

Таргетная терапия как новая перспектива в лечении ХОБЛ

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Б.Б. Лавгинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

О.С. Белкина¹, <https://orcid.org/0009-0003-1847-4159>, olesia.belkina2016@yandex.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой гетерогенное заболевание с персистирующим ограничением воздушного потока, вызванное хроническим воспалением дыхательных путей в ответ на воздействие вредных частиц и газов. Разнообразие клинических проявлений и патофизиологических механизмов требует индивидуализированного подхода к лечению. В основе болезни лежат воспалительные процессы, которые включают активацию макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток, а также высвобождение различных медиаторов воспаления, способствующих хроническому повреждению дыхательных путей. В последние годы внимание привлекает Т2-воспаление, традиционно ассоциированное с бронхиальной астмой, которое выявляется у значительной части пациентов с ХОБЛ. Эозинофилия выявляется у значительной доли пациентов с ХОБЛ и ассоциируется с более тяжелым течением и повышенным риском обострений. Данные о роли эозинофилов при ХОБЛ неоднозначны: в некоторых исследованиях не выявлено различий в тяжести течения между группами с высокой и низкой эозинофилией, тогда как другие подтверждают повышенный риск обострений у пациентов с высоким уровнем эозинофилов. Многообещающим средством в этой области стал дупилумаб – моноклональное антитело, блокирующее рецепторы интерлейкинов-4 и -13, которое демонстрирует способность снижать частоту обострений и улучшать показатели легочной функции у пациентов с ХОБЛ, воздействуя на Т2-воспаление. Результаты клинических испытаний показывают, что дупилумаб обеспечивает значительное клиническое улучшение и может стать важным инструментом в терапии ХОБЛ с признаками Т2-воспаления, обеспечивая новый подход к лечению, основываясь на понимании молекулярных механизмов заболевания. В настоящей публикации представлены последние данные об использовании дупилумаба в лечении ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комбинированные ингаляционные средства, генно-инженерные биологические препараты, Т2-воспаление, дупилумаб

Для цитирования: Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Белкина ОС, Авдеев СН. Таргетная терапия как новая перспектива в лечении ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2024;18(20):10–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-519>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy as a new perspective in the treatment of COPD

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

Olesia S. Belkina¹, <https://orcid.org/0009-0003-1847-4159>, olesia.belkina2016@yandex.ru

Sergey N. Avdeev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous condition characterized by persistent airflow limitation caused by chronic airway inflammation in response to harmful particles and gases. The diversity of clinical manifestations and pathophysiological mechanisms necessitates an individualized approach to treatment. The disease is driven by inflammatory processes, including the activation of macrophages, neutrophils, and T-cells, as well as the release of various inflammatory mediators that contribute to chronic airway damage. In recent years, attention has turned to eosinophilic inflammation, traditionally associated with asthma, which is also found in a significant portion of COPD patients. Eosinophilia is observed in a considerable number of COPD patients and is associated with more severe disease and an increased risk of exacerbations. However, data on the role of eosinophils in COPD are mixed: some studies find no difference in disease severity between

high- and low-eosinophil groups, while others confirm an elevated risk of exacerbations in patients with high eosinophil levels. A promising therapeutic agent in this area is dupilumab – a monoclonal antibody that blocks interleukin-4 and -13 receptors, demonstrating the ability to reduce exacerbation frequency and improve lung function in COPD patients by targeting eosinophilic inflammation. Clinical trial results indicate that dupilumab provides significant clinical improvement and may become an important tool in treating eosinophilic COPD, offering a new approach based on the molecular understanding of the disease. This publication presents the latest data on the use of dupilumab in COPD treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, combination inhaler, genetically engineered biological drugs, eosinophilic inflammation, dupilumab

For citation: Trushenko NV, Lavginova BB, Belkina OS, Avdeev SN. Targeted therapy as a new perspective in the treatment of COPD. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-519>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ – гетерогенное заболевание, сочетающее в себе различные клинические проявления и патофизиологические механизмы, которые преобладают в той или иной степени, а также отличаются по степени тяжести у разных больных. Такая гетерогенность лежит в основе разделения больных ХОБЛ по фенотипам и индивидуального терапевтического подхода к каждому пациенту [1].

Одним из патогенетических механизмов развития ХОБЛ является хроническое воспаление дыхательных путей, ассоциированное с увеличением количества макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток, а также усиленным высвобождением ряда медиаторов воспаления – цитокинов, хемокинов, факторов роста, оксидантов и вазоактивных веществ. В последние годы были предприняты огромные усилия для выявления путей воспаления при ХОБЛ, чтобы лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе заболевания, и заложить основу для использования биологических препаратов, направленных на конкретные пути воспаления [2–5].

Т2-воспаление дыхательных путей, традиционно ассоциируемое с бронхиальной астмой, выявляется у значительной части пациентов с ХОБЛ¹ [6–8]. На сегодняшний день Т2-воспаление дыхательных путей рассматривается больше не как критерий дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ или признак аллергии, а как характеристика фенотипа данных нозологий [9, 10]. Многочисленные исследования выявили высокую распространенность, особенности течения заболевания и ответа на терапию пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления [6–8].

Распространенность ХОБЛ с признаками Т2-воспаления варьирует от 20 до 40% и ассоциируется с повышенным риском обострений, госпитализаций и более тяжелым клиническим течением заболевания [7, 10].

Внедрение ГИБП в стратегию лечения бронхиальной астмы стимулировало усилия по фенотипированию и эндотипированию ХОБЛ для отбора пациентов на таргетную терапию. С этим тесно связана концепция “treatable traits”, которая определяется как выявление отдельных аспектов заболевания, представляющих собой конкретные терапевтические цели. Эозинофилия у пациентов с ХОБЛ

может быть одним из таких «поддающихся лечению признаков», в связи с этим таргетная терапия, направленная на подавление Т2-воспаления, рассматривается как новая перспектива в лечении данного заболевания.

ЗНАЧЕНИЕ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХОБЛ

Повышенный уровень эозинофилов в дыхательных путях приводит к высвобождению цитотоксических гранул и провоспалительных цитокинов, что может усугубить повреждение тканей и ремоделирование дыхательных путей, способствовать разрушению альвеолярных структур.

Накопление и активация эозинофилов в дыхательных путях вносят вклад в патологический процесс за счет различных механизмов: главный основной белок эозинофилов нарушает проницаемость эпителия, способствуя проникновению в дыхательные пути ингаляционных антигенов, эозинофильный катионный протеин вызывает апоптоз клеток респираторного эпителия, эозинофильная пероксидаза вызывает оксидативное повреждение тканей, высвобождаемые эозинофилами цитокины оказывают провоспалительный эффект [11]. Обсуждается также патогенетическая роль нарушения клиренса эозинофилов: фагоцитоз эозинофилов макрофагами нарушен при ХОБЛ, что коррелирует с тяжестью и частотой обострений ХОБЛ [12].

Т2-воспаление приводит к отеку, ремоделированию и изменению геометрии дыхательных путей, утолщению базальной мембраны, гиперпродукции слизи [11, 13]. Указанные патофизиологические механизмы приводят к ухудшению функции легких и прогрессированию заболевания у таких пациентов с ХОБЛ.

Появившиеся данные свидетельствуют о том, что ингибирование ИЛ-13 и ИЛ-4 могут существенно влиять на течение ХОБЛ, поскольку эти цитокины затрагивают множество патологических механизмов, способствующих прогрессированию заболевания, включая воспаление, избыточное образование слизи, ремоделирование дыхательных путей и разрушение тканей. Эти цитокины используют общие рецепторы для активации внутриклеточных сигнальных каскадов. Семейство рецепторов ИЛ-4/ИЛ-13 состоит из двух различных гетеродимерных рецепторов: ИЛ-4R 1-го типа (ИЛ-4Rα, который находится на Т-клетках и приводит к повышению уровня Т2-ответа

¹ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2024 report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.

с накоплением эозинофилов и снижению уровня Т1-ответа, и ИЛ-4R 2-го типа (ИЛ-4Ra и ИЛ-13Ra1) на эпителиальных и гладкомышечных клетках дыхательных путей, эозинофилах и тучных клетках. Стимуляция данных рецепторов вносит значительный вклад в патогенез заболевания, привлекая эозинофилы в легкие, усиливая воспалительный процесс. У пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления ИЛ-13 индуцирует выработку матриксных металлопротеиназ, что способствует разрушению легочной ткани и развитию эмфиземы и приводит к тяжелому нарушению функции легких [14].

На текущий момент данные о взаимосвязи клинических, функциональных показателей и эозинофилии при ХОБЛ довольно противоречивы [15].

Так, в исследовании G. Turato et al. пациентов с ХОБЛ разделили на 3 группы: с персистирующим высоким содержанием эозинофилов (≥ 150 кл/мкл), низким содержанием эозинофилов (< 150 кл/мкл) и вариабельной эозинофилией (колебания выше и ниже 150 кл/мкл). Достоверных различий между указанными группами по стажу курения, функциональным показателям, степени тяжести ХОБЛ, частоте обострений, выраженности одышки по шкале mMRC, толерантности к физической нагрузке (по тесту с 6-минутной ходьбой) не выявлено [16]. Однако исследование SPIROMICS, в котором изучалась большая и хорошо охарактеризованная когорта пациентов с ХОБЛ, показало, что пациенты с повышенным количеством эозинофилов в мокроте имеют худшую функцию легких и более выраженную эмфизему, чем те, у кого количество эозинофилов в мокроте было низким [17].

В то же время существенно большее число исследований подтверждает роль Т2-воспаления как фактора риска развития обострений ХОБЛ.

S.L. Cheng et al. наблюдали, что частота тяжелых обострений у пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови $\geq 3\%$ была выше, чем у пациентов с уровнем эозинофилии $< 3\%$ (27,1% против 7,4%, $p < 0,01$) [18], достоверные различия были получены и при пороговом значении эозинофилии $\geq 2\%$ или ≥ 150 клеток в мкл [7]. По данным M. Kerkhof et al., эозинофилия периферической крови ≥ 500 клеток в мкл – независимый предиктор развития обострений ХОБЛ [19].

Кроме того, терапия ХОБЛ, дополнительно направленная на снижение Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов со стабильной ХОБЛ, ассоциируется с уменьшением риска обострений заболевания у этих пациентов [20].

По данным S. Couillard et al., эозинофилия (≥ 200 клеток/мкл или $\geq 2\%$ от общего числа лейкоцитов) крови была связана с увеличением риска повторной госпитализации по поводу ХОБЛ в течение 12 мес. в 3,59 раза (95% ДИ; 1,65–7,82; $p = 0,001$), увеличением риска госпитализаций по поводу всех причин в течение 12 мес. – в 2,32 раза (95% ДИ; 1,1–4,9; $p = 0,02$) и сокращением времени до первой госпитализации, связанной с ХОБЛ (ОШ; 2,74, 95% ДИ; 1,56–4,83, $p = 0,0005$) [21].

В ретроспективном исследовании Mullerova et al. среди пациентов с ХОБЛ, получающих тройную терапию, отдельно были выделены больные с частыми обострениями

заболевания в анамнезе и эозинофилией крови > 150 клеток в мкл ($n = 2\,512$). Относительный риск развития среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ в данной группе составил 2,32 (95% ДИ; 2,22–2,43), ОР госпитализаций, не связанных с ХОБЛ, – 1,31 (1,18–1,46), а ОР смертности от всех причин – 1,26 (95% ДИ; 1,16–1,37). Полученные данные свидетельствуют о тяжести и высоком риске обострений у ряда пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления, что особенно подчеркивает недостаточный эффект даже тройной терапии у этих больных [22].

РОЛЬ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ

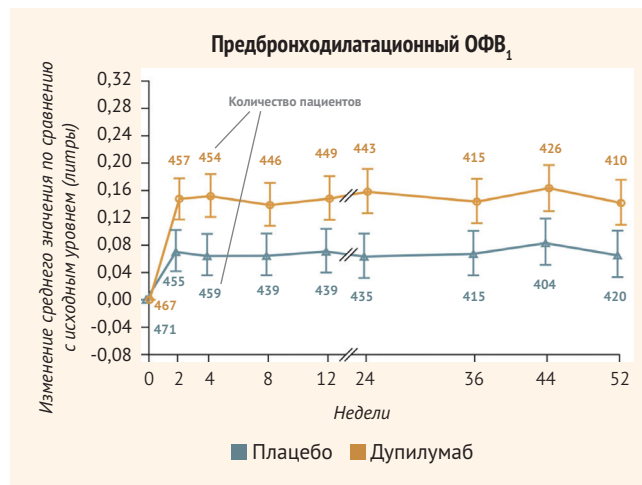
В последние годы был проведен ряд РКИ, оценивающих клиническую эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на подавление Т2-воспаления при ХОБЛ. В исследованиях третьей фазы METREX и METREO было показано небольшое снижение (на 14–20%) частоты обострений в год у пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления (т. е. эозинофилы ≥ 150 клеток/мкл при скрининге), получавших меполизумаб (100 или 300 мг в/в каждые 4 нед. в течение 52 нед.) [2].

Однако в исследованиях GALATHEA и TERRANOVA не было выявлено значимого снижения числа обострений ХОБЛ при использовании бенрализумаба у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 220 клеток/мкл [23].

В настоящее время проводится несколько исследований по оценке возможностей влияния на иммунологические аспекты заболевания (NCT05320939; NCT05138250) и клинических эффектов меполизумаба при ХОБЛ (NCT04075331; NCT04133909). Кроме того, проводятся несколько РКИ, оценивающих иммунологическое обоснование (NCT05273359), эффективность и безопасность (NCT04053634) бенрализумаба у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями в анамнезе.

В исследовании M. Lommatzsch et al. приняли участие 20 пациентов, которым была назначена биологическая терапия (бенрализумаб, меполизумаб, омализумаб, дупилумаб, тезепелумаб) из-за частых обострений, несмотря на тройную базисную ингаляционную терапию ИГКС/ДДБА/ДДАХ. Пациенты соответствовали критериям как ХОБЛ, так и БА. Критериями ХОБЛ были: ИКЧ > 10 пачка/лет, постбронходилататорное соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < \text{нижней границы нормы}$, постбронходилататорный $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ долж., $\text{DLco} < \text{нижней границы нормы}$, ведущий симптом – одышка при физической нагрузке. Критерии БА включали в себя: высокие маркеры Т2-воспаления (эозинофилы периферической крови > 300 кл/мкл и/или $\text{FeNO} > 50$ ppb), клинические признаки БА (включая ночные симптомы), клинический эффект от лечения ингаляционными и/или пероральными ГКС. Пациенты получали биологическую терапию в среднем 12 мес. В результате данного исследования было показано уменьшение частоты обострений (в среднем на 6 обострений), улучшение контроля БА (в среднем на 7 баллов по АСТ-тесту), улучшение показателей $\text{ОФВ}_1\%$ долж. (на 10%). Из 9 пациентов, находившихся

- **Рисунок 2.** Изменение предбронходилатационного ОФВ₁ в течение 52 нед.
- **Figure 2.** Changes in pre-bronchodilator FEV₁ during the 52-week period.



4 балла, было у 51,5% пациентов в группе дупилумаба и у 43,1% пациентов – в группе плацебо (ОШ; 1,4; 95% ДИ; 1,1–1,9; $p = 0,009$). Пациенты в группе дупилумаба также характеризовались уменьшением симптомов ХОБЛ по опроснику E-RS-COPD, чем пациенты в группе плацебо (ОШ; -1,1; 95% ДИ; -1,8...-0,4; $p = 0,001$). Среди пациентов с исходным уровнем FeNO 20 ppb или выше изменение в предбронходилатационном ОФВ₁ на 12-й нед. составило 232 мл (95% ДИ; 164–299) в группе дупилумаба и 108 мл (95% ДИ; 38–177) – в группе плацебо; среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов, составило 124 мл (95% ДИ; 45–203; $p = 0,002$).

Таким образом, исследование показало, что у пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления на фоне лечения дупилумабом отмечалось уменьшение обострений, улучшение легочной функции, а также качества жизни [25].

Хотя известно, что дупилумаб может повышать уровень эозинофилов у определенного процента больных с бронхиальной астмой [26], в данном исследовании не сообщалось о влиянии биопрепарата на количество эозинофилов в крови [25].

В другом международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании NOTUS, проведенном S.P. Bhatt et al., оценивалась эффективность и безопасность применения дупилумаба у пациентов с ХОБЛ, имеющих признаки Т2-воспаления. В исследование вошло 935 человек, средний возраст составлял $65,0 \pm 8,3$ года, 67,6% пациентов были мужчины, средний индекс курильщика составлял 40,3 пачка/лет, при этом 29,5% пациентов, входивших в исследование, продолжали курить. Почти все пациенты (98,8%) получали тройную ингаляционную терапию ИГКС + ДДБА/ДДАХ. Среднее значение ОФВ₁ (% от долж.) исходно и после пробы с бронхолитиком составило $47,2 \pm 13,0\%$ и $50,1 \pm 12,6\%$ соответственно. Средний уровень эозинофилов периферической крови составил 407 ± 336 кл/мкл, при этом у 39,8% пациентов количество эозинофилов в крови было < 300 кл/мкл при рандомизации. Средний уровень FeNO

составил $24,6 \pm 26,0$ ppb, при этом у 41,7% пациентов уровень FeNO составил ≥ 20 ppb при рандомизации. Результаты, полученные в ходе исследования NOTUS, были во многом схожи с результатами, полученными в ходе исследования BOREAS.

Первичной конечной точкой исследования NOTUS была годовая частота умеренных или тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52-недельного периода исследования.

В ходе исследования NOTUS1 дупилумаб снизил количество обострений средней и тяжелой степени тяжести на 34%. Годовой показатель составил 1,30 в группе плацебо и 0,86 – в группе дупилумаба (ОР; 0,66; 95% ДИ; 0,54–0,82; $p < 0,001$).

В ходе исследования NOTUS было показано, что лечение дупилумабом привело к улучшению функции легких, о чем свидетельствует увеличение предбронходилатационного показателя ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем (139 мл в группе дупилумаба vs. 57 мл в группе плацебо через 12 нед. ($p < 0,001$) и 115 мл vs. 54 мл через 52 нед. ($p = 0,02$)). Однако на 52-й нед. не было выявлено существенных различий между группами по качеству жизни и комплексной оценке симптомов ХОБЛ [14].

Клиническая эффективность дупилумаба не зависела от возраста, пола, стажа курения и не отличалась между группами пациентов с различными исходными характеристиками заболевания (функциональные показатели, наличие или отсутствие эмфиземы, наличие обострений в анамнезе) [14].

Среди пациентов с исходным уровнем FeNO 20 ppb и выше в группе дупилумаба наблюдалось большее снижение числа обострений ХОБЛ и более значимое улучшение функциональных показателей [14].

Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах (13% – в группе дупилумаба и 15,9% – в группе плацебо) и соответствовала установленному профилю безопасности дупилумаба.

Результаты исследования NOTUS подтверждают мнение о том, что блокада ИЛ-4 и ИЛ-13 у пациентов с ХОБЛ с Т2-воспалением может привести к существенному улучшению состояния этой подгруппы пациентов. Такой подход воздействует на ключевые пути воспаления, потенциально уменьшая количество обострений, улучшая функцию легких и улучшая течение ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетное воздействие на Т2-тип воспаления и эпителиальные алармины потенциально может представлять собой значительный прорыв в персонализированной медицине для лечения определенного фенотипа ХОБЛ.

Неоднозначные результаты исследований по препаратам, направленным на интерлейкин ИЛ-5 и ИЛ-5Rα, по сравнению с исследованиями по дупилумабу, блокирующему ИЛ-4 и ИЛ-13, свидетельствуют о многогранном патогенезе ХОБЛ с Т2-воспалением, выходящим за рамки роли ИЛ-5 и эозинофилов.

Исследования BOREAS и NOTUS продемонстрировали высокую эффективность дупилумаба у пациентов с ХОБЛ и признаками Т2-воспаления (уровень

эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл). Эти данные подтверждают важную роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в нарушении барьерной функции эпителия дыхательных путей, ремоделировании дыхательных путей, а также в гиперплазии бокаловидных клеток и повышенной секреции слизи, что характерно для заболеваний дыхательной системы, связанных с Т2-воспалением, в том числе у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, благодаря своему широкому воздействию на Т2-воспаление, дупилумаб является перспек-

тивным препаратом для лечения ХОБЛ высокого риска у пациентов, получающих максимальную ингаляционную терапию. Дальнейшее изучение воздействий на различные фенотипы и эндотипы ХОБЛ с помощью таргетной терапии открывает реальную возможность изменить лечение этого заболевания в будущем.



Поступила / Received 15.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.11.2024

Принята в печать / Accepted 05.11.2024

Список литературы / References

1. Fragoso E, André S, Boleto-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *GI COPD – Interest Group on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Rev Port Pneumol*. 2016;22(2):101–111. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.12.001>.
2. Pavord ID. Biologics and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):1983–1991. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.020>.
3. Brightling CE. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, biomarkers, and prognostic indicators. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(6):432–438. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3996>.
4. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>.
5. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900651. <https://doi.org/10.1183/13993003.00651-2019>.
6. Landis S, Suruki R, Maskell J, Bonar K, Hilton E, Compton C. Demographic and Clinical Characteristics of COPD Patients at Different Blood Eosinophil Levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2018;15(2):177–184. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1441275>.
7. 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. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435–442. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00106-X).
8. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697–1700. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162414>.
9. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34–51. <https://doi.org/10.1177/2040622315609251>.
10. Авдеев СН, Трущенко НВ, Мерзоева ЗМ, Иванова МС, Кусраева ЭВ. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144–152. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
11. Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, Ivanova MS, Kusraeva EV. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2019;91(10):144–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
12. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>.
13. Eltobli O, Bafadhel M, Hollins F, Wright A, Hargadon B, Kulkarni N, Brightling C. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med*. 2014;14:112. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-112>.
14. Kolsum U, Damera G, Pham TH, Southworth T, Mason S, Karur P et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1181–1184.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.027>.
15. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274–2283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401304>.
16. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>.
17. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1216–1219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1684LE>.
18. 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. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956–967. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0).
19. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2341–2348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S115132>.
20. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, Chisholm A, Price DB. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2439–2450. <https://doi.org/10.2147/COPD.S94259>.
21. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29(5):906–913. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146306>.
22. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest*. 2017;151(2):366–373. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.003>.
23. Müllerová H, Meeraus WH, Galkin DV, Albers FC, Landis SH. Clinical burden of illness among patients with severe eosinophilic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:741–755. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194511>.
24. Criner G, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023–1034. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905248>.
25. Lommatzsch M, Mohme SN, Stoll P, Virchow JC. Response to Various Biologics in Patients with Both Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2023;102(12):986–990. <https://doi.org/10.1159/000534922>.
26. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205–214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>.
27. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Трущенко, С.Н. Авдеев

Написание текста – Н.В. Трущенко, Б.Б. Лавгинова, О.С. Белкина

Обзор литературы – Н.В. Трущенко, Б.Б. Лавгинова, О.С. Белкина

Анализ материала – Н.В. Трущенко

Редактирование – Н.В. Трущенко, С.Н. Авдеев

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:*Concept of the article* – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev*Text development* – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Olesia S. Belkina*Literature review* – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Olesia S. Belkina*Material analysis* – Natalia V. Trushenko*Editing* – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev*Approval of the final version of the article* – Sergey N. Avdeev**Информация об авторах:**

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; trushenko.natalia@yandex.ru

Лавгинова Баина Баатровна, клинический ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; bapus15@yandex.ru

Белкина Олеся Сергеевна, студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; olesia.belkina2016@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova, Clinical Resident of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; bapus15@yandex.ru

Olesia S. Belkina, Student of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olesia.belkina2016@yandex.ru

Sergey N. Avdeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Head of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; serg_avdeev@list.ru