений о

вопросах патогенеза сочетания астма-ХОБЛ и возможностях его предотвращения (Федосеев Г.Б. и др., 2018; Uchida A. et al., 2018).

**Цель работы** – оценить значение аллергического и инфекционного воспаления в развитии бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетания, уточнить взаимоотношения инфекционного и аллергического компонентов воспаления при бронхообструктивных заболеваниях.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить возможную роль периостина в качестве маркера аллергического воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.
2. Оценить значение уровня прокальцитонина в качестве маркера инфекционного воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.
3. Исследовать взаимоотношения инфекционного и аллергического компонентов воспаления у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ.
4. Изучить возможность использования фракции оксида азота (II) в выдыхаемом воздухе (FeNO) для оценки аллергического и инфекционного воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.
5. Исследовать спектр микробных возбудителей в мокроте и их возможные связи с маркерами воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

#### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка спектра показателей (периостин и прокальцитонин крови, FeNO) у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием, их описательный, сравнительный и корреляционный анализ, что позволило уточнить роль аллергического и инфекционного воспаления при бронхообструктивных заболеваниях.

Впервые продемонстрировано участие периостина в аллергическом воспалении у пациентов с ХОБЛ, что позволило подтвердить данные о роли аллергического воспаления в патогенезе ХОБЛ.

Впервые продемонстрировано участие прокальцитонина в инфекционном воспалении у пациентов с бронхиальной астмой как в фазе выраженного обострения, так и в фазе стихающего/вялотекущего обострения, что свидетельствует о наличии инфекционного воспаления у части больных бронхиальной астмой даже вне выраженного обострения.

Впервые продемонстрированы взаимоотношения прокальцитонина с эозинофилами крови у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ. При этом установлены следующие особенности воспаления при АСО: при высоком уровне инфекционного воспаления проявления аллергического воспаления минимальны, и наоборот.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Разработанный диагностический подход позволяет оценить наличие и степень выраженности аллергического воспаления у пациентов с ХОБЛ на основании определения уровня периостина крови, что уточняет данные о патогенезе аллергического воспаления при данном заболевании и может способствовать рациональному назначению терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) таким пациентам.

Также разработанный диагностический подход может способствовать оценке наличия и степени выраженности инфекционного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой не только в фазу выраженного обострения, но и при вялотекущем/стихающем обострении на основании определения уровня прокальцитонина крови, что расширяет имеющиеся представления об особенностях патогенеза инфекционного воспаления при бронхиальной астме и позволит рационально подойти к назначению антибактериальной терапии таким пациентам.

Разработанный диагностический подход для комплексной оценки воспаления у пациентов с АСО на основании определения периостина и прокальцитонина крови, FeNO позволит установить ведущий компонент воспаления у данного пациента и рационально подойти к назначению соответствующей терапии.

Результаты работы внедрены в лечебную практику терапевтического отделения №2 клиники НИИ ревматологии и аллергологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе кафедры терапии госпитальной им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в программах обучения студентов, а также слушателей цикла постдипломного образования.

### **Методология и методы исследования**

Методология настоящего исследования включает в себя применение общенаучных теоретических и экспериментальных методов, в т.ч. анализа,

синтеза, классификации, эксперимента, сравнения. Объектом исследования являются пациенты с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием. Предметом исследования являются вопросы патогенеза бронхиальной астмы, ХОБЛ и их сочетания, взаимоотношений инфекционного и аллергического компонентов воспаления при бронхообструктивных заболеваниях. В работе использованы клинический, лабораторные, инструментальные, статистический методы исследований.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При бронхиальной астме наряду с аллергическим воспалением имеет место инфекционное воспаление. При ХОБЛ наряду с инфекционным воспалением имеет место аллергическое воспаление. Выраженность аллергического и инфекционного воспаления при бронхиальной астме, ХОБЛ и их сочетании варьирует у различных больных индивидуально.
2. Периостин участвует у ряда пациентов с ХОБЛ в развитии аллергического воспаления и может служить его маркёром у данной категории пациентов.
3. Прокальцитонин участвует в развитии инфекционного воспаления у ряда пациентов с бронхиальной астмой и АСО и может служить его маркёром у данных категорий пациентов.
4. Такие маркёры воспаления как периостин и прокальцитонин могут быть использованы для количественной оценки активности аллергического и инфекционного воспаления, соответственно, поскольку они связаны с усилением воспаления при обострении бронхиальной астмы, ХОБЛ и АСО.
5. Аллергическое и инфекционное воспаление при сочетании астма-ХОБЛ характеризуются следующими взаимоотношениями: при высоком уровне инфекционного воспаления проявления аллергического воспаления минимальны, и наоборот.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Уровень достоверности результатов, полученных в настоящей работе, обусловлен применением современных методов диагностики, адекватных для решения поставленных задач, репрезентативным объёмом выборки, статистической обработкой с использованием непараметрических методов, логической согласованностью полученных данных.

Результаты диссертации доложены на XXX и XXXI «Национальных конгрессах по болезням органов дыхания» в 2020 и 2021 годах (г. Москва), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» в 2021 году (г. Санкт-Петербург), «XVI Национальном

конгрессе терапевтов» в 2021 году (г. Москва). По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии РФ.

### **Личный вклад автора в проведённое исследование**

Автором лично был осуществлён подготовительный этап исследования: постановка цели и задач, анализ литературы по теме диссертации. Автор непосредственно участвовал во включении пациентов в исследование, их клиническом обследовании. Автором лично выполнялось определение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе, составлена электронная база данных, проведён статистический анализ. Автор принимал участие в подготовке публикаций по теме исследования.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой характеристике больных и методам исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Работа изложена на 176 страницах печатного текста, содержит 14 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 239 источников, из них 120 отечественной и 119 зарубежной литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Обзор литературы**

В главе «Обзор литературы» раскрываются основные механизмы патогенеза бронхиальной астмы, ХОБЛ и их сочетания с детализацией клеточных и молекулярных участников воспаления, приводятся данные о наследственной, гендерной, возрастной и профессиональной предрасположенности к развитию этих заболеваний. Отдельное внимание уделено возможным механизмам взаимоотношения аллергического и инфекционного воспаления.

### **Характеристика пациентов и методов исследования**

В исследование включено 182 пациента: из них диагноз изолированной бронхиальной астмы установлен у 72 пациентов (39%), изолированной ХОБЛ – у 54 пациентов (30%), сочетания астма-ХОБЛ – у 56 пациентов (31%). Диагноз сочетания астма-ХОБЛ устанавливался в соответствии с испанскими критериями 2012г. (Федосеев Г.Б. и др., 2018).

Среди пациентов с изолированной бронхиальной астмой доля женщин была выше по сравнению с ХОБЛ, различия статистически значимы (см. таблицу 1). Здесь и далее в таблицах статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

Таблица 1 – Гендерные характеристики пациентов исследования

Пол	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	$\chi^2$	Статистическая значимость
Мужчины, человек (%)	22 (31%)	30 (56%)	26 (46%)	8,3	<b>p=0,02</b> p <sub>1-3</sub> =0,13 <b>p<sub>1-2</sub>=0,01</b> p <sub>2-3</sub> =0,34
Женщины, человек (%)	50 (69%)	24 (44%)	30 (54%)		

Медиана астматического анамнеза для изолированной бронхиальной астмы составила 5 [3;12] лет, для астмы-ХОБЛ – 13 [5;22] лет (p=0,02). Все обследованные пациенты поступали в клинику в фазе обострения заболевания.

Помимо стандартных лабораторных (развёрнутого клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа и посева мокроты, определения общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови) и инструментальных (спирометрии и бодиплетизмографии) методов исследований определялись периостин и прокальцитонин в сыворотке крови, FeNO.

Как видно из таблицы 2, пациенты с изолированной ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ были старше и имели больший стаж курения, чем пациенты с изолированной бронхиальной астмой.

Данные внесены в таблицу «Excel» («Microsoft office 2010»). Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программы «SAS Enterprise Guide» (версия 6.1). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ([Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>]). Статистический анализ осуществлялся с использованием непараметрических методов. Статистически значимыми считались результаты при p≤0,05.



Таблица 2 – Характеристики возраста, индекса курения и ИМТ в зависимости от патологии

Показатель	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	$\chi^2$ критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
Возраст, лет (Me [Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> ])	54 [42;64]	67 [60;73]	65 [58;71]	31,2	<b>p&lt;0,0001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,0003</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,0002</b> p <sub>2-3</sub> =0,14
Индекс курения, пачка-лет (Me [Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> ])	0 [0;3]	35 [5;50]	32 [12;43]	44,5	<b>p&lt;0,0001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,0003</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,0002</b> p <sub>2-3</sub> =0,53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me [Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> ])	27,8 [24,4;31,3]	26,3 [24,0;31,2]	27,2 [23,8;31,5]	0,2	p=0,93

### Собственные результаты

Как видно из рисунка 1, в группе изолированной бронхиальной астмы отмечены положительная корреляция периостина с приростом объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) после пробы с бронхолитиком, отрицательная – с индексом Генслера до пробы с бронхолитиком.

Проведённый корреляционный анализ периостина у пациентов с различными клиническими группами ХОБЛ показал, что у пациентов с клинической группой В выявлена положительная корреляция периостина с приростом ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитиком ( $r_s=0,77$ ,  $p=0,009$ ).

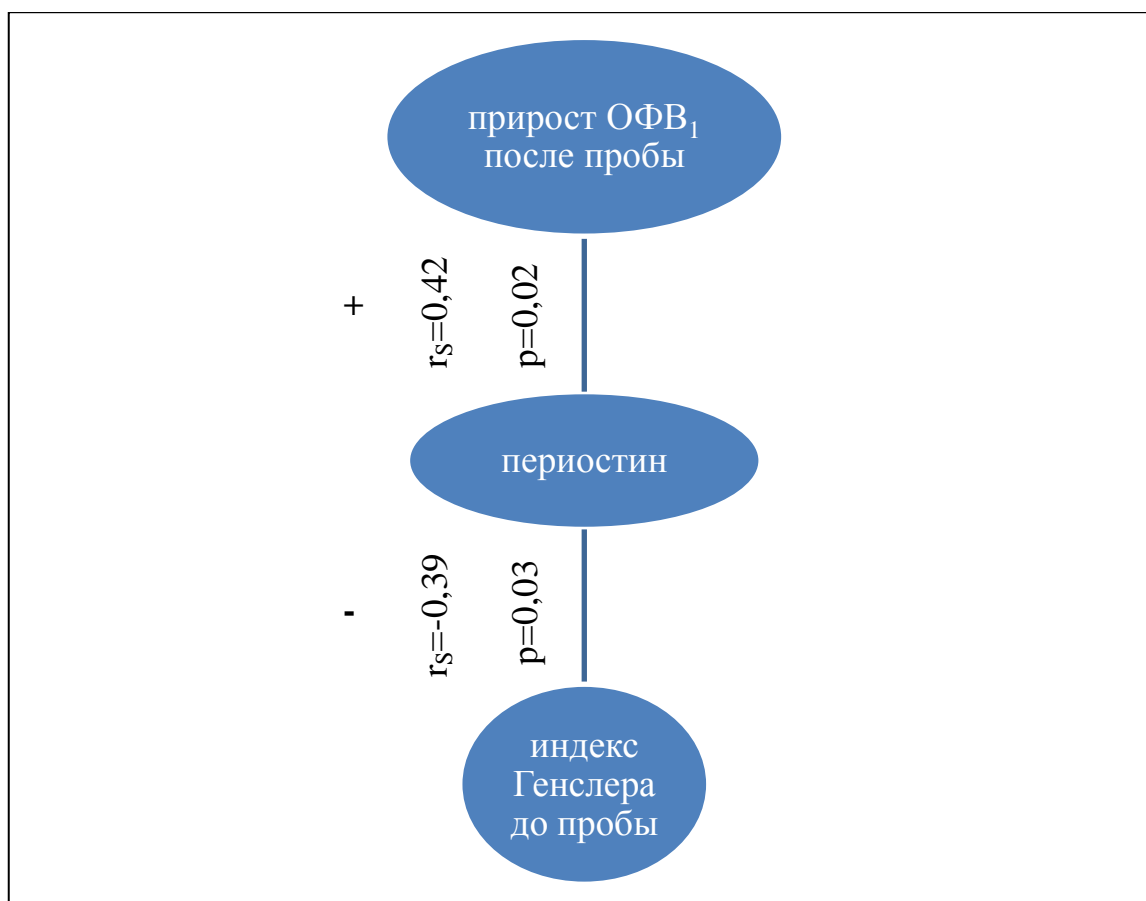


Рисунок 1 – Значимые корреляции периостина у пациентов с бронхиальной астмой

В соответствии с данными рисунка 2, у пациентов с инфекционно-зависимым фенотипом бронхиальной астмы уровень периостина был статистически значимо ниже по сравнению с аллергическим ( $p_{1-2}=0,03$ ) и смешанным ( $p_{2-3}=0,03$ ) вариантами заболевания. Межквартильный размах периостина при превалировании аллергической бронхиальной астмы составил [630;29860], инфекционно-зависимой [407;586], при смешанном варианте [532;13796],  $\chi^2$  критерия Краскела-Уоллиса=7,7,  $p=0,02$ .

Согласно данным таблицы 3, при бронхиальной астме и ХОБЛ отмечен более высокий уровень периостина у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом по сравнению с пациентами без аллергии в анамнезе.

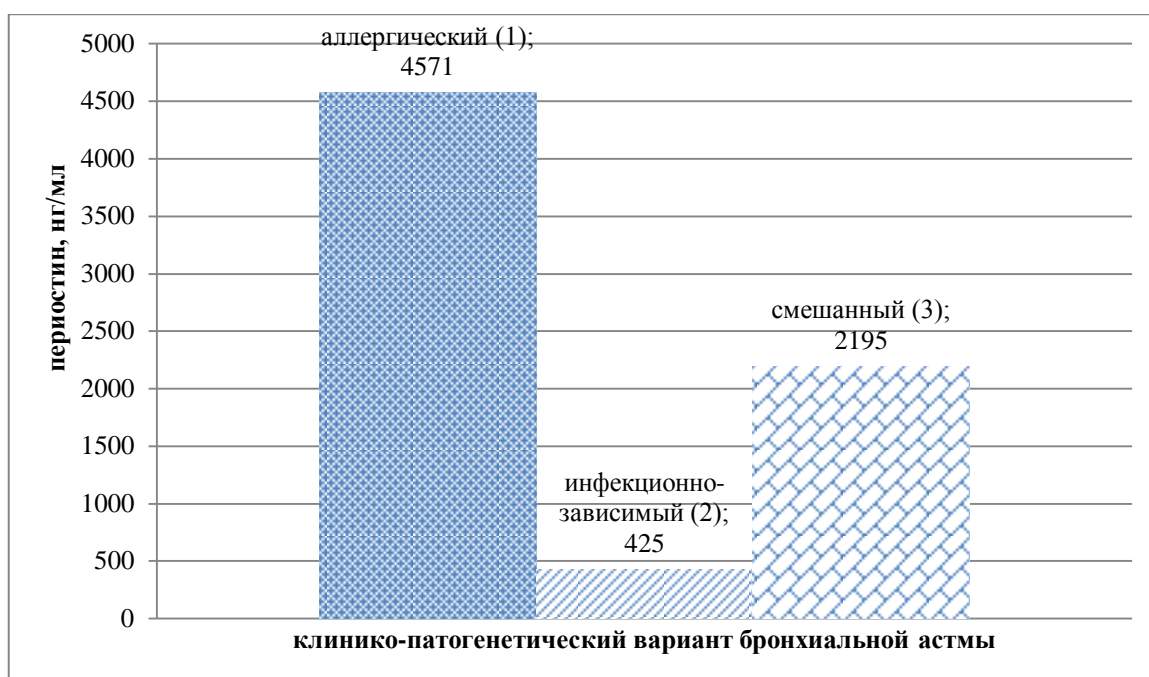


Рисунок 2 – Значения периостина в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы

Таблица 3 – Значения периостина (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ в зависимости от наличия в анамнезе аллергии

Диагноз	Аллергия		z <sub>T</sub> критерия Манна-Уитни	Статистическая значимость
	Да	Нет		
Бронхиальная астма	1119 [532;8078]	425 [407;586]	-2,5	<b>p=0,01</b>
ХОБЛ	929 [595;2950]	425 [398;711]	2,0	<b>p=0,04</b>

По данным рисунка 3, при выраженном обострении бронхиальной астмы уровень периостина был достоверно выше по сравнению с пациентами с вялотекущим обострением. Межквартильный размах периостина при выраженном обострении составил [6589;49239], при вялотекущем обострении [470;4028], z<sub>T</sub> критерия Манна-Уитни=2,6, p=0,01.

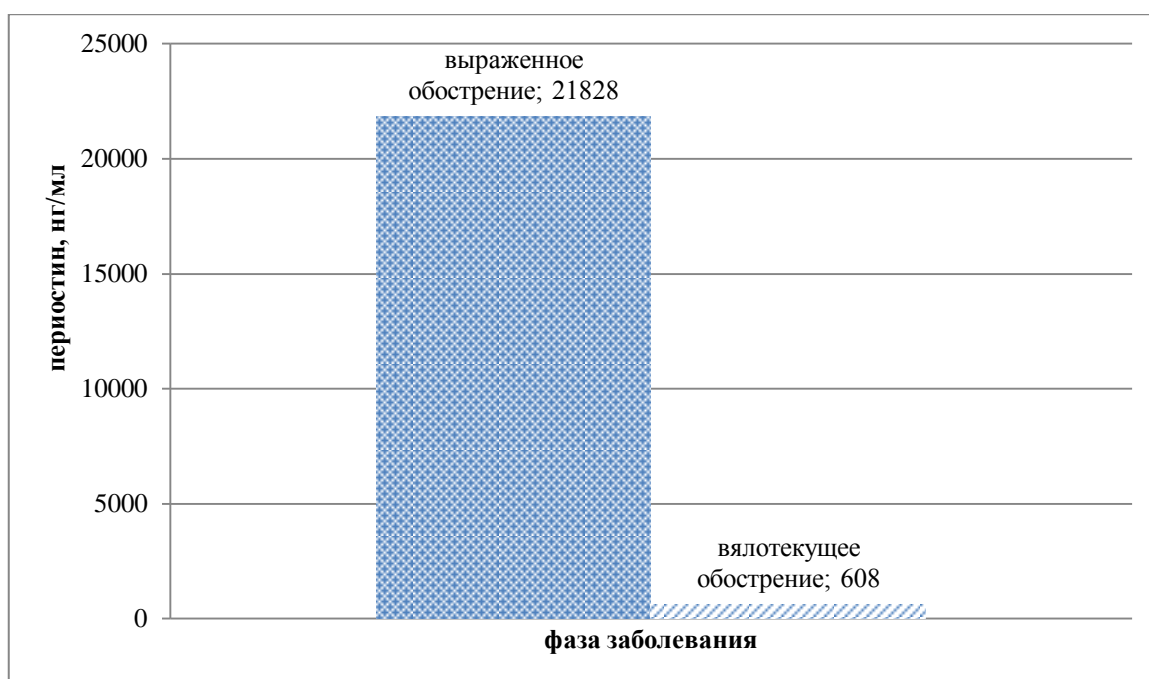


Рисунок 3 – Значения периостина у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от выраженности обострения заболевания

Межквартильный размах прокальцитонина при превалировании аллергической бронхиальной астмы составил [0,08;0,08], инфекционно-зависимой [0,08;55,31], при смешанном варианте [0,04;41,05],  $\chi^2$  критерия Краскела-Уоллиса=5,5,  $p=0,07$  (см. рисунок 4). Значения прокальцитонина при инфекционно-зависимом фенотипе бронхиальной астмы оказались достоверно выше по сравнению с аллергическим вариантом заболевания ( $z_T$  критерия Манна-Уитни=2,6,  $p=0,01$ ).

У пациентов, переносящих инфекцию, в группе АСО обнаружены положительные корреляции прокальцитонина со значениями лейкоцитов ( $r_S=0,70$ ,  $p=0,02$ ) и абсолютным содержанием нейтрофилов крови ( $r_S=0,64$ ,  $p=0,04$ ).

У пациентов с тяжёлой ХОБЛ выявлена положительная корреляция прокальцитонина с уровнем фибриногена ( $r_S=0,77$ ,  $p=0,04$ ).

Рисунок 5 иллюстрирует, что в группе АСО отмечены положительная корреляция прокальцитонина с относительным содержанием нейтрофилов крови, отрицательные – с абсолютным и относительным содержанием эозинофилов крови.



Рисунок 4 – Значения прокальцитонина в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы

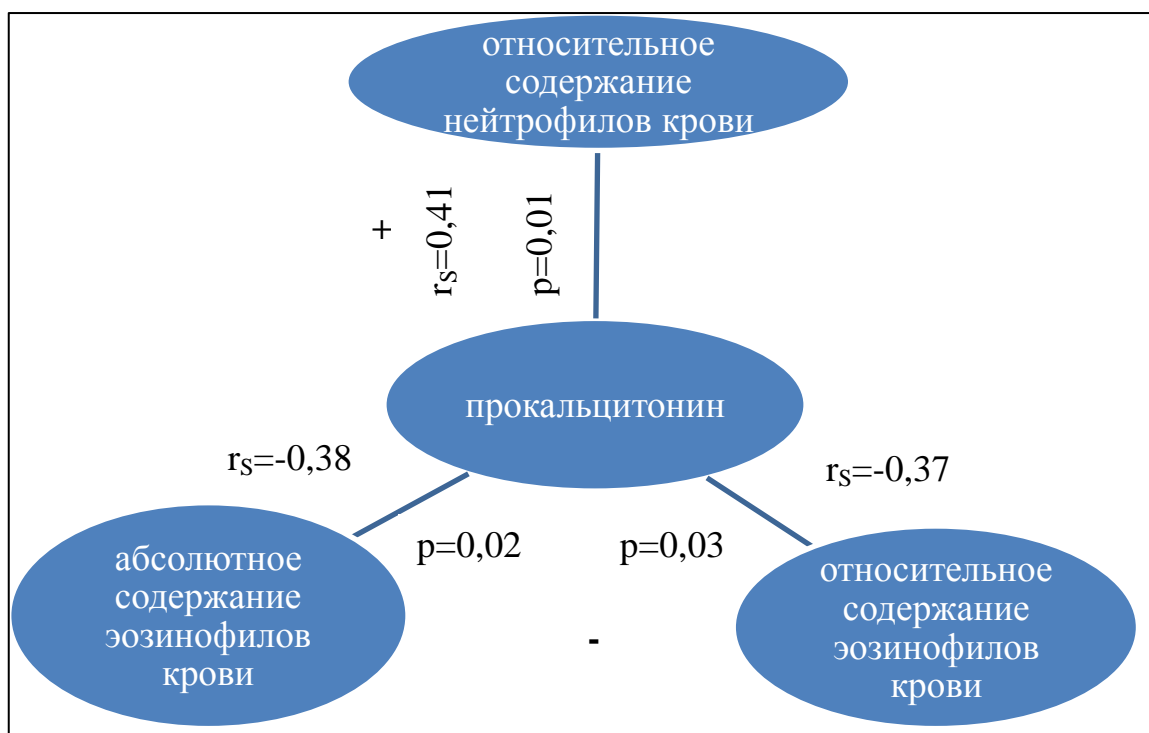


Рисунок 5 – Значимые корреляции прокальцитонина у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ

В соответствии с данными рисунка 6, у пациентов с бронхиальной астмой с респираторной инфекцией уровень прокальцитонина был достоверно выше по

сравнению с пациентами без инфекции. Межквартильный размах прокальцитонина при наличии респираторной инфекции составил [0,08;55,31], при отсутствии таковой [0,08;0,08],  $z_T$  критерия Манна-Уитни=2,1,  $p=0,04$ .

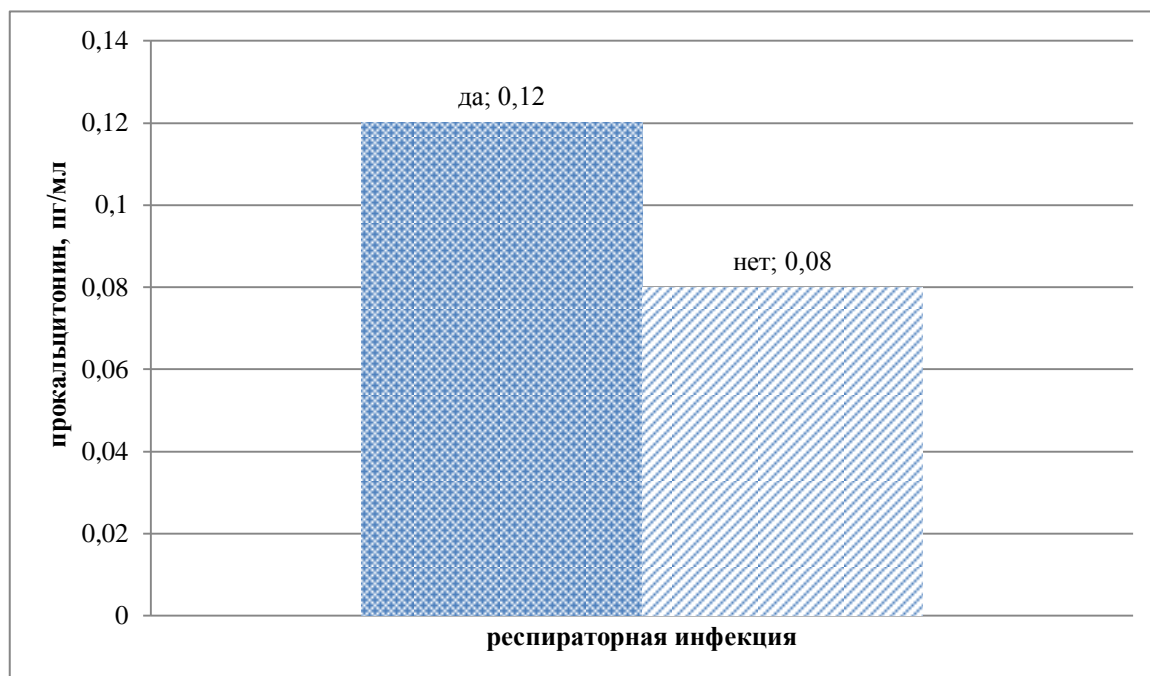


Рисунок 6 – Значения прокальцитонина у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от наличия в анамнезе респираторной инфекции

Оказалось, что при выраженном обострении ХОБЛ уровень прокальцитонина был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с вялотекущим обострением (см. рисунок 7). При сравнении значений прокальцитонина у пациентов с ХОБЛ с выраженным и вялотекущим обострением межквартильный размах прокальцитонина в первом случае составил [0,08;55,31], а при вялотекущем обострении [0,04;3,78],  $z_T$  критерия Манна-Уитни=-1,9,  $p=0,05$ .

Корреляционный анализ FeNO у пациентов с различными заболеваниями с выраженным обострением заболевания продемонстрировал следующие взаимосвязи. У пациентов с выраженным обострением заболевания в группе бронхиальной астмы получены положительные корреляции FeNO с уровнем лейкоцитов ( $r_s=0,78$ ,  $p=0,02$ ) и абсолютным содержанием нейтрофилов крови ( $r_s=0,84$ ,  $p=0,009$ ). У пациентов с выраженным обострением заболевания в группе ХОБЛ обнаружена положительная корреляция FeNO с величиной фибриногена ( $r_s=0,59$ ,  $p=0,008$ ). У пациентов с выраженным обострением заболевания в группе астма-ХОБЛ выявлены положительные корреляции FeNO с показателем скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ( $r_s=0,53$ ,  $p=0,007$ ) и среднесуточной дозой

системной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) ( $r_s=0,62$ ,  $p=0,001$ ), отрицательная корреляция FeNO со средней объёмной скоростью форсированного выдоха ( $СОС_{25-75}$ ) до пробы с бронхолитиком ( $r_s=-0,44$ ,  $p=0,03$ ).

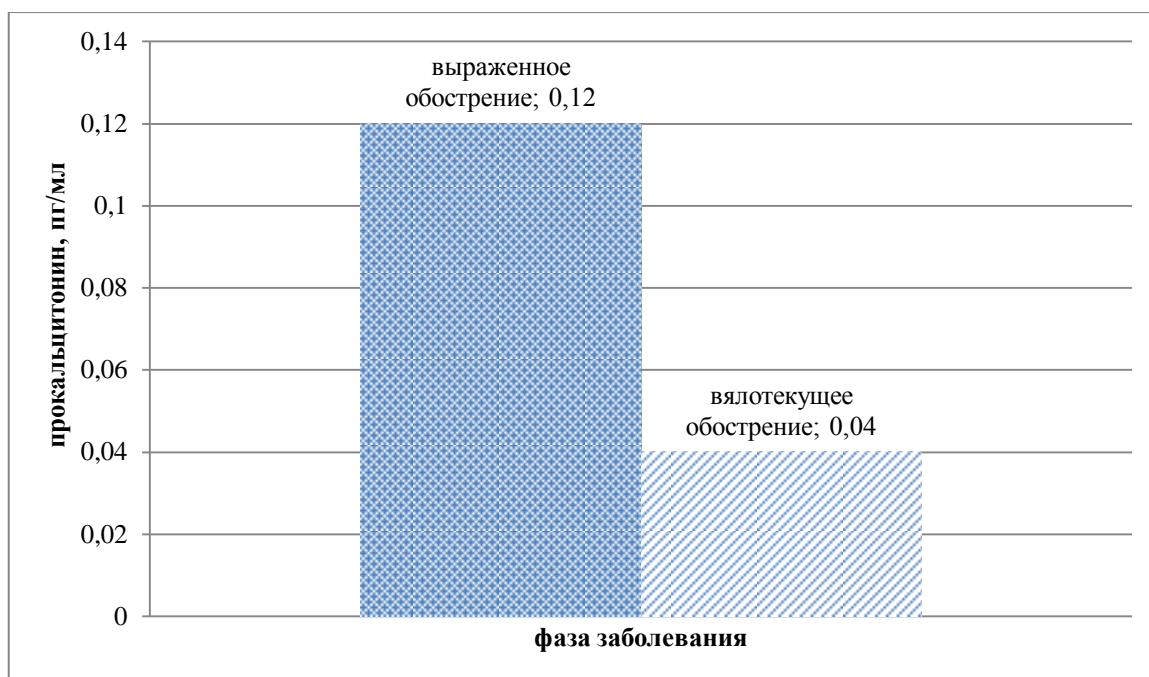


Рисунок 7 – Значения прокальцитонина у пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности обострения заболевания

Как видно из рисунка 8, у пациентов со смешанной бронхиальной астмой уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе был достоверно выше по сравнению с инфекционно-зависимым вариантом заболевания ( $p_{2-3}=0,009$ ). Межквартильный размах FeNO при превалировании аллергической бронхиальной астмы составил [6;16], инфекционно-зависимой [5;6], при смешанном варианте [8;16],  $\chi^2$  критерия Краскела-Уоллиса=7,6,  $p=0,02$ .

У 79 пациентов ретроспективной и проспективной частей исследования из 182 обследованных по данным посева мокроты получены культуры микроорганизмов, отличные от *S. viridans*. Как следует из таблицы 4, пациенты с ХОБЛ выделяли различные культуры возбудителей при посеве мокроты достоверно чаще, чем пациенты с бронхиальной астмой.

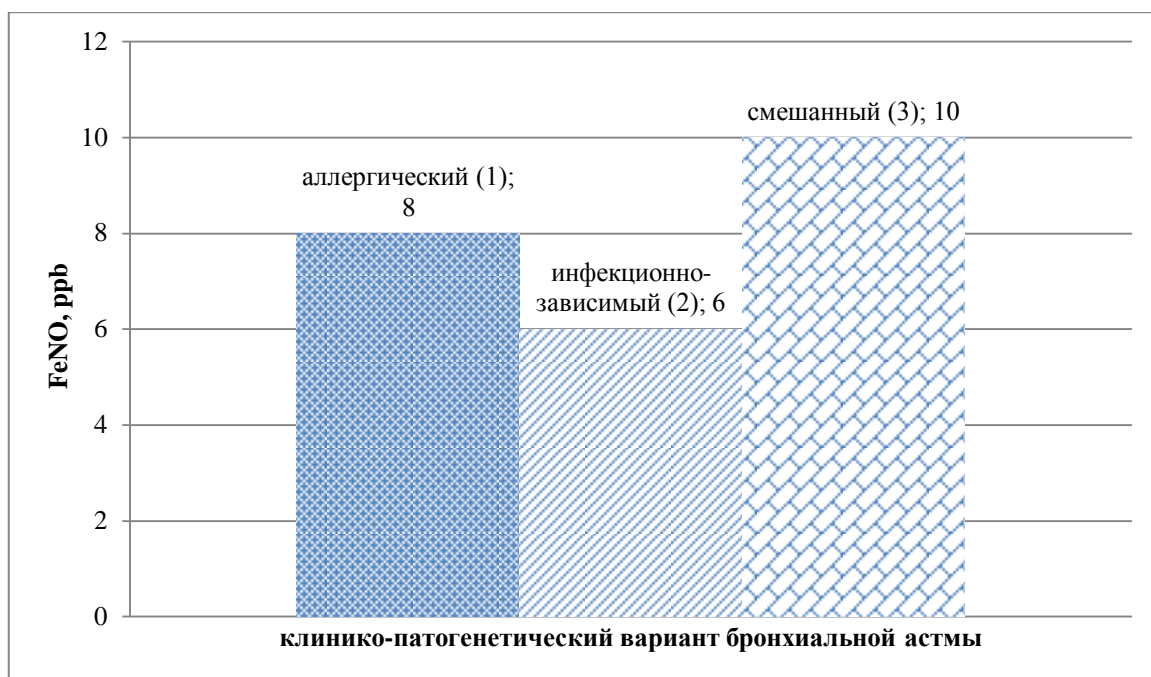


Рисунок 8 – Значения FeNO в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы

Согласно данным рисунка 9, в группе бронхиальной астмы уровень относительного содержания эозинофилов крови был статистически значимо выше у пациентов, выделяющих с мокротой *Neisseria spp.*, по сравнению с пациентами, выделяющими только *S. viridans*. Межквартильный размах относительного содержания эозинофилов крови при выделении *Neisseria spp.* с мокротой составил [4,0;13,7], при выделении только *S. viridans* [2,2;4,8],  $z_T$  критерия Манна-Уитни=2,0,  $p=0,05$ .

Таблица 4 – Сравнение частот выделения всех культур возбудителей при посеве мокроты у пациентов с различными заболеваниями

Культура возбудителей	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	$\chi^2$	Статистическая значимость
Наличие культуры возбудителей, человек (%)	23 (32%)	30 (56%)	26 (46%)	7,3	<b>p=0,03</b> $p_{1-3}=0,19$ <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b> $p_{2-3}=0,34$
Отсутствие культуры возбудителей, человек (%)	49 (68%)	24 (44%)	30 (54%)		



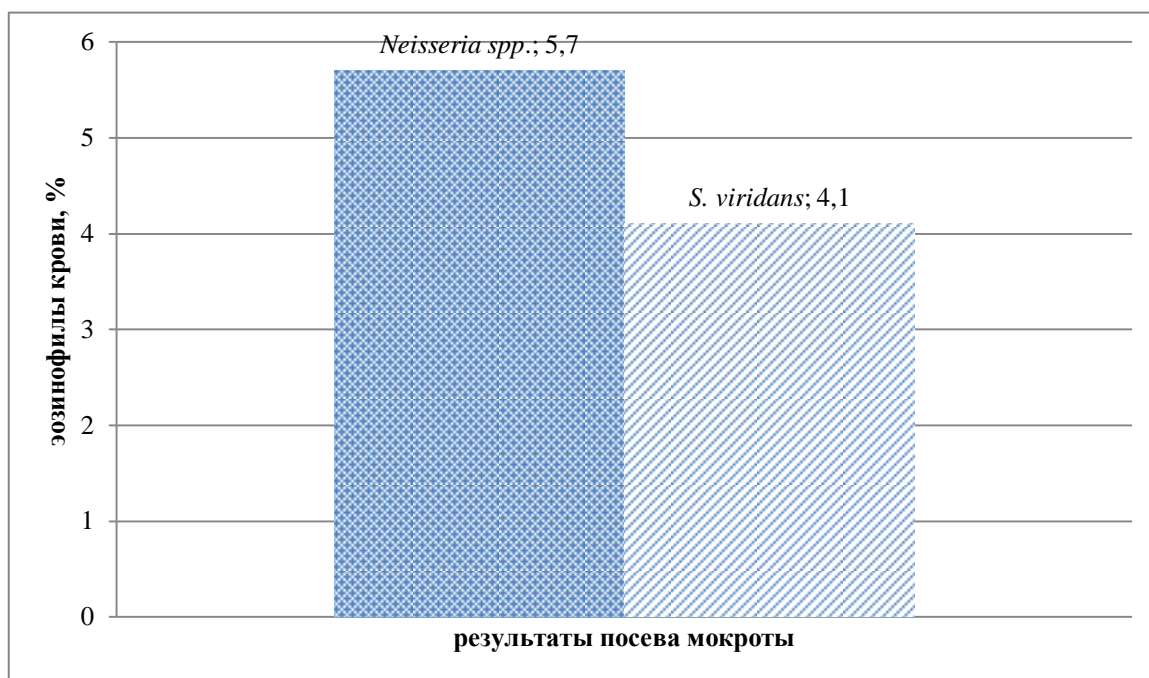


Рисунок 9 – Сравнение относительного содержания эозинофилов крови у пациентов с бронхиальной астмой, выделяющих *Neisseria spp.* при посеве мокроты и выделяющих только условно патогенный *S. viridans*

В группе ХОБЛ отмечены положительные корреляции титра *Neisseria spp.* с числом лейкоцитов, абсолютным и относительным содержанием нейтрофилов крови, на что указывают данные таблицы 5.

Таблица 5 – Корреляционный анализ титра *Neisseria spp.* с уровнем лейкоцитов и нейтрофилов крови у пациентов с ХОБЛ

Показатель	$r_s$	p
Лейкоциты крови ( $10^9/\text{л}$ )	<b>0,76</b>	<b>p=0,02</b>
Нейтрофилы крови ( $10^9/\text{л}$ )	<b>0,70</b>	<b>p=0,04</b>
Нейтрофилы крови (%)	<b>0,81</b>	<b>p=0,009</b>

В группе ХОБЛ уровень СОЭ был достоверно выше у пациентов, выделяющих с мокротой *P. aeruginosa*, по сравнению с пациентами, выделяющими только *S. viridans* (см. рисунок 10). Межквартильный размах СОЭ при выделении *P. aeruginosa* с мокротой составил [30;42], при выделении только *S. viridans* [14;25],  $z_T$  критерия Манна-Уитни=2,3, p=0,02.

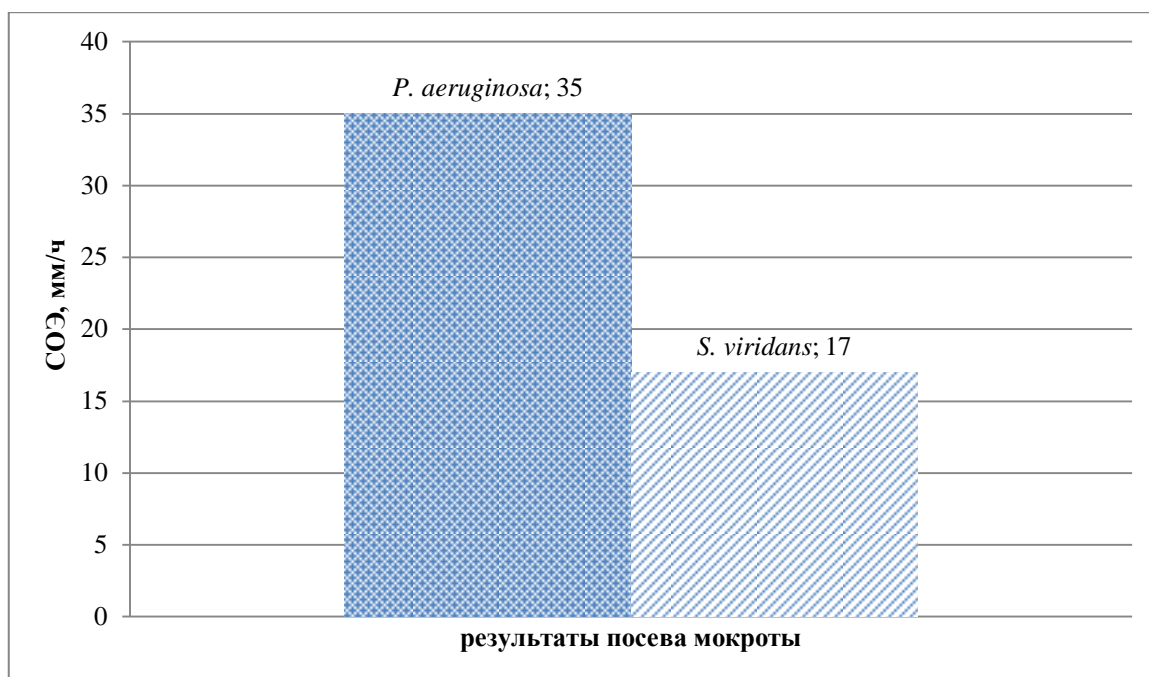


Рисунок 10 – Сравнение СОЭ у пациентов с ХОБЛ, выделяющих *P. aeruginosa* при посеве мокроты и выделяющих только условно патогенный *S. viridans*

### Обсуждение результатов

Глава «Обсуждение результатов» посвящена интерпретации полученных результатов, соотнесению их с имеющимися в литературе данными, логическому истолкованию выявленных различий в концентрациях исследуемых маркёров между подгруппами пациентов, взаимоотношений маркёров между собой, что создаёт предпосылки для формулировки выводов и практических рекомендаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Периостин является маркёром аллергического воспаления у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и АСО, что указывает на участие аллергического воспаления в развитии этих заболеваний. У пациентов с ХОБЛ повышенный уровень периостина крови позволяет идентифицировать лиц с наличием аллергического воспаления, назначение таким пациентам ИГКС может привести к значительному клиническому улучшению. У пациентов с бронхиальной астмой определение периостина крови позволяет идентифицировать пациентов с аллергическим клинко-патогенетическим вариантом заболевания и пациентов, переносящих выраженное обострение бронхиальной астмы.

2. Прокальцитонин является маркёром инфекционного воспаления при бронхиальной астме, ХОБЛ и их сочетании, что подтверждает участие инфекционного воспаления в развитии этих заболеваний. У пациентов с бронхиальной астмой определение прокальцитонина крови позволяет выявлять пациентов, переносящих респираторную инфекцию, назначение таким пациентам антибактериальной терапии с учётом клинической картины может привести к эрадикации бактериального агента и клиническому улучшению. Также определение прокальцитонина крови при бронхиальной астме позволяет выявлять пациентов с преобладанием инфекционного клинико-патогенетического варианта заболевания. У пациентов с ХОБЛ определение прокальцитонина крови способствует выявлению пациентов, переносящих выраженное обострение основного заболевания.
3. У пациентов с АСО преобладает смешанный характер воспаления, при этом аллергический и инфекционный компоненты воспаления имеют антагонистический характер взаимоотношения, на что указывает обратная корреляция прокальцитонина с уровнем эозинофилов крови. В связи с этим маркёры воспаления при сочетании астма-ХОБЛ имеют меньшее диагностическое значение по сравнению с изолированными бронхиальной астмой и ХОБЛ.
4. По нашим результатам, повышенная фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями даёт представление об активности как аллергического, так и инфекционного воспаления, таким образом, её определение может служить для суммарной оценки активности воспаления у данных пациентов.
5. Полученные данные свидетельствуют о том, что такие бактериальные патогены мокроты как *Neisseria* и *P. aeruginosa* являются наиболее частыми этиологическими факторами инфекционного воспаления у пациентов с ХОБЛ, а *Neisseria spp.* является, по-видимому, потенциальным агентом для развития инфекционной аллергии при бронхиальной астме, о чём может свидетельствовать более высокий уровень эозинофилов крови при выделении данной бактерии.

### **Практические рекомендации**

1. У пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием целесообразно определение периостина и прокальцитонина крови, а также FeNO в дополнение к рутинным лабораторным и инструментальным методам для оценки активности аллергического и инфекционного воспаления.

2. Пациентам с ХОБЛ, у которых по данным исследования периостина крови можно предполагать активность аллергического воспаления, целесообразно назначение ИГКС.
3. Пациентам с бронхиальной астмой, у которых по данным определения прокальцитонина крови можно предполагать активность инфекционного воспаления, целесообразно проведение курса антибактериальной терапии с учётом клинической картины.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Баранов, Д.З. Возможности оценки оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями / Д.З. Баранов, В.И. Трофимов // Практическая пульмонология. – 2020. – № 3. – С. 26–31.**
2. Баранов, Д.З. Диагностическое значение прокальцитонина при бронхиальной астме / Д.З. Баранов, В.И. Трофимов // Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. – М. : КСТ Групп, 2021. – С. 7.
3. Баранов, Д.З. Значение прокальцитонина у пациентов с ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ с респираторной инфекцией / Д.З. Баранов, В.И. Трофимов // Сборник трудов XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания; под. ред. акад. А.Г. Чучалина. – М. : ДизайнПресс, 2021. – С. 90–91.
4. Баранов, Д.З. Инфекция и воспаление в патогенезе бронхообструктивных заболеваний лёгких / Д.З. Баранов, В.И. Трофимов // Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания; под. ред. акад. А.Г. Чучалина. – М. : ДизайнПресс, 2020. – С. 88–89.
5. Баранов, Д.З. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как маркер нейтрофильного воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями / Д.З. Баранов, В.И. Трофимов // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения»; под редакцией академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимова Е.А. – СПб. : Человек и его здоровье, 2021. – С. 29–30.
6. **Баранов, Д.З. Определение периостина при бронхообструктивных заболеваниях / Д.З. Баранов, В.И. Трофимов, С.В. Лапин [и др.] // Терапия. – 2021. – № 8 (50). – С. 22–29.**
7. **Трофимов, В.И. Клинические и функциональные особенности больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни**

лёгких / В.И. Трофимов, Д.З. Баранов // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 80–86.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГКС – глюкокортикостероиды;

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;

ИМТ – индекс массы тела;

НИИ – научно-исследовательский институт;

НКИЦ – научно-клинический исследовательский центр;

ОФВ<sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за первую секунду;

СОС<sub>25-75</sub> – средняя объёмная скорость форсированного выдоха;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких;

АСО – сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких;

DALY – год жизни, изменённый или утерянный в связи с нетрудоспособностью;

FeNO – фракция оксида азота (II) в выдыхаемом воздухе;

IgE – иммуноглобулин E;

Me – медиана;

ppb – миллиардная объёмная доля;

[Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>] – межквартильный размах.