

EDN: <https://elibrary.ru/uljavk>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-828-833>

УДК 616.24:613.62:616-076

© Коллектив авторов, 2022

Власова Н.В.¹, Карамова Л.М.¹, Рафикова Л.А.¹, Гизатуллина Л.Г.¹, Абдрахманова Е.Р.^{1,2}, Борисова А.И.¹**Информативные лабораторные биомаркеры для диагностики болезней органов дыхания профессиональной этиологии в современных условиях**¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. Степана Кувыкина, 94, Уфа, 450106;²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, 3, Уфа, 450008

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из наиболее серьёзных проблем современного здравоохранения в мире. ХОБЛ является распространённым заболеванием, характеризуется многообразием клинико-функциональных особенностей заболевания и гетерогенностью воспалительного ответа.

Цель исследования — изучение комплексного анализа лабораторного обследования у лиц с высоким риском развития ХОБЛ, с включением данных общеклинического и бактериологического исследований и выделение приоритетных, ранних изменений в её составе.

Проанализированы результаты лабораторных исследований слизистых верхних дыхательных путей у лиц с установленным диагнозом — хроническая обструктивная болезнь лёгких. В работе использованы данные официальных отчётов Минздрава за 2020 год.

При оценке общего (нативного) анализа мокроты у больных ХОБЛ характер определялся её клеточным составом. Среди лейкоцитов преобладали сегментоядерные нейтрофилы у $41,18 \pm 5,37\%$, эозинофилы — у $8,24 \pm 3,00\%$, альвеолярные макрофаги — у $9,41 \pm 3,19\%$. Установлено, что при обострении данного заболевания среди выделенных микроорганизмов преобладали *Streptococcus pyogenes*, *Staph. epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Candida albicans*. Остальные виды микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aeromonas*, *Escherichia coli*) были представлены единичными штаммами.

Результаты исследований по изучению клеточного состава и микробного спектра мокроты больных с обострением ХОБЛ позволяют заключить, что наиболее информативными и значимыми являются общеклинические показатели (лейкоциты, эозинофилы), а также выделенные микроорганизмы *Streptococcus pyogenes*, *Staph. epidermidis*, *Enterococcus spp.* и дрожжевые грибы рода *Candida albicans*. Полученные данные позволили обосновать роль достоверных и легко воспроизводимых на сегодняшний день биомаркеров в определении активности заболевания и фенотипа ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ); лабораторная диагностика

Для цитирования: Власова Н.В., Карамова Л.М., Рафикова Л.А., Гизатуллина Л.Г., Абдрахманова Е.Р., Борисова А.И. Информативные лабораторные биомаркеры для диагностики болезней органов дыхания профессиональной этиологии в современных условиях. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(12): 828–833. <https://elibrary.ru/uljavk> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-828-833>

Для корреспонденции: Власова Наталья Викторовна, научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», канд. биол. наук. E-mail: vnv.vlasova@yandex.ru

Участие авторов:

Власова Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

Карамова Л.М. — редактирование;

Рафикова Л.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

Гизатуллина Л.Г. — составление списка литературы;

Абдрахманова Е.Р. — сбор и обработка материала;

Борисова А.И. — сбор и обработка материала.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 25.11.2022 / Дата принятия к печати: 28.11.2022 / Дата публикации: 23.12.2022

Natal'ya V. Vlasova¹, Lena M. Karamova¹, Linara A. Rafikova¹, Lilia G. Gizatullina¹, Elena R. Abdrakhmanova^{1,2}, Alla I. Borisova¹

Informative laboratory biomarkers for the diagnosis of respiratory diseases of occupational etiology in modern conditions

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94, Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106;

²Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., Ufa, 450008

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most serious problems of modern healthcare in the world. COPD is a common disease, characterized by a variety of clinical and functional features of the disease and heterogeneity of the inflammatory response.

The study aims to research a comprehensive analysis of laboratory examination in persons at high risk of COPD, including data from general clinical and bacteriological studies and highlighting priority, early changes in its composition.

The researchers analyzed the results of laboratory studies of the mucous membranes of the upper respiratory tract in persons with an established diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. The work uses data from official reports of the Ministry of Health for 2020.

When evaluating the general (native) analysis of sputum in COPD patients, the nature was determined by its cellular composition. Segmented neutrophils predominated among leukocytes in $41.18 \pm 5.37\%$, eosinophils in $8.24 \pm 3.00\%$, alveolar macrophages in $9.41 \pm 3.19\%$. We found that *Streptococcus pyogenes*, *Staph. epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Candida albicans* prevailed among the isolated microorganisms during the exacerbation of this disease. The remaining types of microorganisms (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aeromonas*, *Escherichia coli*) were represented by single strains.

The results of studies on the cellular composition and microbial spectrum of sputum of patients with acute COPD, allow us to conclude that the most informative and significant are general clinical indicators (leukocytes, eosinophils), as well as isolated microorganisms *Streptococcus pyogenes*, *Staph. epidermidis*, *Enterococcus spp.* and yeast fungi of the genus *Candida albicans*. The data obtained made it possible to substantiate the role of reliable and easily reproducible biomarkers in determining the activity of the disease and the phenotype of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); laboratory diagnostics

For citation: Vlasova N.V., Karamova L.M., Rafikova L.A., Gizatullina L.G., Abdrakhmanova E.R., Borisova A.I. Informative laboratory biomarkers for the diagnosis of respiratory diseases of occupational etiology in modern conditions. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(12): 828–833. <https://elibrary.ru/uljavk> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-828-833> (in Russian)

For correspondence: Natalia V. Vlasova, the Researcher at the Department of Occupational Medicine of the Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: vnv.vlasova@yandex.ru

Information about the authors: Vlasova N.V. <https://orcid.org/0000-0002-8552-4756>
 Karamova L.M. <https://orcid.org/0000-0003-0857-1150>
 Rafikova L.A. <https://orcid.org/0000-0002-7355-9556>
 Gizatullina L.G. <https://orcid.org/0000-0001-7900-233X>
 Abdrakhmanova E.R. <https://orcid.org/0000-0003-2763-1358>
 Borisova A.I. <https://orcid.org/0000-0001-8618-8005>

Contribution:

Vlasova N.V. — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text;

Karamova L.M. — editing;

Rafikova L.A. — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text;

Gizatullina L.G. — compilation of the list of references;

Abdrakhmanova E.R. — collection and processing of material;

Borisova A.I. — collection and processing of material.

All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors no conflict of interests.

Received: 25.11.2022 / Accepted: 28.11.2022 / Published: 23.12.2022

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) сохраняет лидирующие позиции, как по распространённости, так и значимости проблемы для систем здравоохранения различных стран. По результатам многих исследований, частоте обострений придаётся наибольшее значение при оценке качества жизни пациентов с ХОБЛ, темпов формирования и уровня дыхательной недостаточности, длительности нетрудоспособности, и, как следствие — значительных материальных потерь для общества [1]. Исследователи отмечают многообразие клинико-функциональных особенностей заболевания и гетерогенность формирующегося воспалительного ответа [2, 3]. У некоторых пациентов с ХОБЛ эозинофилы способствуют воспалению, которое влечёт за собой обструкцию дыхательных путей; примерно у трети стабильных пациентов с ХОБЛ есть признаки эозинофильного воспаления. Хотя порог эозинофилов, связанный с клинической значимостью у пациентов с ХОБЛ, в настоящее время является предметом дискуссий, количество эозинофилов потенциально может использоваться в качестве биомаркеров для выбора терапии [4]. В настоящее время ведутся научные исследования, посвящённые изучению этого заболевания [5–8].

В зарубежной литературе имеются работы, указывающие на наличие корреляционной связи между уровнем эозинофильных клеток в сыворотке крови и мокроте. Так отмечается, что эозинофилия более 162 кл./мкл (соответствует $2,6\%$) в кровеносном русле, предполагает выявление указанных клеток в мокроте $\geq 3\%$ [9]. Формирование обострений инфекционного характера обусловлено присутствием бактериальных возбудителей, которые идентифицируются в мокроте/бронхиальном секрете в 40–50% случаях.

По данным отечественной литературы, на сегодняшний день, при бактериологическом исследовании мокроты у данной категории больных, преимущественно идентифицированы *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства Enterobacteriaceae [12–15].

Значимость данных показателей известна, однако применение огромного спектра антибактериальной терапии, оптимизация условий трудовой деятельности пациентов способствовали возможному изменению роли и приоритетности формирования изменений изученных показателей в диагностике ХОБЛ. В связи с этим, весьма актуальным является анализ частоты отклонений клеточного состава и микрофлоры (микробиоценоза) отделяемого патологического секрета трахеобронхиального дерева у больных с ХОБЛ в современных условиях.

Цель исследования — комплексный анализ данных лабораторного обследования у лиц с высоким риском развития ХОБЛ, с включением результатов общеклинического и бактериологического исследований и выделением приоритетных, ранних изменений.

Проведено лабораторное обследование лиц с установленным диагнозом ХОБЛ — 85 человек. Средний возраст больных составил $50,4 \pm 1,10$ года, средний общий стаж — $22,50 \pm 1,30$ года.

Проанализированы и обобщены результаты микроскопического (нативного) и бактериологического анализа отделяемого патологического секрета трахеобронхиального дерева (мокроты). Все обследованные — работники производственной сферы, находились на стационарном лечении в клинике института, с различной степенью выражен-

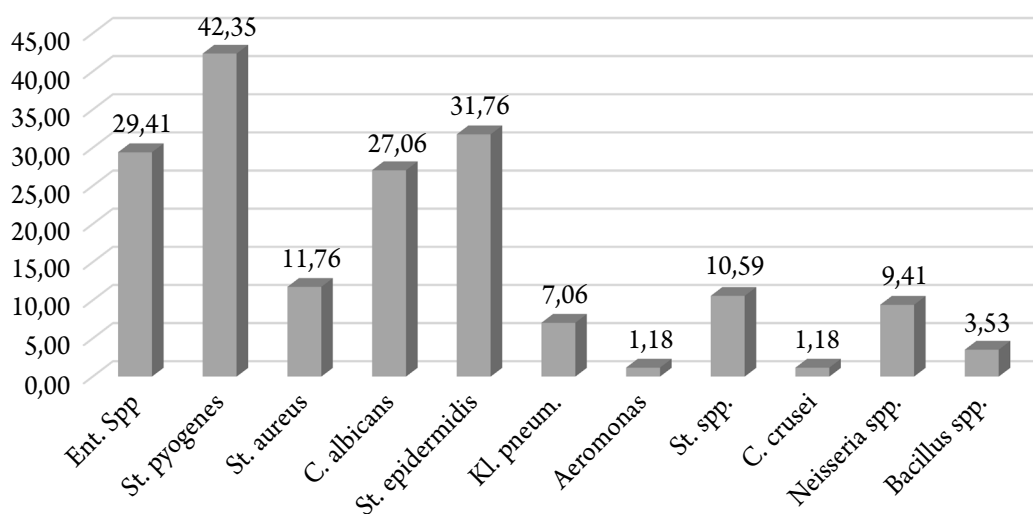


Рисунок. Частота обнаружения условно-патогенной микрофлоры со слизистой верхних дыхательных путей, (%)

Figure. Frequency of detection of opportunistic microflora from the mucous membrane of the upper respiratory tract, (%)

ности заболевания. Диагноз ХОБЛ подтверждён данными анамнеза, лабораторными исследованиями, а также основными показателями функции внешнего дыхания (ФВД) (индекс Тиффно (ИТ) <70%) по N.R. Anthonisen [16].

Сбор патологического секрета для общего (нативного) анализа проводился утром, натощак, в чистую сухую ёмкость. Забор мокроты на бактериологическое исследование осуществлялся в стерильный лабораторный контейнер.

Клиническое исследование нативного препарата включало в себя анализ полученного количества биологического материала, его цвета, запаха, консистенции, наличия примесей, клеточного состава, а также идентификация выявленных микроорганизмов и возможных паразитов.

Для бактериологического исследования посев проб биоматериала осуществлён количественными и качественными методами на оптимальные для выделения микроорганизмов селективные, дифференциально-диагностические и хромогенные питательные среды. Для выделения чистых культур были использованы общепринятые стандартные методики с использованием современных коммерческих тест-систем [17, 18].

В качестве этиологически значимого титра принято считать количество выделенных из мокроты микроорганизмов, которое соответствует показателю 10^5 и более КОЕ/мл. Условия культивирования соблюдались с учётом требований к росту прихотливых и неприхотливых микроорганизмов в соответствии с действующими нормативными документами¹.

В работе были использованы следующие официальные источники: Государственный Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» по Республике Башкортостан²; Государственный Доклад «О состоя-

нии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»³, Российский статистический ежегодник за 2020 г.⁴. Результаты исследований обработаны с использованием программного пакета прикладных программ статистического анализа «STATISTICA 6.0». Стажевая детерминированность нарушений здоровья определена с помощью коэффициента корреляции (r) и непараметрического критерия χ^2 .

Визуальный осмотр патологического отделяемого позволил установить его слизистый и слизисто-гнойный характер. Установлено, что среди лейкоцитов преобладали сегментоядерные нейтрофилы — у $41,18 \pm 5,37\%$, эозинофилы — у $8,24 \pm 3,00\%$, альвеолярные макрофаги — у $9,41 \pm 3,19\%$ больных ХОБЛ. Световая микроскопия нативных препаратов позволила свидетельствовать о присутствии единичных эпителиальных клеток у $4,71 \pm 2,31\%$, небольших пластов клеток поверхностного слоя — у $52,94 \pm 5,45\%$ обследованных лиц. Преимущественно в препаратах выявлялась скудная кокковая микрофлора. Дрожжеподобные грибы встречались у $30,59 \pm 5,03\%$ больных с вышеуказанным диагнозом.

При бактериологическом исследовании из мокроты выделялся целый спектр микроорганизмов. Возбудители, содержание которых позволяет отнести их к этиологически значимым, выявлены у 39,0% обследованных пациентов (**рисунок**). На первом месте по частоте среди всех выделенных микроорганизмов преобладал *Streptococcus pyogenes* и был обнаружен у 42,35% обследованных. На втором месте — *Staphylococcus epidermidis* (у 31,76%), на третьем — *Enterococcus spp.* (у 29,41%), на четвёртом — *Candida albicans* (у 27,06%). Остальные виды микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aeromonas*,

¹ Приказ №535 МЗ СССР «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ от 22.04.1985 г.

² Материалы к Государственному Докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» по Республике Башкортостан: — Уфа: Управление Федеральной службы по надзору в сфере за-

щиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан»; 2021.

³ Материалы к Государственному Докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.

⁴ Российский статистический ежегодник. 2020: Стат. сб./Росстат. Р76 М.; 2020.

Таблица / Table

Этиологическая структура возбудителей, выделенных при исследовании слизистой верхних дыхательных путей в динамике стажа работы**The etiological structure of pathogens isolated during the study of the mucous membrane of the upper respiratory tract in the dynamics of years of work**

Выделенные микроорганизмы	Удельный вес возбудителей (%)		
	стаж 0–10 лет	стаж 11–20 лет	стаж более 20 лет
<i>Staphylococcus aureus</i>	26,32±10,38	15,00±8,19	9,09±6,27* $\chi^2=2,14$ ($p<0,05$)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31,58±10,96	45,00±11,41	39,13±7,28
<i>Enterococcus spp.</i>	26,32±10,38	35,00±10,94	28,26±6,71
<i>Candida albicans</i>	36,84±11,37	20,00±9,18	26,09±6,55

Примечание: * — различие с первым годом работы достоверно ($p<0,05$)Note: * — the difference with the first year of work is significant ($p<0,05$)

Escherichia coli) были представлены единичными штаммами и клинического значения не имели.

В посевах мазков из верхних дыхательных путей были обнаружены не только монокультуры, но и их ассоциации. Так среди выделенных ассоциаций у больных ХОБЛ до 12,94% случаев были идентифицированы штаммы *Streptococcus pyogenes* в сочетании с *Candida albicans*; в 10,59% случаев — *Streptococcus pyogenes* и *Enterococcus spp.*; в 9,41% — ассоциации в виде *Enterococcus spp.* и *Candida albicans*.

По данным официальной статистики, основными причинами высокого уровня заболеваемости населения в субъектах Российской Федерации остаются болезни органов дыхания и в общей структуре они занимают первое место — 76,7%. Повышенная распространенность хронических болезней органов дыхания в структуре общей заболеваемости населения, не исключает вероятного воздействия разнообразного загрязнённого воздушного бассейна на различных территориях и в среднем по РФ в 2020 г. составила 792,0 случаев на 100 тыс. человек⁴.

Под надзором Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан в 2020 г. находилось 5471 промышленных объектов, из них к категории чрезвычайно высокого риска отнесено 146 объектов (2,6%), высокого риска — 579 (10,6%) и значительного риска — 1665 (30,4%). В Республике показатель заболеваемости хроническим неуточнённым бронхитом составил 508,8 случаев на сто тысяч взрослого населения. Хронические пылевые бронхиты в группе профессиональных заболеваний, вызванных воздействием на организм работников промышленных аэрозолей, составляют 63,6%, хронических обструктивных бронхитов — 12,6%³.

Из большого перечня профессиональной патологии вследствие воздействия вредных химических факторов производства доля хронических болезней органов дыхания с наличием обструктивного компонента составляет до 7,1% от представленной патологии в данной группе³.

В настоящее время, при заболеваниях органов дыхания активно изучается роль медиаторов воспаления, в частности эозинофилов. Анализ результатов нативного препарата со слизистой верхних дыхательных путей показал, что статистически значимая корреляционная связь между степенью лейкоцитоза, эозинофилии и длительностью контакта с неблагоприятными факторами производственной среды была высокой ($r=0,96$).

По данным ряда авторов, обострения ХОБЛ, протекающие с повышением эозинофилов в мокроте, чаще всего носят неинфекционный характер [19].

Среди работающих до 10 лет с установленным диагнозом ХОБЛ в культуре микроорганизмов со слизистой верхних дыхательных путей преобладают *Candida albicans* (36,84%), *Streptococcus pyogenes* (31,58%), *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.* (26,32%). В последующие годы у лиц, работающих в производственной сфере, удельный вес некоторых микроорганизмов (*Streptococcus pyogenes* и *Enterococcus spp.*) увеличивается в 1,5–1,8 раза. Установлена функциональная связь всех выделенных микроорганизмов со стажем у обследованных больных ХОБЛ: (r от 0,81 до 1,00).

Для оценки достоверности полученных различий между группами, нами был использован критерий χ^2 . Статистически значимые результаты установлены в отношении *Staphylococcus aureus* $\chi^2=2,14$ ($p<0,05$) (таблица).

Параллельно с общеклиническим исследованием мокроты нами был проведён анализ абсолютного количества эозинофильных гранулоцитов. Более 300 клеток/мкл обнаружено у 17,65±4,16% обследованных лиц с ХОБЛ, что свидетельствует о формировании эозинофильного воспаления. Аллергическая активность подтверждается индексом аллергизации (45,88±5,50%).

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что обструктивная болезнь лёгких с проявлением эозинофильного воспаления можно признать в качестве отдельного фенотипа заболевания при наличии характерного клинического симптомокомплекса [2, 20, 21].

Проведённый комплексный анализ данных лабораторного обследования у лиц с высоким риском развития ХОБЛ, с включением результатов общеклинического и бактериологического исследований, позволил установить, что на современном этапе наиболее информативными и значимыми являются следующие показатели классического обследования пациентов:

- общеклинические (в патологическом секрете): лейкоциты, эозинофилы;
- бактериологические: микроорганизмы *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, и дрожжевые грибы рода *Candida albicans*.

Полученные данные позволили обосновать роль доступных, недорогих, в то же время достоверных и легко воспроизводимых в большинстве лечебных учреждений биомаркеров для оценки активности воспалительного процесса и определения фенотипа ХОБЛ.

Требуется проведение дальнейших исследований по обоснованию внедрения спектра данных лабораторных биомаркеров в протоколы обследования больных ХОБЛ.

Список литературы

1. Бисенова Н.М., Митус Э.А., Тулебаева Э.А., и др. Этиологическая структура мокроты больных с ХОБЛ. *Клиническая медицина Казахстана*. 2011; 3,4 (22,23): 347.
2. Карнаушкина М.А., Данилов Р.С. Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96(10): 54–61. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61>
3. Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1(1): 39–47. <https://doi.org/10.2147/copd.2006.1.1.39>
4. Tashkin D.P. Wechsler M.E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 335–49. <https://doi.org/10.2147/copd.s152291>
5. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В. и др. Характеристика мокроты для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких. *Российский аллергологический журнал*. 2015; 1: 15–26.
6. Игнатова Г.А., Антонов В.Н. Возможности лабораторных методов исследования в дифференциальной диагностике заболеваний дыхательных путей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 9: 14–7.
7. Zhang X.X., Pang L.J., Lv X.D., Zhang H.Y. Risk factors for bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 76: 2420.
8. Hu S.Y., Long F., Long L., Huang W.T. et al. Analysis of the clinical efficacy and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of patients with severe asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021; 15: 1071–6.
9. Schleich F., Corhay J.L., Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur. Respir. J*. 2016; 47: 1562–4. <https://doi.org/10.1183/13993003.01659-2015>
10. Козлов Р.С. Принципы антибактериальной терапии при инфекционном обострении ХОБЛ с позиций доказательной медицины. *Пульмонология. Аллергология. Риноларингология*. 2009; 2: 27.
11. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С., Митус Н.М. Этиологическая структура мокроты больных с обострением ХОБЛ. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013; 2: 29–30.
12. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Микробный спектр мокроты больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014; 3: 17–21.
13. Дворецкий Л.И. Ключевые вопросы антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни лёгких. *Пульмонология*. 2011; 4: 87–96.
14. Гиляфанов Е.А., Невзорова В.А., Артюшкин С.А., Туртюков В.Б. и др. Микробный состав флоры дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в различные периоды течения заболевания. *Практическая медицина*. 2015; 2–2: 50–5.
15. Уклистая Т.А., Полунина Е.А. Ассоциации микроорганизмов при хронической обструктивной болезни лёгких, осложнённой хроническим лёгочным сердцем. *Астраханский медицинский журнал*. 2017; 4: 52–62.
16. Карпова О.Н., Пунин А.А. Спектр этиологически значимых микроорганизмов в мокроте у больных с обострением хронической обструктивной болезни лёгких. *Практическая медицина*. 2012; 56: 81–4.
17. Методические указания 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории»; 2005.
18. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. Руководство по медицинской микробиологии. *Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций*; Бином; 2010.
19. Couillard S., Larivée P., Courteau J., Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest*. 2017; 151: 366–73.
20. Tworek D., Antczak A. Eosinophilic COPD — a distinct phenotype of the disease. *Adv. Respir. Med*. 2017; 85: 271–6. <https://doi.org/10.5603/ARM.2017.0045>
21. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J*. 2014; 6: 1697–700. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162414>

References

1. Bisenova N.M., Mitus E.A., Tulebaeva E.A., et al. Etiological structure of sputum in patients with COPD. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2011; 3,4 (22,23): 347 (in Russian).
2. Karnaushkina M.A., Danilov R.S. Eosinophils as a non-invasive marker to assess inflammatory activities in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(10): 54–61 <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61> (in Russian).
3. Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1(1): 39–47. <https://doi.org/10.2147/copd.2006.1.1.39>
4. Tashkin D.P. Wechsler M.E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 335–49. <https://doi.org/10.2147/copd.s152291>
5. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negruta K.V. et al. Characteristics of sputum to assess the presence and nature of inflammation of the bronchopulmonary apparatus in patients with bronchial asthma and chronic obstructive disease lungs. *Russian Allergological Journal*. 2015; 1: 15–26 (in Russian).
6. Ignatova G.L., Antonov V.N. Possibilities of laboratory research methods in the differential diagnosis of respiratory diseases. *Breast cancer. Medical Review*. 2019; 9: 14–7 (in Russian)
7. Zhang X.X., Pang L.J., Lv X.D., Zhang H.Y. Risk factors for bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metanalysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 76: 2420.
8. Hu S.Y., Long F., Long L., Huang W.T. et al. Analysis of the clinical efficacy and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of patients with severe asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021; 15: 1071–6.
9. Schleich F., Corhay J.L., Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur. Respir. J*. 2016; 47: 1562–4. <https://doi.org/10.1183/13993003.01659-2015>
10. Kozlov R.S. Principles of antibiotic therapy in infectious exacerbation of COPD from the standpoint of evidence-based medicine. *Pulmonology. Allergology. Rhinology*. 2009; 2: 27 (in Russian).
11. Bisenova N.M., Ergaliev A.S., Mitus N.M. Etiological structure of sputum in patients with exacerbation of COPD. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2013; 2: 29–30 (in Russian).
12. Bisenova N.M., Ergaliev A.S. Microbial spectrum of sputum from patients with progressive respiratory diseases. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2014; 3: 17–21 (in Russian)
13. Dvoretzky L.I. Key issues of antibiotic therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2011; 4: 87–96 (in Russian).

14. Gilifanov E.A., Nevzorova V.A., Artyushkin S.A., Turtyukov V.B. et al. Microbial composition of the flora of the respiratory tract in patients with chronic obstructive pulmonary disease at different periods of the course of the disease. *Practical medicine*. 2015; 2–2: 50–5 (in Russian).
 15. Uklistaya T.A., Polunina E.A. Associations of microorganisms in chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic cor pulmonale. *Astrakhan Medical Journal*. 2017; 4: 52–62 (in Russian).
 16. Karpova O.N., Punin A.A. The spectrum of etiologically significant microorganisms in sputum in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Practical medicine*. 2012; 56: 81–4 (in Russian).
 17. Methodical instructions 4.2.2039-05 "Technique of collection and transportation of biomaterials to microbiological laboratories"; 2005 (in Russian).
 18. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N. Guide to medical microbiology. *Private medical microbiology and etiological diagnosis of infections*; Binom; 2010 (in Russian).
 19. Couillard S., Larivée P., Courteau J., Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated with Increased Readmissions. *Chest*. 2017; 151: 366–73.
 20. Tworek D., Antczak A. Eosinophilic COPD — a distinct phenotype of the disease. *Adv. Respir. Med*. 2017; 85: 271–6. <https://doi.org/10.5603/ARM.2017.0045>
 21. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 6: 1697–700. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162414>
-