

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ YKL-40 И NGAL У
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ**

Кузнецов В. Д.¹,
Козлова Я. И.¹,
Соболев А. В.¹,
Фролова Е. В.¹,
Учеваткина А. Е.¹,
Секретарева О. В.¹,
Васильева Н. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

**CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF YKL-40 AND NGAL IN
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Kuznetsov V. D. ^a,
Kozlova Y. I. ^a,
Sobolev A. V. ^a,
Frolova E. V. ^a,
Uchevatkina A. E. ^a,
Secretareva O. V. ^a,
Vasilieva N. V. ^a

^a North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Резюме

Введение. Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) относят к числу наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы. Одним из важных патогенетических механизмов ХОБЛ признано хроническое воспаление, приводящее к необратимому и прогрессирующему ограничению воздушного потока. Определение новых маркеров воспаления для ранней диагностики, оптимизации и мониторинга терапии является перспективным направлением современных исследований. **Цель.** Оценить уровни YKL-40 и NGAL в сыворотке крови и индуцированной мокроте и определить их значимость в качестве маркеров воспаления у пациентов с ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование включили 50 больных ХОБЛ, группу сравнения составили 60 больных БА. Контрольную группу составили 30 добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, без аллергических и бронхообструктивных заболеваний в анамнезе. Оценивали клиничко-анамнестические данные, показатели функции внешнего дыхания. Проводили забор индуцированной мокроты с последующей оценкой клеточного состава. Выполнили иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии. Определение концентрации YKL-40 и NGAL в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментной тест-системы («R&D Systems»). Полученные данные обрабатывали с помощью программных систем STATISTICA 13 и SPSS Statistics 27. **Результаты.** Установлено значимое увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов у пациентов исследуемых групп по сравнению с группой контроля. В группе ХОБЛ зарегистрировано наибольшее количество Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток. Анализ клеточного состава индуцированной мокроты у пациентов с ХОБЛ выявил преобладание нейтрофильного паттерна воспаления. Максимальный показатель концентрации YKL-40 в сыворотке крови зарегистрирован у пациентов с ХОБЛ, который значимо превышал показатель в группе больных БА ($p=0,001$) и группе контроля ($p<0,001$). Уровень NGAL в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ значимо не отличался от показателя группы БА ($p=0,83$) и значимо превышал показатель контрольной группы ($p=0,022$). Уровень NGAL в индуцированной мокроте был значимо выше в группе ХОБЛ по сравнению с группой БА ($p<0,001$). Корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь уровней YKL-40 и NGAL в сыворотке крови с показателями нейтрофильного воспаления, индексом курящего человека, числом госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года. Установлено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ по сравнению с группой с редкими обострениями уровни YKL-40 и NGAL были значимо повышены. **Выводы.** YKL-40 и NGAL – перспективные маркеры нейтрофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Полученные данные позволяют рассматривать YKL-40 и NGAL в качестве маркеров неТ2-эндотипа ХОБЛ с нейтрофильным паттерном воспаления и высоким риском обострений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры воспаления дыхательных путей, хитиназоподобный белок, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, нейтрофилы.

Abstract

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases of the bronchopulmonary system. Determination of new inflammatory markers for early diagnosis, optimization and monitoring of therapy is a promising direction of modern research. **Objective.** To evaluate the levels of YKL-40 and NGAL in serum and induced sputum and to determine their significance as markers of inflammation in patients with COPD. **Materials and Methods.** The study included 50 patients with COPD, 60 patients with asthma. The control group consisted of 30 volunteers, comparable in age and sex, without allergic and bronchoobstructive diseases. Clinical and anamnestic data, indices of external respiratory function were evaluated. Induced sputum was collected with subsequent assessment of cellular composition. Immunophenotyping of lymphocytes by flow cytometry was performed. The concentration of YKL-40 and NGAL in serum was determined using an enzyme immunoassay test system (R&D Systems). The obtained data were processed using STATISTICA and SPSS Statistics software systems. **Results.** A significant increase in the absolute number of T-lymphocytes in patients of the studied groups compared to the control group was found. The highest number of T-cytotoxic lymphocytes and NK-cells was registered in the COPD group. Analysis of the cellular composition of induced sputum in patients with COPD revealed the predominance of neutrophilic pattern of inflammation. The maximum concentration of YKL-40 in serum was registered in COPD patients. The level of NGAL in serum of COPD patients was not significantly different from that of the asthma group. NGAL level in induced sputum was significantly higher in COPD group. Correlation analysis confirmed the correlation of YKL-40 and NGAL levels in serum with neutrophilic inflammation indices, smoking index, number of hospitalizations due to COPD exacerbation during a calendar year. It was found that YKL-40 and NGAL levels were significantly increased in patients with frequent COPD exacerbations compared to the group with infrequent exacerbations. **Conclusions.** YKL-40 and NGAL are promising markers of neutrophilic airway inflammation in COPD patients. The obtained data allow us to consider YKL-40 and NGAL as markers of non-T2-endotype COPD with neutrophilic inflammation pattern and high risk of exacerbations.

Keywords: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, markers of airway inflammation, chitinase-like protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, neutrophils.

1 Введение

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) относят к одному из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы. В мире от ХОБЛ и ее осложнений умирают до 3 млн. больных ежегодно, а к 2030 г. число летальных случаев может достигнуть 4,5 млн. человек [5,11,24,16]. В настоящее время общепризнано, что одним из важных патогенетических механизмов ХОБЛ является хроническое воспаление, которое нарастает в период обострения заболевания [1,2]. Несмотря на значимые достижения в области лечения бронхообструктивных заболеваний, смертность от ХОБЛ продолжает оставаться на высоком уровне, что представляет важную медико-социальную проблему. Перспективным направлением является поиск новых биомаркеров, и возможности их использования в качестве прогностических факторов, а также индикаторов скрининга и потенциальных терапевтических целей для ХОБЛ.

В числе возможных биомаркеров рассматривают С-реактивный белок, витамин D и нейтрофилы мокроты. [20]. В последние годы исследователи большое внимание уделяют определению хитиназоподобного белка (YKL-40) и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL).

YKL-40 является членом семейства хитиназоподобных белков млекопитающих, а его кодирующий ген расположен на хромосоме 1q32.1.7. YKL-40 вырабатывается различными типами клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, моноциты, эпителий дыхательных путей, клетки гладких мышц сосудов, синовиальные клетки, хондроциты и клетки молочной железы [19]. Как воспалительный гликопротеин, он участвует во многих патофизиологических процессах, включая рост клеток, миграцию, хемотаксис, реорганизацию и ремоделирование тканей [18]. Ряд авторов продемонстрировал, что повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови возможно при различных заболеваниях, которые характеризуются воспалением, аномальным ростом клеток и ремоделированием тканей, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак и идиопатический легочный фиброз [7,9,26]. Кроме того, результаты современных исследований показали, что YKL-40 может играть важную патогенную роль в возникновении бронхиального воспаления и ремоделирования у пациентов с ХОБЛ [14].

NGAL представляет собой 25-кДа белок суперсемейства липокалинов. Он является основным компонентом вторичных гранул нейтрофилов и секретируется активированными нейтрофилами [25]. Как хорошо известная воспалительная молекула, полученная из нейтрофилов, NGAL ассоциирован с воспалением и эмфиземой при заболеваниях, связанных с курением и хронической инфекцией. Кроме того, NGAL участвует в процессах ремоделирования дыхательных путей, а также в пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры бронхов [23]. Опубликованы данные исследований, согласно которым уровни NGAL у пациентов с ХОБЛ

превышали показатели группы сочетания ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) и могут быть использованы для дифференциальной диагностики [22].

Однако исследования маркеров нейтрофильного воспаления немногочисленны, их результаты противоречивы, роль YKL-40 и NGAL в патофизиологии бронхообструктивных заболеваний требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить уровень YKL-40 и NGAL и определить их значимость в качестве маркеров нейтрофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ.

2 Материалы и методы

В поперечное, открытое, обсервационное, неинтервенционное исследование включили 50 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 44 до 85 лет (Ме возраста – 65 лет; мужчин – 54%, женщин – 46%), 60 пациентов с БА в возрасте от 18 до 81 года (Ме возраста – 56 лет; мужчин 35%, женщин – 65%).

Критерии включения для пациентов с ХОБЛ: возраст 18 лет и старше, верифицированный диагноз ХОБЛ, отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 недель, наличие письменного информированного согласия.

Критерии невключения для пациентов с ХОБЛ: возраст моложе 18 лет, наличие в анамнезе онкологического заболевания, туберкулеза легких, декомпенсированные соматические заболевания, гельминтная инвазия за последние 12 месяцев, беременность и лактация на момент обследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии включения для пациентов с БА: возраст 18 лет и старше, верифицированный диагноз БА, отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 недель, наличие письменного информированного согласия.

Критерии невключения для пациентов с БА: возраст моложе 18 лет, наличие в анамнезе онкологического заболевания, туберкулеза легких, декомпенсированные соматические заболевания, гельминтная инвазия за последние 12 месяцев, беременность и лактация на момент обследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев без наличия в анамнезе хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний, с отсутствием декомпенсированных соматических заболеваний, отрицательным аллергологическим анамнезом, неотягощенной наследственностью по атопии и отсутствием острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 недель. Медиана возраста составила 45 [35; 55] лет, женщин – 70%.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. С целью оценки иммунного статуса выполнили иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом 6-цветного цитофлуориметрического анализа с применением проточного цитометра Navios™ (Beckman Coulter, США). Оценивали

абсолютное значение нейтрофилов, лейкоцитов, лимфоцитов периферической крови, а также субпопуляционный состав лимфоцитов, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК, НКТ-клетки, Т-регуляторные (Treg) и активированные Т-хелперы (Такт) .

Определение концентрации YKL-40 и NGAL («R&D Systems, США) в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментной тест-системы в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Концентрации анализов были рассчитаны по стандартным кривым и выражены в нг/мл.

Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию методом выполнения петли «объем-поток» с компьютерной обработкой результатов исследования. Учитывали следующие показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и ОФВ1/ФЖЕЛ.

Для получения индуцированной мокроты применяли ультразвуковой небулайзер «Omron» (Япония), с помощью которого проводили ингаляции гипертонического раствора NaCl в различных концентрациях, начиная с 3 % с последующим увеличением до 4 % и 5 %. После завершения каждого сеанса получали образец мокроты, объем которой составлял не менее 2 мл. Для гомогенизации полученного материала использовали дитиотреитол. В исследуемом образце индуцированной мокроты, окрашенном по Романовскому – Гимзе, под микроскопом «вручную» осуществляли дифференцированный подсчет клеток. Образцы индуцированной мокроты до исследования хранили в холодильной камере при температуре -70°C.

Для оценки влияния ХОБЛ на качество жизни пациенты заполняли опросник COPD Assessment Test (CAT). Для оценки выраженности одышки пациенты заполняли опросник Modified Medical Research Council (mMRC).

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол от 24.10.2019.

Статистическую обработку исходных данных выполняли в программной среде пакета StatSoft STATISTICA версии 13 и SPSS Statistics версии 27. Ввиду наличия статистически значимых отклонений в распределениях изучаемых показателей от нормального закона данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Нормальность распределения данных оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. Проведение анализа осуществляли непараметрическими методами. Взаимосвязи показателей оценивали коэффициентом корреляции Спирмана. В ходе углубленного этапа статистического исследования для оценки диагностической информативности маркеров воспаления и определения их пороговых значений проводился ROC-анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

3 Результаты

Обследовано 50 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 44 до 85 лет. Группу сравнения составили 60 пациентов с БА, медиана возраста 56 [46; 66] лет. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

В ходе оценки клинико-анамнестических характеристик пациентов с ХОБЛ установлено преобладание пациентов мужского пола (54%). Медиана возраста пациентов – 65 [61; 71] лет, индекс массы тела (ИМТ) составил 24,5 [20,6; 28,0] кг/м², средний индекс курения – 45 [37; 50] пачка/лет, продолжительность заболевания – 6 [3; 11] лет. У 5 (10%) пациентов отмечалась атопия в анамнезе. Число обострений ХОБЛ в течение календарного года – 3 [1; 4] случая, число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года – 1 [0; 2] случая.

Пациенты с БА по сравнению с пациентами с ХОБЛ были моложе, имели больший ИМТ и меньший показатель среднего индекса курения ($p<0,001$). Кроме того, в группе БА доля пациентов с атопией в анамнезе составила 57% и была значимо больше, чем в группе ХОБЛ.

Анализ результатов спирометрии выявил значимо более высокие показатели ФЖЕЛ%, ОФВ1% и индекса ОФВ1/ФЖЕЛ% в группе БА по сравнению с группой ХОБЛ ($p<0,001$). Доля пациентов, у которых была зарегистрирована положительная бронхолитическая проба была значимо больше в группе БА ($p<0,001$).

Для характеристики пациентов использовали оценочный тест САТ, средний балл составил 20 [14; 28] баллов (умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациентов), и оценку одышки по шкале mMRC, средний балл согласно которой составил 3 [2; 4] балла (тяжелая степень одышки).

В качестве базисной терапии большая часть пациентов с БА (75%) получала фиксированную комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего b2-агониста (иГКС/ДДБА). Монотерапию ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) использовали 14 (23%) пациентов, фиксированную тройную комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида, длительно действующего b2-агониста и длительно действующего антихолинергического препарата (иГКС/ДДБА/ДДАХП) – 1 (2%) пациент. Кроме того, длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХП) получали 16 (27%), антилейкотриеновый препарат (АЛТП) – 11 (18%), системный глюкокортикостероид (СГКС) – 1 (2%) пациентов с БА.

Среди пациентов с ХОБЛ терапию в виде фиксированной комбинации иГКС/ДДБА принимали 16 (32%) пациентов, ДДАХП принимали 13 (26%) пациентов, фиксированную комбинацию ДДАХП/ДДБА принимали 14 (28%) пациентов, фиксированную тройную комбинацию иГКС/ДДБА/ДДАХП принимали 7 (12%) пациентов.

При анализе получаемой терапии у пациентов с БА и ХОБЛ было установлено, что пациенты с БА значимо чаще получали фиксированную комбинацию иГКС/ДДБА и иГКС ($p<0,001$) в качестве базисной терапии, а также АЛТП ($p=0,005$) в качестве дополнительной терапии. Пациенты с ХОБЛ значимо чаще принимали двойную комбинацию ДДАХП/ДДБА ($p<0,001$) и

тройную комбинацию иГКС/ДДАХП/ДДБА ($p=0,033$) в качестве базисной терапии. Значимых различий в применении СГКС и ДДАХП между пациентами исследуемых групп получено не было.

Для оценки патогенетических механизмов формирования воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выполнили иммунологическое исследование, в которое включили 30 пациентов с БА (медиана возраста – 59 [48; 66] лет, женщин – 57%) и 28 пациентов с ХОБЛ (медиана возраста – 66 [61; 70] лет, женщин – 43%). Контрольную группу составили 30 условно здоровых людей (медиана возраста – 45 [35; 55] лет, женщин – 70%). Данные представлены в таблице 2.

Установили, что по абсолютному количеству лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов пациенты из групп БА и ХОБЛ не различались. Число лейкоцитов и лимфоцитов было значимо ниже в группе контроля по сравнению с группами исследования. В группе ХОБЛ по сравнению с контрольной группой зарегистрировано значимо большее абсолютное число нейтрофилов ($3,7 [2,9; 4,6] \times 10^9/\text{л}$ vs $3,0 [2,6; 3,7] \times 10^9/\text{л}$; $p=0,044$).

В ходе анализа полученных данных установлено значимое увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов ($\text{CD3}+\text{CD19}^-$) у пациентов исследуемых групп по сравнению с группой контроля. В группе БА по сравнению с группой контроля зарегистрирован значимо больший уровень Т-хелперов ($\text{CD3}+\text{CD4}^+$), который составил $1,06 [0,93; 1,30] \times 10^9/\text{л}$ vs $0,86 [0,81; 1,00] \times 10^9/\text{л}$; ($p=0,018$). В группе ХОБЛ зарегистрировано наибольшее количество Т-цитотоксических лимфоцитов ($\text{CD3}+\text{CD8}^+$), которое составило $0,88 [0,66; 1,12] \times 10^9/\text{л}$ и значимо превышало показатель группы БА ($0,59 [0,43; 0,84] \times 10^9/\text{л}$; $p=0,009$) и группы контроля ($0,53 [0,45; 0,63] \times 10^9/\text{л}$; $p<0,001$), соответственно.

Абсолютное количество В-лимфоцитов ($\text{CD3}-\text{CD19}^+$) у пациентов исследуемых групп и группы контроля значимо не различалось. У пациентов с БА и ХОБЛ относительное и абсолютное содержание НКТ-клеток ($\text{CD3}+\text{CD56}^+$), участвующих в воспалении и поддерживающих активацию в том числе и Th2 , было значимо выше, чем у группы контроля. Необходимо отметить, что наибольшие показатели были выявлены у пациентов с ХОБЛ.

Установлено, что особенностью пациентов с ХОБЛ было значимое повышение числа НК-клеток ($\text{CD3}-\text{CD56}^+$), которые участвуют в поляризации иммунного ответа по Th1 типу. Абсолютное число НК-клеток в группе ХОБЛ составило $0,32 [0,21; 0,53] \times 10^9/\text{л}$ и превышало показатель в группе БА ($0,25 [0,19; 0,30] \times 10^9/\text{л}$; $p=0,040$) и группе контроля ($0,24 [0,19; 0,28] \times 10^9/\text{л}$; $p=0,017$), соответственно.

Относительное количество Т-регуляторных клеток (Treg) у пациентов исследуемых групп значимо не различалось и составило: у пациентов с БА – $10,4 [8,3; 12,6] \%$, у пациентов с ХОБЛ – $10,8 [9,0; 26,5] \%$; $p=0,33$. Установлено значимое превышение уровня Т-регуляторных клеток у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями по сравнению с группой контроля ($7,0 [6,6; 8,3] \%$; $p<0,001$). Значимо более высокое число $\text{CD4}+\text{CD25}+\text{CD127}^+$

активированных Т-хелперов (Такт) по сравнению с показателями контрольной группы выявлено в обеих группах пациентов, включенных в исследование ($p < 0,001$; $p < 0,001$, соответственно). Наибольшие значения Такт установлены у пациентов с ХОБЛ.

Для объективной оценки характера воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями был проведен забор индуцированной мокроты с дальнейшим анализом цитограммы. В группе БА уровень эозинофилов составил 3,0 [1,0; 5,0] %, нейтрофилов – 70,0 [57,5; 83,0] %, макрофагов – 11,0 [5,0; 19,0] %, лимфоцитов – 3,5 [1,0; 8,5] %, эпителиальных клеток – 5,0 [1,0; 8,0] %. В группе ХОБЛ уровень эозинофилов составил 1,0 [0; 2,0] %, нейтрофилов – 77,5 [69,5; 87,0] %, макрофагов – 12,5 [8,0; 24,0] %, лимфоцитов – 2,0 [2,0; 4,0] %, эпителиальных клеток – 2,0 [1,0; 5,0] %.

Таким образом сравнительный анализ клеточного состава индуцированной мокроты в группах БА и ХОБЛ в целом выявил преобладание эозинофильного паттерна воспаления у пациентов с БА, медиана показателя составила 3,0 [1,0; 5,0] vs 1,0 [0; 2,0] %, $p < 0,001$. При дальнейшей оценке клеточного состава индуцированной мокроты значимые различия по показателям процентного содержания нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных клеток не установлены.

На следующем этапе исследования были определены уровни возможных маркеров нейтрофильного воспаления – NGAL и YKL-40.

Максимальный показатель концентрации YKL-40 в сыворотке крови зарегистрирован у пациентов с ХОБЛ, он составил 56,0 [43,0; 85,0] нг/мл и значимо превышал показатель в группе пациентов с БА (37,0 [18,5; 49,0] нг/мл), $p = 0,001$ и группе контроля 24,0 [21,0; 32,0] нг/мл, $p < 0,001$. Результат представлен на рисунке 1.

Уровни NGAL в сыворотке крови пациентов исследуемых групп значимо не различались и составили: в группе БА 62 [37; 219] нг/мл, в группе ХОБЛ 78 [46; 186] нг/мл ($p = 0,83$). Также не было получено значимых различий между группами БА и группой контроля (46 [18; 56] нг/мл; $p = 0,067$). Уровень NGAL у пациентов с ХОБЛ значимо превышал показатель контрольной группы ($p = 0,022$). Результат представлен на рисунке 2.

Кроме того, в ходе исследования оценивали показатели NGAL в индуцированной мокроте. Уровень NGAL в индуцированной мокроте был значимо выше в группе ХОБЛ (454 [154; 791] нг/мл) по сравнению с группой БА (40 [22; 85] нг/мл; $p < 0,001$).

Для подтверждения значимой роли исследуемых молекул в патогенезе воспаления у пациентов с ХОБЛ и определения возможности их дальнейшего использования в качестве диагностических маркеров провели корреляционный анализ.

Установлены значимые взаимосвязи уровней исследуемых маркеров воспаления с клинико-функциональными характеристиками пациентов. Анализ уровней YKL-40 в сыворотке крови выявил положительную корреляционную связь с результатами лабораторных исследований:

количеством сегментоядерных нейтрофилов ($r=0,451$; $p=0,048$), палочкоядерных нейтрофилов ($r=0,823$; $p<0,001$), NK-клеток ($r=0,580$; $p=0,023$), уровнем сывороточного NGAL ($r=0,508$; $p=0,026$), а также другими характеристиками пациентов: с показателем индекса курящего человека ($r=0,463$; $p=0,034$), числом госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года ($r=0,406$; $p=0,047$), САТ ($r=0,304$; $p=0,039$). Установлена положительная взаимосвязь уровня NGAL в сыворотке крови с количеством палочкоядерных ($r=0,382$; $p=0,047$) и сегментоядерных нейтрофилов ($r=0,342$; $p=0,043$), NK-клеток ($r=0,650$; $p=0,014$), уровнем YKL-40 ($r=0,508$; $p=0,026$), а также числом госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение календарного года ($r=0,771$; $p<0,001$). Обращает внимание выявленная взаимосвязь NGAL с уровнем NK-клеток, что свидетельствует об участии NGAL в поляризации иммунного ответа по Th1 типу с формированием нейтрофильного воспаления.

С целью оценки клинико-диагностического значения исследуемых маркеров воспаления при ХОБЛ пациенты были разделены в зависимости от частоты обострений на 2 группы. Группу с редкими (0-1) обострениями ХОБЛ в течение календарного года составили 16 пациентов, медиана возраста – 65 [61; 70] лет. Группу с частыми (≥ 2) обострениями ХОБЛ в течение календарного года составили 34 пациента, медиана возраста – 64 [61; 70] года. Сравнительная характеристика маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от частоты обострений в течение календарного года представлена в таблице 3.

Установлено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ в течение календарного года по сравнению с пациентами с редкими обострениями ХОБЛ в течение календарного года были значимо повышены уровни YKL-40 ($p<0,001$) и NGAL ($p=0,023$).

С целью определения пороговых значений NGAL и YKL-40 в качестве прогностических маркеров высокого риска обострений у пациентов с ХОБЛ был выполнен ROC-анализ. Полученные характеристические кривые представлены на рисунке 3.

По результатам анализа были определены диагностические характеристики исследуемых маркеров воспаления. С помощью ROC-кривых определен «порог отсечения» для NGAL, составивший 98 нг/мл, чувствительность – 72,7%, специфичность – 87,5% и «порог отсечения» для YKL-40, составивший 55,5 нг/мл, чувствительность – 90,9%, специфичность – 87,5 %, при превышении которых увеличивается риск обострений ХОБЛ.

4 Обсуждение

Современные представления о механизмах формирования воспаления как при БА, так и при ХОБЛ позволяют рассматривать их как гетерогенные заболевания, проявляющиеся различными фенотипами с персонифицированными подходами к терапии. При сравнении пациентов с БА и ХОБЛ были выявлены значимые различия по демографическим,

функциональным и клиническим характеристикам, которые согласуются с ранее проведенными зарубежными и отечественными исследованиями [3, 4].

Результаты современных исследований указывают на значимую роль нарушений адаптивного иммунного ответа в инициации, формировании и поддержании хронического воспаления дыхательных путей при бронхообструктивных заболеваниях.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов исследуемых групп выявил следующие закономерности. Отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов (CD3+ CD19-) у больных БА и ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Число Т-хелперов (CD3+CD4+) было значимо выше в группе БА по сравнению с контрольной группой. Количество Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) был наивысшим в группе ХОБЛ и значимо превышало показатели в группе БА и контрольной группе, что указывает на стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета при ХОБЛ. Число В-лимфоцитов (CD3-CD19+) у пациентов исследуемых групп и группы контроля значимо не различался. Количество НК-клеток (CD3-CD56+) – ранних продуцентов INF- α и INF- γ и принимающих участие в формировании Th1-воспаления было наивысшим в группе ХОБЛ и значимо превышало показатели в группе БА и контрольной группе. Число NKT-клеток (CD3+CD56+) у пациентов с БА и ХОБЛ значимо превышал показатели в группе контроля, что может указывать на возможность формирования T2 воспаления у пациентов, включенных в исследование. Количество Т-регуляторных клеток и активированных Т-лимфоцитов у больных БА и ХОБЛ было значимо выше по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса. Полученные в ходе исследования результаты совпадают с результатами Hodge G. и соавт. [13] и Villaseñor-Altamirano A.B. и соавт. [21], которые в своих работах также указывают на увеличение Т-цитотоксических лимфоцитов у больных ХОБЛ вне зависимости от стадии заболевания, а также повышение уровня НК-клеток у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми донорами.

В последнее время появились работы, в которых в качестве потенциального маркера воспаления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ рассматривают хитиназоподобный белок YKL-40. Все большее число исследований демонстрируют значимую роль YKL-40 в возникновении воспаления и ремоделирования бронхов у пациентов с ХОБЛ [14].

В ходе проведенного нами исследования установлено, что наивысший уровень YKL-40 зарегистрирован у пациентов с ХОБЛ. Показатель был значимо выше, чем у пациентов с БА и группы контроля. В свою очередь уровень YKL-40 в группе БА превышал показатель группы контроля, однако, значимой разницы достигнуто не было ($p=0,12$). Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями [22, 17].

В работе J. Wang и соавт. [22] наивысшие уровни YKL-40 отмечены у больных ХОБЛ по сравнению с больными БА, группой контроля и группой с синдромом перекреста БА и ХОБЛ. A. Gumus et al. [12] опубликовали

результаты исследования, в котором установлена обратная корреляционная связь уровня YKL-40 в сыворотке крови с ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ. В работе A.J.James et al. [14] наивысший уровень сывороточного YKL-40 зафиксирован у пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными легкой и тяжелой БА и здоровыми добровольцами. Также авторами установлена отрицательная корреляционная связь уровня YKL-40 в сыворотке крови с показателями функции внешнего дыхания. Полученные данные подтверждают возможность использования YKL-40 в качестве маркера снижения функции легких у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

Опубликован ряд немногочисленных исследований [6, 10], направленных на определение роли NGAL как потенциального дифференциально-диагностического маркера ХОБЛ, БА и синдрома перекреста БА и ХОБЛ. Однако, на сегодняшний день принят консенсус, согласно которому синдром перекреста БА и ХОБЛ не рассматривают в качестве отдельного заболевания, ввиду гетерогенности патофизиологических механизмов лежащих в основе БА и ХОБЛ. В нашей работе впервые проведена оценка уровней NGAL в сыворотке крови и индуцированной мокроте среди больных БА и ХОБЛ без выделения дополнительной группы перекреста БА и ХОБЛ.

Анализ уровней воспалительных маркеров в сыворотке крови показал, что максимальный показатель NGAL был у пациентов группы ХОБЛ, который также значимо превышал показатель группы контроля ($p=0,022$). Выявлена тенденция к повышению данного показателя у пациентов с ХОБЛ по отношению к пациентам с БА, однако статистическая значимость не была достигнута.

Полученные данные согласуются с проведенными исследованиями оценки уровня NGAL. В работе Wang J и соавт. были продемонстрированы значимые различия уровней NGAL в сыворотке крови между группами БА и ХОБЛ. Различий уровня сывороточного NGAL между группами БА и группой контроля получено не было [22]. Кроме того, уровень NGAL у пациентов группы перекреста значимо превышал показатели БА и ХОБЛ и был предложен авторами в качестве дифференциально-диагностического маркера [22].

В индуцированной мокроте пациентов исследуемых групп получены значимые различия по уровню NGAL. У пациентов с ХОБЛ уровень NGAL значимо превышал показатель группы БА. Полученные результаты соответствуют результатам исследования Gao и соавт., однако, в данное исследование помимо пациентов с БА и ХОБЛ также были включены пациенты с синдромом перекреста, у которых регистрировали наивысший уровень NGAL [10]. При сравнении концентрации YKL-40 в индуцированной мокроте пациентов с БА и ХОБЛ значимых отличий получено не было.

Для оценки взаимосвязи изучаемых маркеров воспаления и клинико-функциональных характеристик пациентов был проведен корреляционный анализ, результаты которого подтвердили участие YKL-40 и NGAL в

патогенезе нейтрофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Уровни NGAL и YKL-40 коррелируют с показателями нейтрофилов, что свидетельствует о возможности их использования в клинической практике.

Анализ межгрупповой вариабельности уровней исследуемых маркеров позволил установить, что уровни YKL-40 и NGAL в сыворотке крови оказались наиболее значимо повышены у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых была показана взаимосвязь повышения уровня сывороточного YKL-40 у больных ХОБЛ с частыми обострениями, по сравнению с пациентами со стабильным течением заболевания [20, 15].

В работе D.A. Coskayne et al. [8] подтверждена роль NGAL в развитии нейтрофильного воспаления у пациентов с ХОБЛ, а также продемонстрирована связь уровня NGAL в сыворотке крови с показателями ОФВ1 и ФЖЕЛ, и его влияние на тяжесть течения ХОБЛ. В исследовании Y. Wang et al. [23] показано участие NGAL в качестве индуктора эпителиально-мезенхимального перехода за счет снижения экспрессии Е-кадгерина и усиления экспрессии актина гладкомышечных клеток, что приводит к формированию фиброза легких. Установлено, что повышенная концентрация NGAL у больных ХОБЛ ведет к прогрессированию течения заболевания. Это может быть связано с участием NGAL в процессах ремоделирования дыхательных путей, а также в пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры бронхов.

В нашей работе для установления прогностической ценности значений YKL-40 и NGAL и возможности использования их уровней в качестве дополнительных лабораторных диагностических критериев проведен ROC-анализ. У пациентов с ХОБЛ уровни $NGAL \geq 98$ нг/мл и $YKL-40 \geq 55,5$ нг/мл в сыворотке крови характеризуют неТ2-эндотип, в основе которого нейтрофильный паттерн воспаления, и ассоциированы с высоким риском обострения заболевания.

Таким образом, полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о возможности использования YKL-40 и NGAL в качестве маркеров нейтрофильного паттерна воспаления у пациентов с ХОБЛ, повышение уровней которых в сыворотке крови указывает на тяжелое течение заболевания. Необходимы дальнейшие более масштабные исследования данных маркеров в различных биосубстратах у пациентов с бронхообструктивным синдромом.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сравнительная клинико-функциональная характеристика пациентов с БА и ХОБЛ, n=110.

Table 1. Comparative clinical and functional characteristics of patients with asthma and COPD, n=110.

Показатель Index	Группа Group		P
	БА Asthma (n=60)	ХОБЛ COPD (n=50)	
	Me [Q1; Q3]		
Мужчины, n (%) Men, n (%)	21 (35)	27 (54)	0,045
Женщины, n (%) Women, n (%)	39 (65)	23 (46)	
Возраст, годы Age, years	56 [46; 66]	65 [61; 71]	< 0,001
ИМТ, кг/м² BMI, kg/m²	29,0 [24,5; 33,1]	24,5 [20,6; 28,0]	< 0,001
Средний индекс курения, пачка/лет Average smoking index, pack/year	0 [0; 6]	45 [37; 50]	< 0,001
Продолжительность заболевания, лет Duration of the disease, years	7 [2; 19]	6 [3; 11]	0,63
Атопия в анамнезе, n (%) Atopy history, n (%)	34 (57)	5 (10)	< 0,001
Число обострений в год, случай Number of exacerbations per year, case	2 [1; 4]	3 [1; 4]	0,37
Число госпитализаций в год, случай Number of hospitalizations per year, case	1 [1; 2]	1 [0; 2]	0,16
ОФВ1, % FEV1, %	87,5 [62,0; 103,5]	65,0 [41,0; 76,0]	< 0,001
ФЖЕЛ, % FVC, %	105,0 [86,5; 119,0]	77,2 [68,0; 93,0]	< 0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ, % FEV1/FVC, %	69,2 [60,3; 78,7]	49,0 [44,0; 57,8]	< 0,001

Положительная бронхолитическая проба, n (%) Positive bronchodilator test, n (%)	35 (58)	14 (28)	0,001
---	---------	---------	-------

Таблица 2. Сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов больных БА, ХОБЛ, группы контроля, n=88.

Table 2. Comparative characterization of lymphocyte subpopulation composition of patients with asthma, COPD, control group, n=88.

Показатель Index		Группа 1 БА Asthma (n=30)	Группа 2 ХОБЛ COPD (n=28)	Группа 3 Контрольная группа Control group (n=30)	р
		Me [Q1; Q3]			
Лейкоциты Leukocytes	×10 ⁹ /л	6,8 [5,8; 7,9]	7,0 [6,6; 8,8]	5,6 [5,2; 6,3]	<0,001 1-2 = 0,29 1-3 = 0,002 2-3 < 0,001
Лимфоциты Lymphocytes	×10 ⁹ /л	2,5 [2,1; 2,8]	2,9 [2,0; 3,5]	1,9 [1,8; 2,2]	<0,001 1-2 = 0,22 1-3 < 0,001 2-3 = 0,002
Нейтрофилы Neutrophils	×10 ⁹ /л	3,5 [2,5; 4,7]	3,7 [2,9; 4,6]	3,0 [2,6; 3,7]	0,30
Т-лимфоциты T-lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	×10 ⁹ /л	1,78 [1,58; 2,00]	2,14 [1,46; 2,53]	1,47 [1,30; 1,65]	<0,001 1-2 = 0,13 1-3 = 0,007 2-3 = 0,002
Т-хелперы T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	×10 ⁹ /л	1,06 [0,93; 1,30]	1,20 [0,68; 1,46]	0,86 [0,81; 1,00]	0,021 1-2 = 0,73 1-3 = 0,018 2-3 = 0,12
Т-цитотоксические T-cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	×10 ⁹ /л	0,59 [0,43; 0,84]	0,88 [0,66; 1,12]	0,53 [0,45; 0,63]	<0,001 1-2 = 0,009 1-3 = 0,12 2-3 < 0,001
В-лимфоциты B-lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	×10 ⁹ /л	0,23 [0,19; 0,36]	0,24 [0,16; 0,36]	0,22 [0,19; 0,27]	0,20
NKT-клетки NKT-cells (CD3 ⁺ CD56 ⁺)	%	3,4 [2,0; 4,4]	5,2 [2,6; 7,1]	2,3 [1,3; 3,0]	0,007 1-2 = 0,013 1-3 = 0,036 2-3 < 0,001

	$\times 10^9/\text{л}$	0,08 [0,05; 0,10]	0,11 [0,07; 0,22]	0,04 [0,03; 0,06]	<0,001 1-2 = 0,040 1-3 = 0,001 2-3 < 0,001
NK-клетки NK-cells (CD3 ⁺ CD56 ⁺)	%	10,0 [9,0; 12,0]	14,5 [9,6; 17,0]	12,0 [10,0; 14,0]	0,011 1-2 = 0,005 1-3 = 0,011 2-3 = 0,20
	$\times 10^9/\text{л}$	0,25 [0,19; 0,30]	0,32 [0,21; 0,53]	0,24 [0,19; 0,28]	0,028 1-2 = 0,040 1-3 = 0,52 2-3 = 0,017
ИРИ IRI		1,57 [1,37; 2,16]	1,38 [0,75; 2,11]	1,68 [1,55; 1,92]	0,056
Т-регуляторные T-regulatory (CD4 ⁺ CD25 ⁺ 127 ⁻), %		10,4 [8,3; 12,6]	10,8 [9,0; 26,5]	7,0 [6,6; 8,3]	0,009 1-2 = 0,33 1-3 < 0,001 2-3 < 0,001
Т-активированные T-activated (CD4 ⁺ CD25 ⁺ 127 ⁺) %		29,5 [23,9; 34,5]	34,0 [31,5; 38,1]	12,9 [1,7; 19,8]	0,002 1-2 = 0,016 1-3 < 0,001 2-3 < 0,001

Таблица 3. Уровни маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от частоты обострений в течение календарного года.

Table 3. Levels of serum inflammatory markers in COPD patients depending on the frequency of exacerbations during a calendar year.

Показатель Index	Группа Group		p
	ХОБЛ с редкими обострениями COPD with rare exacerbations (n=16)	ХОБЛ с частыми обострениями COPD with frequent exacerbations (n=34)	
	Me [Q1; Q3]		
YKL-40 (нг/мл) YKL-40 (ng/ml)	40,0 [27,5; 53,0]	85,0 [58,0; 156,0]	<0,001
NGAL (нг/мл) NGAL (ng/ml)	55,0 [32,5; 78,0]	186,0 [75,0; 248,0]	0,023

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровни YKL-40 в сыворотке крови у пациентов с БА, ХОБЛ и группы контроля, нг/мл.

Figure 1. Serum YKL-40 levels in patients with asthma, COPD and control group, ng/ml.

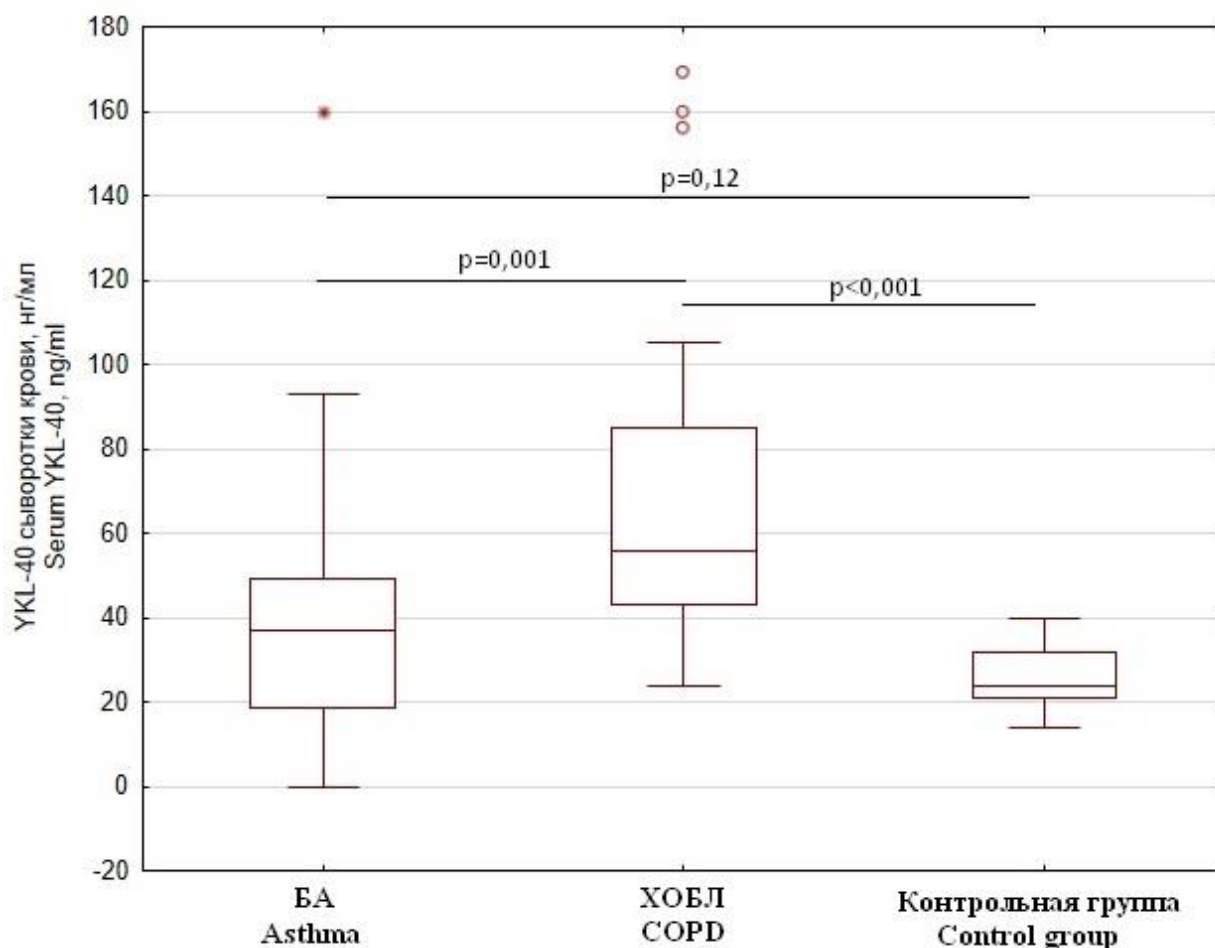


Рисунок 2. Уровни NGAL в сыворотке крови у пациентов с БА, ХОБЛ и группы контроля, нг/мл.

Figure 2. Serum NGAL levels in patients with asthma, COPD and control group, ng/ml.

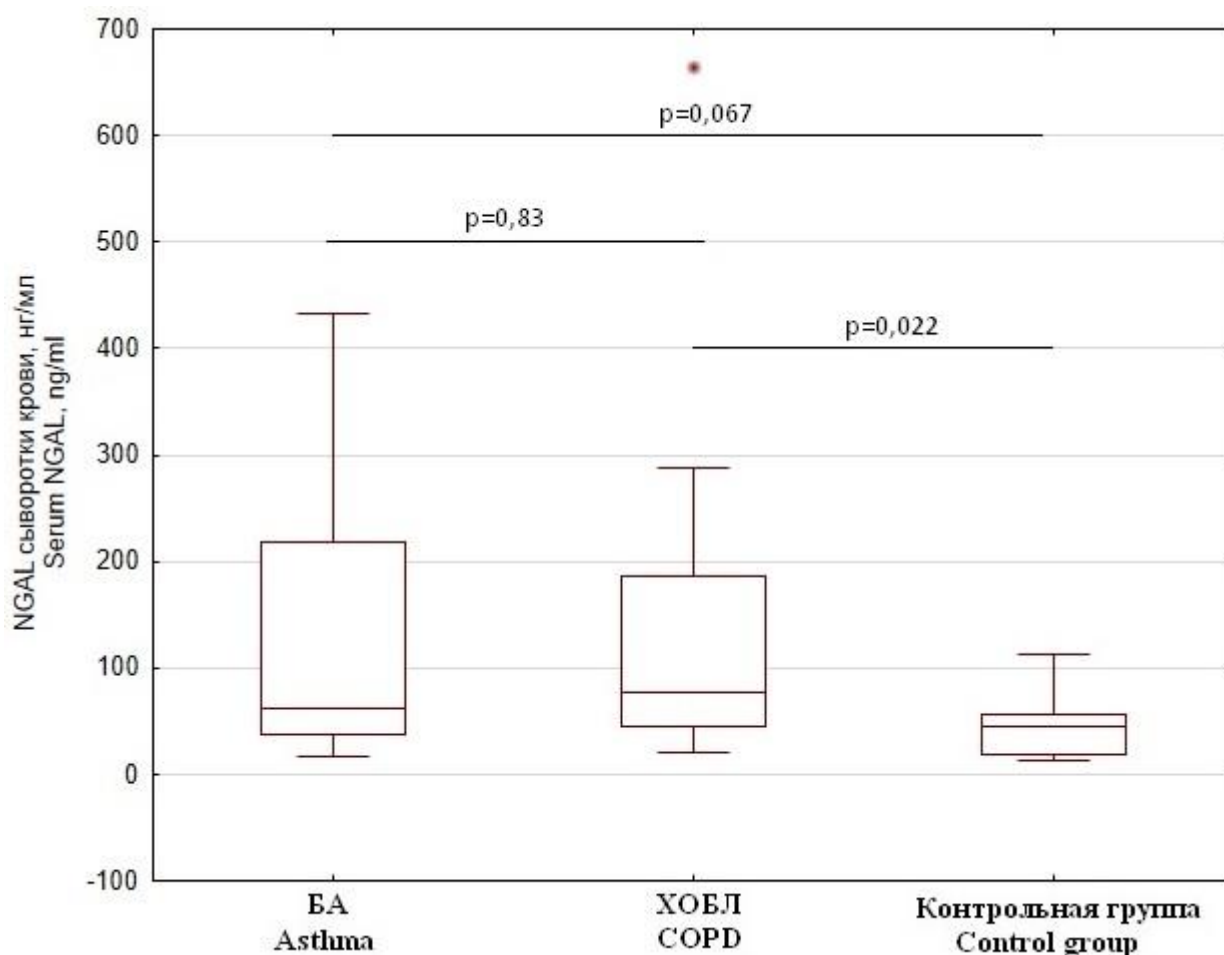
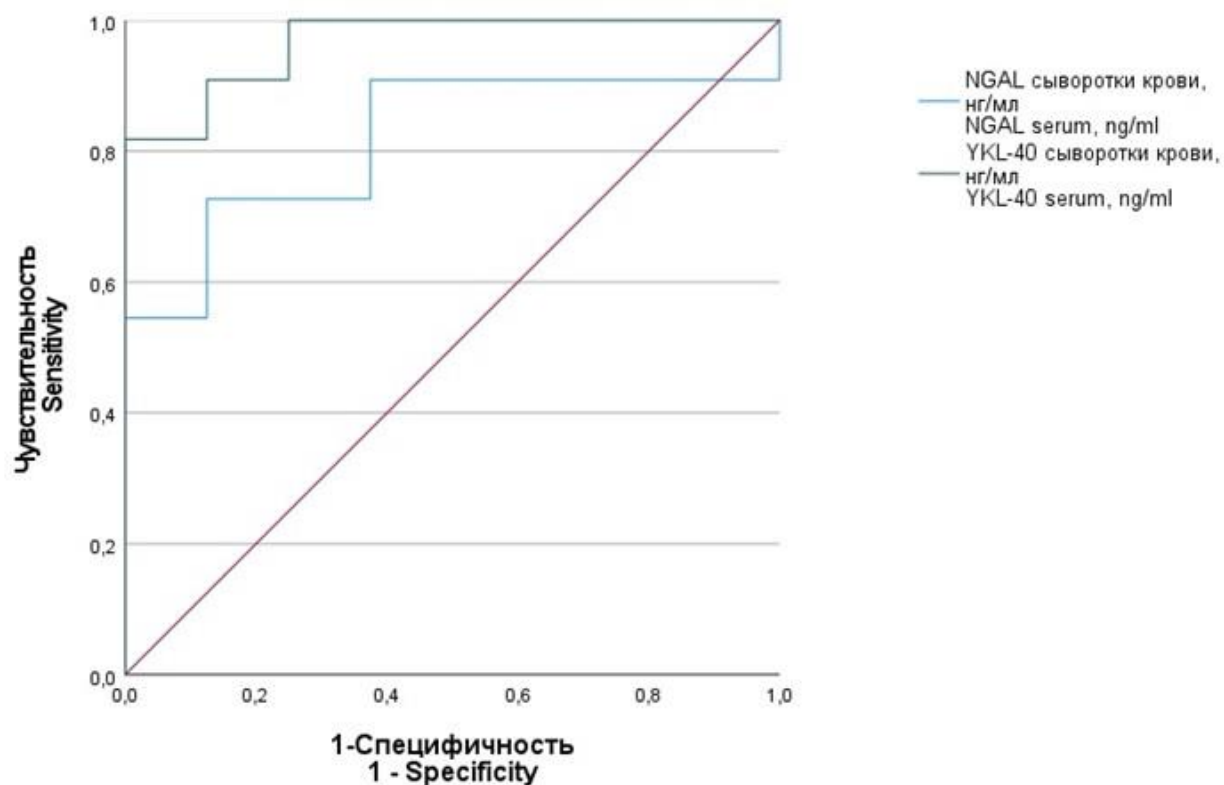


Рисунок 3. Характеристические кривые уровней NGAL и YKL-40 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ.

Figure 3. Characteristic curves of serum NGAL and YKL-40 levels in patients with COPD.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кузнецов Валерий Дмитриевич, аспирант кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

телефон: 8(812)303-50-00;

e-mail: valeriy_smith@inbox.ru

Valerii D. Kuznetsov North – Postgraduate student of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 47 Piskarevskij prospect Saint-Petersburg 195067 Russian Federation;

telephone: 8(812)303-50-00;

e-mail: valeriy_smith@inbox.ru

Блок 2. Информация об авторах

Козлова Я. И. — д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Kozlova Y.I. — Doctor of Medicine, professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Соболев А. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Sobolev A.V. — Doctor of Medicine, professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Фролова Е. В. — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Frolova E.V. — Candidate of Medical Sciences (PhD), Head of the research laboratory of Immunology and Allergology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Учеваткина А. Е. — к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Uchevatkina A.E. — Candidate of Medical Sciences (PhD), senior researcher laboratory of Immunology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Секретарева О. В. — лаборант-исследователь НИЛ иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Secretaryova O.V. – Research laboratory assistant at the Research Laboratory of Immunology and Allergology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Васильева Н. В. — д.м.н., з.д.н. РФ, профессор, заведующая кафедрой медицинской микробиологии, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Vasilieva N.V. — Doctor of Sciences (DSc), professor, Head of the Department of Medical Microbiology, Director of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ YKL-40 И NGAL У
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF YKL-40 AND NGAL IN PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ YKL-40 И NGAL У
ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF YKL-40 AND NGAL IN PATIENTS
WITH COPD

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры воспаления дыхательных путей, хитиназоподобный белок, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, нейтрофилы.

Keywords: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, markers of airway inflammation, chitinase-like protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, neutrophils.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 10,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 3,

14.01.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р., Синопальников А.И., Фомина Д.С., Ненашева Н.М., Лещенко И.В., Зайкова-Хелимская И.В., Визель А.А., Демко И.В., Шапорова Н.Л., Шульженко Л.В., Шабанов Е.А. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 524-529.	Avdeev SN, Emelyanov AV, Aisanov ZR, Sinopalnikov AI, Fomina DS, Nenasheva NM, Leshchenko IV, Zaikova-Khelimskaia IV, Vizel AA, Demko IV, Shaporova NL, Shulzhenko LV, Shabanov EA. Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):524–529.	https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/108234 [https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201487]
2	Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 551-561.	Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019). PULMONOLOGIYA. 2021;31(5):551-561. (In Russ.)	https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2875/2280?locale=ru_RU https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561

3	Трофимов В.И., Баранов Д.З. Клинические и функциональные особенности больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 80-86.	Trofimov V.I., Baranov D.Z. Clinical and functional peculiarities at patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and overlap of asthma-chronic obstructive pulmonary disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 2020;24(4):80-86. (In Russ.)	https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1862/1689 [https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-80-86]
4	Abramson M.J., Schattner R.L., Sulaiman N.D., Del Colle E.A., Aroni R., Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. Prim. Care Respir. J. 2012, Vol. 21, no 2, pp. 167-173.	-	https://www.nature.com/articles/pcrj2011103 [https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00103]
5	Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4693508/ [https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415]

	meta-analysis. J. Glob. Health. 2015, Vol. 5, no. 2, p. 020415.		
6	Babu A., Narayanswamy H., Baburao A. Sputum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker in Asthma-COPD Overlap. J. Assoc. Physicians India. 2023, Vol. 71, no 9, pp. 34-38.	-	https://www.researchgate.net/publication/373659817_Sputum_Neutrophil_Gelatinase-Associated_Lipocalin_as_a_Biomarker_in_Asthma-COPD_Overlap [https://doi.org/10.59556/japi.71.0320]
7	Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Ramírez B., Rotellar F., Valentí V., Silva C., Gil M.J., Salvador J., Frühbeck G. Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: impact of conventional weight loss and gastric bypass. J. Clin.	-	https://core.ac.uk/reader/83573073?utm_source=linkout [https://doi.org/10.1210/jc.2010-0994]

	Endocrinol. Metab. 2011, Vol. 96, no 1, pp. 200–209.		
8	Cockayne D.A., Cheng D.T., Waschki B., Sridhar S., Ravindran P., Hilton H., Kourteva G., Bitter H., Pillai S.G., Visvanathan S., Müller K.C., Holz O., Magnussen H., Watz H., Fine J.S. Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity. PLoS One. 2012, Vol. 7, no 6, p. e38629.	-	https://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-6958-7-39 [https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-68]
9	Furuhashi K., Suda T., Nakamura Y., Inui N., Hashimoto D., Miwa S., Hayakawa H., Kusagaya H., Nakano Y., Nakamura H., Chida K. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir. Med. 2010, Vol. 104, no 8, pp. 1204-1210.	-	https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(10)00098-3/fulltext [https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.026]

10	Gao J., Iwamoto H., Koskela J., Alenius H., Hattori N., Kohno N., Laitinen T., Mazur W., Pulkkinen V. Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome. Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2016, Vol. 11, pp. 2457-2465.	-	https://www.dovepress.com/characterization-of-sputum-biomarkers-for-asthma-ndashcopd-overlap-syn-peer-reviewed-fulltext-article-COPD [https://doi.org/10.2147/COPD.S113484]
11	GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015, Vol. 385, no. 9963, pp. 117-171.	-	https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61682-2/fulltext [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2]
12	Gumus A., Kayhan S., Cinarka H., Kirbas A., Bulmus N., Yavuz A., Sahin U., Ozkaya S. High serum YKL-40 level in patients with COPD is related to hypoxemia and disease severity. Tohoku	-	https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/229/2/229_163/_article [https://doi.org/10.1620/tjem.229.163]

	J. Exp. Med. 2013, Vol. 229, no 2, pp. 163-170.		
13	Hodge G., Jersmann H., Tran H.B., Asare P.F., Jayapal M., Reynolds P.N., Holmes M., Hodge S. COPD is associated with increased pro-inflammatory CD28null CD8 T and NKT-like cells in the small airways. Clin. Exp. Immunol. 2022, Vol. 207, no 3, pp. 351-159.	-	https://academic.oup.com/cei/article/207/3/351/6494520?login=false [https://doi.org/10.1093/cei/uxab037]
14	James A.J., Reinius L.E., Verhoek M., Gomes A., Kupczyk M., Hammar U., Ono J., Ohta S., Izuhara K., Bel E., Kere J., Soderhall C., Dahlen B., Boot R.G., Dahlen S.-E. Increased YKL-40 and Chitotriosidase in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016, Vol. 193, no 2, pp. 131-142.	-	https://www.researchgate.net/publication/332432741_Functional_study_of_the_association_of_CHI3L1_polymorphisms_with_asthma_susceptibility_in_the_Southwest_Chinese_Han_population

			[https://doi.org/10.1042/BSR20182008]
15	Lai T., Wu D., Chen M., Cao C., Jing Z., Huang L., Lv Y., Zhao X., Lv Q., Wang Y., Li D., Wu B., Shen H. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling. Respir. Res. 2016, Vol. 17, no 31, pp. 17-31.	-	https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-016-0338-3 [https://doi.org/10.1186/s12931-016-0338-3]
16	Lopez A., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V., Buist S. Obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur. Respir. J. 2006, Vol. 27, no. 2, pp. 397-412.	-	https://publications.ersnet.org/content/erj/27/2/397 [https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805]
17	Pan R., Li Q., Zhu X., Zhou Y., Ding L., Cui Y. Diagnostic value of YKL-40 for patients with asthma: A meta-analysis. Allergy Asthma Proc. 2021, Vol. 42, no 6, pp. e167-e173.	-	https://www.ingentaconnect.com/content/ocean/aap/2021/00000042/00000006/art00002;jsessionid=1sibghhw3fkff.x-ic-live-02

			[https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210078]
18	Przysucha N., Górka K., Krenke R. Chitinases and Chitinase-Like Proteins in Obstructive Lung Diseases - Current Concepts and Potential Applications. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2020, Vol. 15, pp. 885-899.	-	https://www.dovepress.com/chitinases-and-chitinase-like-proteins-in-obstructive-lung-diseases-nd-peer-reviewed-fulltext-article-COPD [https://doi.org/10.2147/COPD.S236640]
19	Schoneveld L., Ladang A., Henket M., Frix A.N., Cavalier E., Guiot J. YKL-40 as a new promising prognostic marker of severity in COVID infection. Crit. care. 2021, Vol. 25, no 1, p. 66.	-	https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03383-7 [https://doi.org/10.1186/s13054-020-03383-7]
20	Tong X., Wang D., Liu S., Ma Y., Li Z., Tian P., Fan H. The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: a meta-analysis and systematic review. Int. J.	-	https://www.dovepress.com/the-ykl-40-protein-is-a-potential-biomarker-for-copd-a-meta-analysis-a-peer-reviewed-fulltext-article-COPD

	Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018, Vol. 13, pp. 409-418.		[https://doi.org/10.2147/COPD.S152655]
21	Villaseñor-Altamirano A.B., Jain D., Jeong Y., Menon J.A., Kamiya M., Haider H., Manandhar R., Amir Sheikh M.D., Athar H., Merriam L.T., Ryu M.H., Sasaki T., Castaldi P.J., Rao D., Sholl L.M., Vivero M., Hersh C.P., Zhou X., Veerkamp J., Yun J.H., Kim E.Y. Activation of CD8+ T Cells in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lung. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2023, Vol. 208, no 11, pp. 1177-1195.	-	https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202305-0924OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [https://doi.org/10.1164/rccm.202305-0924OC]
22	Wang J., Lv H., Luo Z., Mou S., Liu J., Liu C., Deng S., Jiang Y., Lin J., Wu C., Liu X., He J., Jiang D. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. Respir. Res. 2018, Vol. 19, no. 1, p. 47.	-	https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0755-6 [https://doi.org/10.1186/s12931-018-0755-6]

23	Wang Y., Jia M., Yan X., Cao L., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) promotes airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Sci. 2017, Vol. 131, no 11, pp. 1147-1159.	-	http://hdl.handle.net/10044/1/49447 [https://dx.doi.org/10.1042/CS20170096]
24	World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030.	-	https://knowledge4policy.ec.europa.eu/visualisation/top-causes-death-global-projections-mortality-causes-death-2015-2030_en
25	Xiao R., Chen R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential novel biomarker for ventilator-associated lung injury. Mol. Med. Rep. 2017, Vol. 15, no 6, pp. 3535-3540.	-	https://www.spandidos-publications.com/mmr/15/6/3535 [https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6442]
26	Zheng J.L., Lu L., Hu J., Zhang R.Y., Zhang Q., Chen Q.J., Shen W.F. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with	-	https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(09)01024-7/abstract

	angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2010, Vol. 210, no 2, pp. 590-595.		[https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.016]
--	---	--	---