

В. Л. Побережець РОЛЬ ЕОЗИНОФІЛІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ У ВИБОРІ ЛІКУВАННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

РОЛЬ ЕОЗИНОФІЛІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ У ВИБОРІ ЛІКУВАННЯ

В. Л. Побережець

Резюме

Останнім часом, завдяки зростаючій кількості наукових досліджень, які детально вивчають патогенез хронічного обструктивного захворювання легень, все більш зрозумілою стає роль еозинофілів у розвитку запалення в дихальних шляхах таких пацієнтів. Це запалення, як довго вважалося, формується не лише за участі нейтрофілів, але й у близько 20–40 % пацієнтів із ХОЗЛ суттєвим компонентом виступає тип 2 запалення, в який залучені еозинофіли. Також відкрито важливі функції еозинофілів у підтримці гомеостазу організму, формуванні мікробіому і попередженні інфекцій дихальних шляхів. Встановлено, що використання інгаляційних кортикостероїдів є найбільш виправданим у хворих на ХОЗЛ із частими загостреннями та високою інтенсивністю еозинофільного запалення. На основі цих відомостей Глобальна стратегія із попередження, лікування та менеджменту ХОЗЛ (GOLD Report 2026) рекомендує розглянути можливість використовувати ІКС у пацієнтів із повторними загостреннями ХОЗЛ при кількості еозинофілів в крові більше 99 клітин/мікролітр, а при рівні більше 299 клітин/мікролітр — розглянути можливість використання біологічної терапії.

Однак, дискусійними залишаються питання щодо визначення порогового значення рівня еозинофілів, раціональності його використання для оцінки вмісту еозинофілів у дихальних шляхах, та оцінки ризику виникнення рецидивуючих бактеріальних інфекцій респіраторного тракту та пневмонії у тих осіб, що їх приймають.

Ключові слова: ХОЗЛ, еозинофіли, інгаляційні кортикостероїди

Укр. пульмонол. журнал. 2026;34(2):37–42.

Побережець Віталій Леонідович

PhD, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Вінницького національного університету ім. М. І. Пирогова
вул. Хмельницьке шосе 96, 20129, Вінниця,
Тел.: 38068-861-81-24, poberezhets_vitalii@vnm.edu.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-824X>

THE ROLE OF EOSINOPHILS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND THEIR IMPORTANCE IN TREATMENT SELECTION

V. L. Poberezhets

Abstract

Due to the growing amount of scientific data about the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the role of eosinophils in the development of inflammation in the airways of these patients is becoming increasingly clear. This inflammation is developed not only with the neutrophils, as was long believed, but in about 20–40 % of COPD patients, type 2 inflammation involving eosinophils is a significant component. A number of important functions of eosinophils in maintaining body homeostasis, forming the respiratory tract microbiome, and preventing respiratory tract infections have also been discovered. It has been established that the use of inhaled corticosteroids (ICS) is most justified in COPD patients with frequent exacerbations and high intensity of eosinophilic inflammation in the airways. Based on these findings, the Global Strategy for the Prevention, Treatment and Management of COPD (GOLD Report 2026) recommends considering the use of ICS in patients with repeated exacerbations of COPD with a blood eosinophil count of more than 99 cells/microliter, and with a level of more than 299 cells/microliter, the use of biologic therapy should be considered.

However, the number of issues regarding determining the threshold value of eosinophil levels, the rationality of using eosinophil levels in the blood to assess their content in the respiratory tract, and assessing the risk of recurrent bacterial respiratory tract infections and pneumonia in those taking them remain controversial.

Key words: COPD, eosinophils, inhaled corticosteroids.

Ukr. Pulmonol. J. 2026;34(2):37–42.

Vitalii L. Poberezhets

MD, PhD, Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial University, Vinnytsya.
Khmelnytske highway street 96, 20129, Vinnytsia, Ukraine
Tel.: 38068-861-81-24, poberezhets_vitalii@vnm.edu.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-824X>

Вступ

Досить часто в рутинній клінічній роботі лікарів, які займаються веденням пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, доводиться зважати на рівень еозинофілів у своїх пацієнтів для проведення диференційної діагностики, вибору стратегії лікування чи для оцінки проведеної терапії. Принципове значення еозинофілів відведене у виборі терапевтичної стратегії для пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), що описано в Глобальній стратегії із попередження, лікування та менеджменту ХОЗЛ (GOLD Report 2026) [1]. Так, згідно з сучасними міжнародними та вітчизняними рекомендаціями, кількість еозинофілів у крові менше 100 клітин/мікролітр є протипоказом до використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) для лікування пацієнтів із ХОЗЛ. У той же час кількість еозинофілів у крові 100–299 клітин/мікролітр є тим фактором, що вказує на можливість використання ІКС при

повторних загостреннях ХОЗЛ, а концентрація в крові більше 299 клітин/мікролітр дозволяє навіть розпочати ініціальну фармакологічну терапію із використання потрібної комбінації β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД), антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії (МХТД) та ІКС. Рівень еозинофілів у крові на рівні 300 клітин/мікролітр та вище відкриває можливість до використання біологічної терапії (дупілумаб, меполізумаб) у пацієнтів із ХОЗЛ, що мають часті загострення. Саме тому, для клініцистів критично важливо зрозуміти, чому цим білим кров'яним тільцям відведена настільки фундаментальна роль у лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ. Для цього варто почати із походження цих клітин.

Історія відкриття еозинофілів

Еозинофіли — це гранулоцитарні лейкоцити, які утворюються в кістковому мозку, але також містяться і в невеликій кількості в крові людей (як здорових, так і при наявності захворювань). Вперше ці клітини були описані ще у 1846 році британським фізіологом Томасом Джонсоном як один із типів гранулоцитарних клітин у

різних тварин, та зокрема і у людини. Однак, вже у 1965 році німецьким гістологом Максом Шульце еозинофіли були виділені в окремий вид клітин, зважаючи на особливості їх будови та функції. А саме, Максом Шульце було виявлено, що ці клітини не є нерухомими, а насправді, вони мають амебоїдний рух та здатність до фагоцитозу. Термін «*еозинофіл*» вперше було використано у 1879 році Паулем Еріхом, німецьким науковцем та лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини 1908 року. Він використав даний термін для позначення цих гранулоцитарних лейкоцитів завдяки їх афінності до еозину, яким він забарвлював зразки тканин. Завдяки додаванню еозину до цих клітин відбувалось забарвлення їх гранул (які він називав альфа-гранулами). Пізніше було встановлено здатність й інших кислотних барвників до їх забарвлення. Окрім цього, Пауль Еріх припустив, що ці альфа-гранули містять речовини, які власне і секретуються еозинофілами, а також описав кілька причин еозинофілії, включаючи бронхіальну астму, різноманітні захворювання шкіри, гелмінтні інвазії та певні реакції на ліки [2].

Утворення еозинофілів

Утворення еозинофілів, як і всіх лейкоцитів, розпочинається у кістковому мозку людини. Диференціація в кістковому мозку відбувається із плюрипотентних стовбурових клітин CD34 (спільних також і для базофілів) під впливом цитокінів, які виділяються Т-хелперами 2 типу (Th2). До цих Th2 цитокінів відносяться інтерлейкіни 3 та 5 (ІЛ-3, ІЛ-5) та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Причому, значення ІЛ-3 та GM-CSF полягає у ранньому формуванні еозинофілів у кістковому мозку, а ІЛ-5 — у фінальній диференціації та виділенні еозинофілів у системний кровотік [3]. Утворення еозинофілів у кістковому мозку (еозинопоез) посилюється при наявності запалення 2 типу в організмі, що призводить до збільшення кількості зрілих еозинофілів, які потрапляють у кровообіг [4].

Циркуючі в системному кровотоці еозинофіли мають досить короткий період життя, що становить приблизно 8–18 годин, після чого більшість із них або гине, або мігрує у тканини організму, де вони виконують низку важливих функцій із підтримки гомеостазу [5]. У той же час, у тканинах еозинофіли можуть жити до 14 днів.

Однак, не усі еозинофіли в периферичній крові є однаковими. Вони можуть зустрічатись у неактивованому, попередньо активованому (підготовленому) або повністю активованому станах. Неактивовані еозинофіли не можуть бути залученими до підтримки гомеостазу в організмі, адже вони характеризуються низькою поверхневою експресією білка ранньої активації CD69 та експресією інтегринів у неактивованому стані [6]. Усі свої типові функції із підтримки гомеостазу еозинофіли можуть виконувати лише в активованому стані.

Підготовка еозинофілів до активації відбувається під впливом тих же цитокінів, що сприяють еозинопоезу — ІЛ-3, ІЛ-5 та GM-CSF. Під впливом цих речовин, неактивні еозинофіли в кровотоці стають підвищено чутливими до дії стимулюючих хемотаксичних факторів, які сприяють міграції еозинофілів в тканини. Цими хемотаксичними

факторами можуть бути цілий ряд цитокінів та медіаторів запалення, включаючи ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, ІЛ-37, GM-CSF, специфічні лігандні хемокини CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL11 (еотаксин 1), CCL13, CCL15, CCL24, CCL26, CRTH2 (виділяється Т-хелперами 2 типу), простагландин 2, гістамін, аденозин, лейкотрієн C4 (LTC4) та лейкотрієн D4 (LTD4), які вивільняються імунними, епітеліальними та жировими клітинами, фібробластами та ендотеліальними клітинами, а також патогенами [7–9]. Під впливом перелічених хемотаксичних факторів в еозинофілах запускаються процеси екстравазації та подальшого руху через бронхіальну стінку та в просвіт бронхів чи бронхіол шляхом взаємодії з позаклітинним матриксом [10]. Тобто рівень активації еозинофілів має вирішальне значення у залученні еозинофілів із кровотоку в *locus morbi*, що безпосередньо відбувається при запаленні в дихальних шляхах пацієнтів із ХОЗЛ.

Відсутність же контакту еозинофілів крові із цитокінами, які готують їх до активації (GM-CSF, ІЛ-5, ІЛ-3), призводить до індукції запрограмованого спонтанного апоптозу протягом незначного часу, пояснюючи коротку тривалість життя цих клітин у кровотоці (8–18 годин) [11]. Було доведено, що циркулюючі еозинофіли людини перерозподіляються до печінки, а також селезінки та кісткового мозку для їх елімінації. Натомість, тканинні еозинофіли не мають здатності залишати тканини та повертатися до кровообігу, тому вони мають бути еліміновані *in situ* після завершення своєї функції [12]. Елімінація еозинофілів в обох сценаріях залежить від суворо регульованого апоптозу та подальшого ефероцитозу (поглинання та утилізації) професійними фагоцитами, такими як макрофаги, а також непрофесійними фагоцитами, такими як дендритні клітини (ДК), фібробласти легень та епітеліальні клітини. При хронічних запальних захворюваннях, наприклад при бронхіальній астмі чи ХОЗЛ, часто спостерігається порушення нормального апоптотичного кліренсу еозинофілів та надмірне їх залучення із кровотоку, що призводить до підвищеного вмісту еозинофілів у місці запалення [13].

Функції еозинофілів

Основною функцією тканинних еозинофілів є секреція, адже вони містять гранули із різними речовинами, включаючи головний базовий протеїн, еозинофільну пероксидазу, еозинофільний катіонний протеїн, еозинофільний протеїн X/еозинофільно-доставлений нейротоксин, медіатори запалення (фактор активації тромбоцитів), цитокіни (ІЛ-2, ІЛ-6), хемокини (моноцитарний хемотаксичний протеїн-1), цитолітичний кристалічний протеїн Чаркота-Лейдена/галектин-10 [3]. У відповідь на вплив певних стимулів відбувається виділення вмісту цих гранул шляхом поступової дегрануляції (розрив клітинної мембрани або формування цитоплазматичних везикул) або шляхом цитолітичної дегрануляції із формуванням позаклітинних еозинофільних пасток [14]. Внаслідок секреції вмісту гранул еозинофілів проявляється їх основний терапевтичний ефект — антипаразитичний вплив. Але окрім значення еозинофілів у боротьбі з паразитарними інфекціями, вони також відіграють велике значення в протистоянні бактеріям та вірусам.

Важливою функцією еозинофілів є підтримка гомеостазу в тканинах, яка притаманна тим еозинофілам, які планово мігрують із системного кровотоку до тканин без впливу хемотаксичних факторів. Такі еозинофіли, які розміщуються у тканинах, мають особливості рецепторів на своїй стінці та здійснюють вплив на депонування жирової тканини, гомеостаз глюкози, ремоделювання тканин, вплив на мікробіом, імуномоделювання, тощо [15].

Завдяки перерахованим властивостям еозинофіли залучені в патогенез багатьох захворювань людини таких як, бронхіальна астма, ХОЗЛ, пневмонія, грибові інфекції, алергічний бронхолегеневий аспергільоз, онкологічні захворювання (лейкемія/лімфома), езофагіт, гіпереозинофільний синдром, запальні захворювання кишківника, реакції на лікарські препарати [16].

Еозинофіли та тип 2 запалення

Причиною запалення в дихальних шляхах при ХОЗЛ є безпосередня відповідь власної імунної системи на вплив різноманітних подразнюючих факторів. Варіанти цієї імунної відповіді мають індивідуальні особливості у кожного пацієнта, але запалення може розвиватись за трьома основними паттернами (типами). Ці три типи запалення (тип 1, тип 2 та тип 3) поєднують у собі різні компоненти як вродженого, так і набутого імунітету, що проявляється координацією антигенпрезентуючих клітин (АПК) та лімфоцитів.

Еозинофіли є одними із ключових «гравців» саме у розвитку типу 2 запалення в організмі людини. Основними функціями типу 2 запалення є гуморальний імунітет із вираженою антипаразитарною дією, нейтралізація токсинів, загоєння ран та регенерація, а також, пригнічення типу 1 запалення. Первинними імунними клітинами при типі 2 запалення, окрім еозинофілів, є базофіли, Т-хелпери 2 типу, вроджені лімфоїдні клітини 2 типу (ILC2), мастоцити (тканинні базофіли). Основними цитокінами є інтерлейкіни 4, 5, 13 та 31. Прикладами захворювань чи асоційованих станів із ключовою роллю типу 2 запалення є різноманітні алергічні реакції, анафілаксія, бронхіальна астма, atopічний дерматит, ХОЗЛ, хронічний риносинусит із поліпозом [17].

На відміну від типу 2 запалення, для типу 1 характерними є протипухлинна активність, дія на внутрішньоклітинні збудники (віруси та бактерії), та в свою чергу пригнічення типу 2 запалення. Тип 1 запалення залучає макрофаги, натуральні кіллери, Т-хелпери 1 типу та вроджені лімфоїдні клітини 1 типу (ILC1), які секретують інтерлейкіни 2, 6, 12, 18, фактор некрозу пухлин (TNF) та гамма-інтерферон (IFN- γ). Тип 1 запалення відіграє ключову роль у патогенезі таких захворювань як анкілозивний спондиліт, атеросклероз, автоімунний гастрит, цукровий діабет, тиреоїдит Гашимото, коліт, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, саркоїдоз.

Також виділяють і тип 3 запалення, у якому не беруть участі еозинофіли, але задіяні нейтрофіли, Т-хелпери 17 типу, вроджені лімфоїдні клітини 3 типу (ILC3), які приймають участь у регуляції епітеліального бар'єру, дії на позаклітинні бактерії та гриби. Основними цитокінами при цьому типі запалення виступають інтерлейкіни 6, 17, 22 та 23. Тип 3 запалення

лежить в основі патогенезу анкілозивного спондиліту, розсіяного склерозу, псоріазу, ревматоїдного артриту та увеїту.

Еозинофіли та запалення при ХОЗЛ

Історично, ХОЗЛ характеризувався переважно нейтрофільним типом запалення в дихальних шляхах, а саме із залученням Т-хелперів 1 та 17 типів, які виділяють певний спектр цитокінів: інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та IL-2, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23. Ці цитокіни є прозапальними, запускають процес активації макрофагів, натуральних кіллерів, Т-лімфоцитів CD8+ та призводять до посилення акумуляції нейтрофілів у дихальних шляхах [18].

Однак, протягом останнього десятиліття, наше розуміння запалення при ХОЗЛ було суттєво розширене і тепер ми значно більше розуміємо значення типу 2 запалення і безпосередньо еозинофілів у патогенезі цього захворювання [19]. Хоча, звичайно, порівняно із бронхіальною астмою, місце еозинофілів при ХОЗЛ є менш значимим, що підтверджено також і тим, що кількість активованих генів, пов'язаних із еозинофілією крові, при астмі більш ніж в десять разів переважає кількість таких генів при ХОЗЛ. Встановлено, що існує лише один спільний для ХОЗЛ та астми активований ген, пов'язаний із еозинофілією, що підтверджує наш погляд на ці два захворювання як два абсолютно різні за патогенезом стани [5]. Однак, дослідженнями проведеними протягом останнього десятиліття було встановлено, що майже 20–40 % пацієнтів із ХОЗЛ мають підвищені рівні еозинофілів, що може свідчити про наявність також типу 2 запалення [20, 21]. Середній вміст еозинофілів у мокроті хворих на ХОЗЛ є значно вищим, ніж у загальній популяції, та складає 2,3 % проти 0,6–1,1 % [22].

Наявність еозинофільного запалення в дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ призводить до прогресування захворювання, що проявляється пришвидшеним падінням показника ОФВ1 (особливо серед тих, хто не отримує терапію ІКС) та може асоціюватись із виникненням даного захворювання у молодих осіб [23].

Хоча, якщо говорити про безпосередню роль еозинофілів у патогенезі бронхообструктивних захворювань, то еозинофіли залучені в процеси ураження епітеліальних клітин, гіпертрофію гладких м'язів, зміни іннервації, порушення відновлення легеневої тканини та хронічно-го ремоделювання дихальних шляхів.

Маркери еозинофільного запалення в дихальних шляхах при ХОЗЛ

Маркером еозинофільного запалення в дихальних шляхах хворого на ХОЗЛ є порогове значення еозинофілів у мокроті 3 % та вище, що за останніми даними визначається у 22–44 % пацієнтів із ХОЗЛ (у здорових осіб, що не курять, кількість еозинофілів у мокроті варіює від 0,3 % до 1,4 %) [5]. Однак, дослідження мокроты чи бронхоальвеолярного лаважу не є зручним для рутинної клінічної практики, саме тому часто в клінічних настановах рекомендовано до використання опосередковані маркери еозинофільного запалення, а саме — кількість еозинофілів у крові чи рівень оксиду азоту у видихува-

ному повітрі. Високий рівень еозинофілів у крові слугує джерелом для поповнення кількості еозинофілів у легенях та підтримання інтенсивності еозинофільного запалення в дихальних шляхах. Саме тому існує кореляція між кількістю еозинофілів у крові та кількістю еозинофілів у легенях, отриманих як за допомогою аналізу мокрот, так і при дослідженні зразків легень [24].

Проте, важливо зазначити, що визначення кількості еозинофілів у периферичній крові дозволяє виміряти лише загальну кількість цих клітин: як активованих, так і не активованих, що є менш інформативним ніж дослідження рідини бронхо-альвеолярного лаважу, біоптату легень чи мокрот. Більше того, цей кореляційний зв'язок між кількістю еозинофілів у крові та в мокроті відсутній у пацієнтів із супутніми захворюваннями, які посилюють системне запалення (наприклад, серцево-судинні захворювання). Це призводить до сумнівів щодо використання еозинофілів крові пацієнтів із ХОЗЛ як надійного методу оцінки типу запалення в дихальних шляхах. Саме тому, на даний час досі не існує стандартного порогу кількості еозинофілів крові для визначення еозинофільного ХОЗЛ — ми користуємось лише приблизними очікуваними рівнями [5].

Досі дискусійним залишається питання щодо того, чи мають хворі на ХОЗЛ вищий рівень еозинофілів у крові, ніж особи без ХОЗЛ. В одному із найбільших досліджень, проведених О. А. Oshagbemi et al., було встановлено, що у 34,9 % пацієнтів із ХОЗЛ кількість еозинофілів складала більше 340 клітин на мікролітр (порівняно із 25,8 % контрольної групи) [25]. Також, за підсумками мета-аналізу В. S. Victoria et al., було встановлено, що хворі на ХОЗЛ мають дещо вищий середній рівень еозинофілів у крові порівняно із представниками загальної популяції: 150–183 клітин на мікролітр для хворих на ХОЗЛ проти 100–160 клітин на мікролітр у контрольних осіб за підсумками трьох рандомізованих клінічних досліджень та 100–200 клітин на мікролітр у представників загальної популяції за підсумками інших шести рандомізованих клінічних досліджень [26].

Фактори, що сприяють підвищенню рівня еозинофілів у крові

За даними проведеного мета-аналізу із залученням результатів 91 клінічного дослідження, що в основному стосувались бронхообструктивних захворювань, В. S. Victoria et al. встановили наступні фактори, які можуть бути безпосередньо пов'язані з вищим рівнем еозинофілів у крові [26]:

- куріння;
- позитивний результат місцевих шкірних проб на чутливість до алергенів;
- підвищений рівень загального IgE;
- супутній алергічний риніт;
- вік ≤ 18 років, чоловіча стать;
- супутня астма;
- метаболічний синдром та ожиріння.

Іншими причинами підвищеної кількості еозинофілів можуть бути стани, які призводять до збільшення рівня IL-5 (аденокарцинома, Т-клітинна лімфома) або безпосередня мутація стовбурового попередника еозинофілів —

хронічний еозинофільний лейкоз, хронічна мієломна лейкемія або системний мастоцитоз, гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [27]. Але сучасні дані свідчать також і про те, що залученість еозинофілів у запальний процес у хворих на ХОЗЛ не є постійним та змінюється з часом. Так, у дослідженні ECLIPSE було встановлено, що у 49 % пацієнтів із ХОЗЛ рівень еозинофілів у крові постійно змінювався протягом трьох років спостережень: він коливався як менше, так і більше 150 кл/мкл [20].

Фактори, пов'язані із зниженням рівня еозинофілів у крові

Зважаючи на те, що існують чинники, які підвищують вміст еозинофілів у крові, варто розглянути також і фактори, які можуть призвести до зниження кількості еозинофілів у крові пацієнтів на ХОЗЛ:

1. Використання системних кортикостероїдів [28]. Встановлено, що системні кортикостероїди можуть досить суттєво знижувати рівень еозинофілів у крові пацієнтів. Але такий ефект не є довготривалим і рівень цих клітин зазвичай повертається до вихідного показника за 72 години після введення кортикостероїда [29].
2. Використання біологічної терапії, яка діє безпосередньо на IL-5 або рецептори до нього (Benralizumab та Mepolizumab), може також потенційно знизити кількість еозинофілів, що вже було доведено у відповідних міжнародних рандомізованих клінічних випробуваннях [23].
3. Супутня бактеріальна або вірусна інфекція. Так, згідно з даними різноманітних досліджень, така коморбідна інфекція може по-різному впливати на рівень еозинофілів — як знижувати, так і підвищувати його, зважаючи на роль еозинофілів у імунному захисті від різних збудників [30–32].
4. Синдром Кушинга — сукупність різноманітних симптомів викликаних надмірним виробленням ендogenous кортизолу наднирниковими залозами.
5. Циркадні коливання. Навіть у здорових осіб рівень еозинофілів у крові має добові коливання, які відбуваються в залежності від рівня секреції ендogenous кортизолу: пікова концентрація клітин у крові відмічається рано вранці (орієнтовно о 04:00) та поступово знижується протягом дня. Так, середнє зниження еозинофілів о 12:00 порівняно із 08:00 складає 36 %, а падіння о 16:00 порівняно із 08:00 складає 29 % [33].

Вплив ІКС на рівень еозинофілів у крові

Використання ІКС у пацієнтів із ХОЗЛ часто може призводити до зменшення кількості еозинофілів у крові, але іноді спостерігається і зворотний стан, коли рівень цих клітин під час подібного лікування зростає. Незважаючи на те, що чіткі механізми даного явища залишаються нез'ясованими, проведені дослідження вказують на важливість оцінки змін кількості еозинофілів у периферичній крові для визначення ефективності ІКС у пригніченні запалення в дихальних шляхах пацієнтів. Таким чином, якщо в крові у пацієнта із ХОЗЛ під час лікування ІКС відмічається швидке зниження кількості еозинофілів — це ознака гарної відповіді на лікування

ІКС, адже воно асоціюється із зниженням ризику майбутніх загострень ХОЗЛ та зниженням швидкості падіння показників легеневої функції (ОФВ1). У той же час збільшення еозинофілів у крові на фоні лікування ІКС є негативним прогностичним фактором для хворих на ХОЗЛ, хоча такий механізм досі нез'ясований [34].

Механізм протизапальної дії ІКС на еозинофільне запалення передбачає, що ІКС зв'язуються з цитоплазматичними глюкокортикоїдними рецепторами та разом переносяться в ядро клітини, де в свою чергу пригнічують транскрипцію прозапальних генів та пришвидшують запрограмований апоптоз еозинофілів [35]. На жаль, сучасна наука не змогла домогтись створення такого ж успішного впливу на інший патогенетичний компонент ХОЗЛ — нейтрофільне запалення, адже ні вплив ІКС, ні інші методи лікування, спрямовані на нейтрофільне запалення (наприклад антитіла до TNF- α та IL-1 β чи активовані мітогеном p38 інгібітори протеїнкіназ), не показали своєї значної ефективності у пригніченні саме цього типу запалення при ХОЗЛ.

Про що свідчить збільшена кількість еозинофілів у периферичній крові для клініциста?

Кількість еозинофілів у крові пацієнта із ХОЗЛ є надзвичайно важливим клінічним показником, який використовується для передбачення потенційної користі від використання ІКС у лікуванні ХОЗЛ. Застосування ІКС у пацієнтів із високим вмістом еозинофілів у крові дозволяє знизити ризик майбутніх загострень ХОЗЛ. Це пояснюється тим, що кількість еозинофілів у крові корелює з їх кількістю в дихальних шляхах та наявністю інших маркерів 2 типу запалення, що сприяє позитивній відповіді на лікування ІКС. Так, наприклад, M. Fricker et al. було встановлено, що для пацієнтів із ХОЗЛ притаманний зв'язок між кількістю таких цитокінів як IL-5, IL-4 та IL-13 у мокроті та кількістю еозинофілів у крові [36]. Хоча, варто все ж зазначити, що зв'язок між біомаркерами типу 2 запалення та кількістю еозинофілів у крові не є беззаперечним, і досі викликає багато полеміки.

Із зростанням вмісту еозинофілів зростає і ризик виникнення загострень ХОЗЛ. На даний час глобальною стратегією із попередження, лікування та менеджменту ХОЗЛ (GOLD) було визначено рівень еозинофілів у крові пацієнта із ХОЗЛ ≥ 300 клітин на мікролітр, як такий, що асоціюється із високим ризиком загострення ХОЗЛ, але у той же час такий пацієнт має і високі шанси на ефективну відповідь на лікування ІКС. Позитивний зв'язок між відповіддю пацієнта на лікування ІКС та кількістю еозинофілів у крові спостерігається від рівня 100 клітин на мікролітр. Хоча, звичайно, чим вища кількість еозинофілів у крові, тим вища ефективність терапії ІКС. Саме тому GOLD Report 2026 зазначає, що ці рівні (100 та 300 клітин на мікролітр) є орієнтовними, можуть з часом змінюватись та потребують подальшого вивчення [1].

Існують також і інші клінічні особливості патогенезу ХОЗЛ у пацієнтів із високим вмістом еозинофілів у дихальних шляхах, які також беруться до уваги при визначенні переваги користі/шкоди використання ІКС. До них належать особливості мікробіому дихальних шляхів та ризик виникнення бактеріальних інфекцій легень.

Мікробіом дихальних шляхів — це складна екосистема мікроорганізмів, які відіграють вирішальну роль у тренуванні імунної системи та захисті від патогенів, підтримуючи здоров'я людини. Сучасними дослідженнями було встановлено, що при низькій кількості еозинофілів у крові, у мікробіомі дихальних шляхів пацієнта із ХОЗЛ починає переважати *Haemophilus influenzae*. У той же час при високій кількості еозинофілів зазвичай превалюють інші умовно-патогенні мікроорганізми, але не *H. influenzae*, що може свідчити про вплив еозинофілів на регуляцію локальної імунної відповіді [37]. A. J. Dicker et al. підтвердили, що зниження рівня еозинофілів асоціювалось із більш імовірною колонізацією і переважанням у мікробіомі дихальних шляхів протеобактерій та *Firmicutes phylum* [38]. Зважаючи на локальну імуносупресивну дію ІКС, їх використання у таких пацієнтів може призвести до активації переважаючих збудників мікробіому.

Ризик виникнення рецидивуючих бактеріальних інфекцій дихальних шляхів та пневмонії є іншим важливим чинником, який необхідно брати до уваги при визначенні доцільності лікування пацієнта із ХОЗЛ інгаляційними кортикостероїдами. Адже загальновідомим ускладненням тривалого прийому ІКС є незначне зростання ризику пневмонії, що може бути критичним у пацієнтів, які вже мають підвищений ризик виникнення цього захворювання. Саме це і ускладнює використання ІКС у всіх пацієнтів із ХОЗЛ, адже терапевтичне втручання не повинно збільшити ризики для життя пацієнта більше за існуючі. Відповідь на це питання частково наведено у результатах мета-аналізу, проведеного I. D. Pavord et al., де автори встановили, що знижена кількість еозинофілів в крові (менше 2 %) асоціювалась із підвищеною кількістю пневмоній, незалежно від прийому ІКС [39]. При використанні ІКС у хворих на ХОЗЛ із рівнем еозинофілів < 2 % ризик пневмонії суттєво перевершував як окремі ризики пов'язані із прийомом ІКС чи низьким вмістом еозинофілів, що вказує на незначну клінічну доцільність такого рішення.

Саме поєднання відомостей про несуттєву клінічну відповідь на використання ІКС у хворих ХОЗЛ із низьким вмістом еозинофілів у крові, їх особливості мікробіому та підвищення ризику бактеріальних інфекцій і створили передумови обмежити використання ІКС у пацієнтів із рівнем еозинофілів менше 100 клітин на мікролітр. Використання порогового значення рівня еозинофілів (< 100 кл/мкл) у поєднанні із детальною оцінкою анамнезу захворювання дозволяє ідентифікувати пацієнтів, що мають високий ризик бактеріальної колонізації дихальних шляхів. Але все ж рівень еозинофілів у крові не повинен використовуватись ізольовано як єдиний критерій призначення чи не призначення ІКС. У кожній конкретній клінічній ситуації, при прийнятті рішення щодо використання ІКС, необхідно оцінити як рівень еозинофілів, так і анамнез захворювання (особливо попередні загострення ХОЗЛ) та результати дослідження мокрот (зокрема дані бактеріологічного дослідження). Також варто розуміти, що не існує чітких доказів достатньої ефективності ІКС у хворих на ХОЗЛ із еозинофільним фенотипом, але які не мають анамнестичних даних щодо

загострень ХОЗЛ. Тобто, ізольовано розглядати рівень еозинофілів без оцінки історії загострень ХОЗЛ є недоцільним.

Висновки:

1. Еозинофіли відіграють важливу роль у патогенезі ХОЗЛ, а тип 2 запалення зустрічається у значної кількості пацієнтів. Однак, їх значення не є виключно негативним, адже ці клітини є важливою ланкою підтримання гомеостазу, нормального мікробіому та попередження інфекцій дихальних шляхів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2026 GOLD Report and Pocket Guide - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD Available at: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/> (accessed February 9, 2026).
2. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):575–82.
3. Alenzi FQ. Apoptosis and eosinophils. Regulation and clinical relevance. *Saudi Med J*. 2008;29(5):643–56.
4. Gigon L, Fettelet T, Yousefi S, Simon D, Simon HU. Eosinophils from A to Z. *Allergy*. 2023;78(7):1810–46.
5. Vanetti M, Visca D, Ardesi F, et al. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2025;19:17534666251335800.
6. Soman KV, Stafford SJ, Pazdrak K, et al. Activation of Human Peripheral Blood Eosinophils by Cytokines in a Comparative Time-Course Proteomic/Phosphoproteomic Study. *J Proteome Res*. 2017;16(8):2663–79.
7. Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S292–302.
8. Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and the attraction of eosinophils to the asthmatic lung. *Respir Res*. 2001;2(3):150–6.
9. Smit JJ, Lukacs NW. A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1–3):277–88.
10. Johansson MW. Activation states of blood eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(4):482–98.
11. Simon HU, Yousefi S, Dibbert B, et al. Anti-apoptotic signals of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are transduced via Jak2 tyrosine kinase in eosinophils. *Eur J Immunol*. 1997;27(12):3536–9.
12. Walsh GM. Eosinophil apoptosis: mechanisms and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation. *Br J Haematol*. 2000;111(1):61–7.
13. Felton JM, Lucas CD, Rossi AG, et al. Eosinophils in the lung - modulating apoptosis and efferocytosis in airway inflammation. *Front Immunol*. 2014;5:302.
14. Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN, et al. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood*. 2018;132(20):2183–7.
15. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:179–209.
16. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694–707.
17. Haddad EB, Cyr SL, Arima K, et al. Current and Emerging Strategies to Inhibit Type 2 Inflammation in Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(7):1501–33.
18. Yu Y, Zhao L, Xie Y, et al. Th1/Th17 Cytokine Profiles are Associated with Disease Severity and Exacerbation Frequency in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1287–99.
19. Wechsler ME, Wells JM. What every clinician should know about inflammation in COPD. *ERJ Open Res*. 2024;10(5):00177–2024.
20. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697–700.
21. Zanini A, Cherubino F, Zampogna E, et al. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1155–61.
22. Bafadhel M. Eosinophils in COPD: are we nearly there yet? *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):913–4.
23. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(1):17–24.
24. Kolsum U, Damera G, Pham TH, 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.
25. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402–4.
26. Benson VS, Hartl S, Barnes N, et al. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2022;59(1):2004590.
27. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):39–44.
28. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):67–77.
29. Dunskey EH, Zweiman B, Fischler E, et al. Early effects of corticosteroids on basophils, leukocyte histamine, and tissue histamine. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(6):426–32.
30. Gurtner A, Gonzalez-Perez I, Arnold IC. Intestinal eosinophils, homeostasis and response to bacterial intrusion. *Semin Immunopathol*. 2021;43(3):295–306.
31. Davido B, Lemarie B, Gault E, et al. Interest of Absolute Eosinopenia as a Marker of Influenza in Outpatients during the Fall-Winter Seasons 2016-2018 in the Greater Paris Area: The SUPERFLUOUS Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(12):2115.
32. Cauchois R, Pietri L, Dalmas JB, et al. Eosinopenia as Predictor of Poor Outcome in Hospitalized COVID-19 Adult Patients from Waves 1 and 2 of 2020 Pandemic. *Microorganisms*. 2022;10(12):2423.
33. Van Rossem I, Hanon S, Verbanck S, et al. Blood Eosinophil Counts in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Adding Within-Day Variability to the Equation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):727–9.
34. Mathioudakis AG, Bikov A, Foden P, et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902119.
35. Lea S, Higham A, Beech A, et al. How inhaled corticosteroids target inflammation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2023;32(170):230084.
36. Fricker M, McDonald VM, Winter NA, et al. Molecular markers of type 2 airway inflammation are similar between eosinophilic severe asthma and eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy*. 2021;76(7):2079–89.
37. Southworth T, Higham A, Kolsum U, et al. The relationship between airway immunoglobulin activity and eosinophils in COPD. *J Cell Mol Med*. 2021;25(4):2203–12.
38. Dicker AJ, Huang JTJ, Loneragan M. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):158–67.
39. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):731–41.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась без зовнішньої фінансової підтримки.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

Received / Надійшла до редакції: 28.05.2026 р.

Revised/ Після доопрацювання: 03.06.2026 р.

Accepted/ Прийнято до друку: 25.06.2026 р