

Эффективность противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Д.А.Гассан, Т.А.Мальцева, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22

Информация об авторах

Пирогов Алексей Борисович — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (929) 476-04-37; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Приходько Анна Григорьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anyu@ya.ru

Гассан Дина Анатольевна — аспирант лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (961) 956-33-23; e-mail: dani-shi@mail.ru

Мальцева Татьяна Анатольевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (924) 674-06-07; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Колосов Виктор Павлович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-00; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Резюме

Достижение контроля над тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) затруднено; при этом требуется использование различных режимов комбинированной терапии. **Целью** работы явилась оценка влияния на клинический профиль и воспалительные паттерны бронхов у больных БА тяжелой степени с ХГДП противовоспалительной терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) в сочетании с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) и комбинацией антилейкотриенового препарата с иГКС / ДДБА для оптимизации тактики ведения пациентов. **Материал и методы.** У пациентов с неконтролируемой БА тяжелой степени с ХГДП ($n = 25$) оценивались симптомы болезни, функция внешнего дыхания, цитологические препараты спонтанно продуцируемой мокроты исходно и через 24 нед. противовоспалительной терапии. В 1-ю группу включены лица ($n = 11$) с эозинофильным паттерном воспаления бронхов и числом нейтрофилов мокроты $< 61\%$ (в среднем эозинофилов мокроты — $27,9 \pm 2,1\%$; нейтрофилов — $21,1 \pm 2,1\%$); 2-ю группу составили лица ($n = 14$), у которых содержание нейтрофилов в мокроте превышало 61% (в среднем нейтрофилов — $76,8 \pm 3,7\%$; $p < 0,001$; эозинофилов — $8,1 \pm 0,7\%$; $p < 0,001$). Больным 1-й группы назначался флутиказона пропионат / салметерол в течение 24 нед.; во 2-й группе к флутиказона пропионату / салметеролу добавлен монтелукаст натрия. **Результаты.** Через 24 нед. наблюдения по результатам тестирования при помощи вопросника *Asthma Control Test* (ACT) (*Quality Metric Inc.*, 2002) в 1-й группе уровень контроля над БА повысился в среднем с $10,9 \pm 0,5$ до $19,6 \pm 1,3$ балла ($p < 0,001$); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — с $45,9 \pm 3,7$ до $79,2 \pm 2,2\%$ долж. ($p < 0,001$), число эозинофилов в мокроте понизилось до $7,1 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$), нейтрофилов — до $8,7 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$). Во 2-й группе уровень контроля повысился с $8,9 \pm 0,6$ до $15,9 \pm 1,2$ балла по АСТ ($p < 0,001$); ОФВ₁ — с $42,9 \pm 2,6$ до $72,3 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$), количество нейтрофилов в мокроте понизилось до $52,2 \pm 4,3\%$ ($p < 0,001$), эозинофилов — до $6,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). Уровень контроля 20–24 балла по АСТ после лечения достигнут только у 63% больных 1-й группы и 29% — 2-й ($\chi^2 = 1,81$; $p > 0,05$). **Заключение.** Установлено, что при добавлении монтелукаста натрия к комбинированной терапии флутиказона пропионатом / салметеролом у больных тяжелой БА с ХГДП и повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте результаты базисной терапии не улучшаются. Анализ вариантов воспалительного паттерна бронхов может служить дополнительным маркером прогноза эффективности лечения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, комбинированная терапия, контроль над заболеванием.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Гассан Д.А., Мальцева Т.А., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Эффективность противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 576–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-576-583

Efficacy of antiinflammatory therapy in patients with severe asthma and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness

Aleksey B. Pirogov, Anna G. Prihod'ko, Dina A. Gassan, Tat'yana A. Mal'tseva, Viktor P. Kolosov, Yuliy M. Perel'man

Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

Author information

Aleksey B. Pirogov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Senior Researcher, Laboratory of Prevention of Non-Specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (929) 476-04-37; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prihod'ko, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Functional Investigations of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anyu@ya.ru

Dina A. Gassan, Postgraduate Student, Laboratory of Prevention of Non-Specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (961) 956-33-23; e-mail: dani-shi@mail.ru
Tat'yana A. Mal'tseva, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Prevention of Non-Specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (924) 674-06-07; e-mail: dncfnd@dncfnd.ru
Viktor P. Kolosov, Doctor of Medicine, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-00; e-mail: dncfnd@dncfnd.ru
Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Functional Investigations of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to assess effects of antiinflammatory therapy with leukotriene receptor antagonists (LTA) and/or combination of an inhaled corticosteroid (ICS) and a long-acting β_2 -agonist (LABA) on the clinical course and airway inflammatory patterns in patients with severe asthma and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness. **Methods.** Asthma symptoms, lung function, and spontaneous sputum cytology were assessed at baseline and after 24 weeks of the therapy. Subgroup analysis was performed for patients with sputum eosinophils < 61% and sputum neutrophils < 61%. Eosinophilic patients were treated with fluticasone propionate/salmeterol, neutrophilic patients with treated with fluticasone propionate/salmeterol plus montelukast during 24 weeks. The control of the disease was assessed using Asthma Control Test (ACT). **Results.** After 24-wk treatment, eosinophilic patients improves asthma control from 10.9 ± 0.5 to 19.6 ± 1.3 according to ACT questionnaire ($p < 0.001$), FEV₁ improved from $45.9 \pm 3.7\%$ pred. to $79.2 \pm 2.2\%$ pred. ($p < 0.001$). Sputum eosinophil number decreased from $27.9 \pm 2.1\%$ to $7.1 \pm 1.9\%$ ($p < 0.001$); sputum neutrophil number decreased from $21.1 \pm 2.1\%$ to $8.7 \pm 2.3\%$ ($p < 0.001$). In neutrophilic patients, ACT score improved from 8.9 ± 0.6 to 15.9 ± 1.2 ($p < 0.001$), FEV₁ improved from $42.9 \pm 2.6\%$ pred. to $72.3 \pm 2.5\%$ pred. ($p < 0.001$). Sputum neutrophil number decreased from 76.8 ± 3.7 to $52.2 \pm 4.3\%$ ($p < 0.001$); Sputum eosinophil number decreased from $8.1 \pm 0.7\%$ to $6.2 \pm 0.4\%$ ($p < 0.05$). After 24 weeks of the treatment, partial control of asthma (ACT 20–24) was achieved in 63% and 29% of patients in eosinophilic and neutrophilic groups, respectively ($\chi^2 = 1.81$; $p > 0.05$) after treatment. **Conclusion.** Adding montelukast to the combined therapy with fluticasone propionate/salmeterol in patients with severe asthma, cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness and increased sputum neutrophils did not resulted in better control of the disease. The analysis of airway inflammatory pattern could be used as an additional marker to predict treatment efficiency.

Key words: severe asthma, cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness, combined therapy, asthma control.

For citation: Pirogov A.B., Prihod'ko A.G., Gassan D.A., Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Perel'man Yu.M. Efficacy of antiinflammatory therapy in patients with severe asthma and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 576–583 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-576-583

В последнее десятилетие в мире сохраняется тенденция к росту распространенности тяжелых форм бронхиальной астмы (БА). Нарастают сложности в минимизации клинических симптомов, неблагоприятных исходов и в первую очередь – обострений болезни [1]. Согласно общепринятой концепции [2], тяжелая форма БА – гетерогенное заболевание, которое рассматривается с позиций клинко-патогенетических фенотипов, существенно различающихся по степени инертности достижения полного или по меньшей мере хорошего контроля над болезнью при минимальном риске нестабильного течения под влиянием негативных модифицируемых (управляемых) и немодифицируемых (неуправляемых) факторов окружающей среды. К числу последних относится неблагоприятное воздействие на дыхательную систему низкой температуры атмосферного воздуха, негативно сказывающееся на возможности достижения и поддержания контроля над БА в период сезонных похолоданий. В условиях низких температур Сибири и Дальнего Востока у 60–70 % больных БА легкой и 80–90 % лиц с БА тяжелой формы диагностируется клинический синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), ассоциированный с утяжелением течения БА и сложной проблемой контроля над болезнью на фоне активации эозинофильного и нейтрофильного воспалительных паттернов бронхов [3]. Феномену ХГДП отводится важная роль при прогрессировании респираторных симптомов и усилении воспалительной инфильтрации слизистой оболочки не только крупных и средних, но и мелких бронхов у больных БА любой степени тяжести.

В настоящее время отмечаются трудности в определении оптимального фармакотерапевтического

режима, направленного на минимизацию инфильтрации слизистой оболочки бронхов ведущими клеточными эффекторами воспаления – эозинофильными и нейтрофильными лейкоцитами, манифестирующими смешанный тип воспалительного профиля тяжелой БА с ХГДП, плохо контролируемой приемом высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и комбинации иГКС / длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА). По утверждению [3], именно доминирование нейтрофилов над эозинофилами в гранулоцитарном сегменте бронхиального инфильтрата является одним из основных факторов, инициирующих и моделирующих нарастание резистентности к иГКС больных БА, а также увеличение реакции дыхательных путей на низкую температуру атмосферного воздуха [4].

Есть основание считать, что больные тяжелой трудноконтролируемой БА нуждаются в назначении фармакологических средств, дополнительно воздействующих на длительно существующий воспалительный процесс в респираторном тракте, особенно в мелких дыхательных путях [5], которые характеризуются наиболее высоким нейтрофильным пулом [6]. Нейтрофилия воспалительного инфильтрата значительно влияет на клинические результаты лечения таких больных и функцию внешнего дыхания (ФВД) [4]. С этих позиций представляют интерес ряд сообщений о возможности повышения эффективности достижения и поддержания контроля над БА при использовании иГКС в сочетании с противовоспалительным препаратом из группы антагонистов цистеиниловых рецепторов – монтелукастом натрия. Показано, что дополнение монтелукастом противовоспалительной комбинированной терапии иГКС / ДДБА у больных БА легкой и средней степе-

ни тяжести с ХГДП оказывает протективное действие в отношении реакции бронхов на холодовое воздействие и способствует достижению контроля над заболеванием [7]. Монтелукаст ограничивает агрессивные лейкотриеновые эффекты гранулярных лейкоцитов путем повышения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в нейтрофилах воспалительного инфильтрата, ингибируя фосфодиэстеразу и активируя β_2 -адренорецепторы, экспрессированные на лейкоцитах [8, 9]. Данный факт имеет особое значение для больных БА с ХГДП, у которых отмечается высокая степень дисфункции β_2 -адренорецепторного аппарата и генетически детерминированное снижение способности клеток дыхательных путей к синтезу цАМФ [10].

Целью настоящей работы явилась оценка влияния противовоспалительной терапии ИГКС / ДДБА и комбинации антилейкотриенового препарата с ИГКС / ДДБА на клинический профиль и воспалительные паттерны бронхов у больных тяжелой БА с ХГДП для оптимизации тактики ведения пациентов.

Материалы и методы

В период низких температур года (ноябрь–март) проведено клиническое исследование с участием пациентов ($n = 25$: 14 женщин, 11 мужчин; средний возраст — $52,4 \pm 2,3$ года — от 45 до 65 лет) с диагнозом тяжелой неконтролируемой БА, установленной согласно критериям Глобальной инициативы лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma — GINA*) и ХГДП; продолжительность наблюдения составила 24 нед. [2, 11]. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (протокол от 29.07.14 № 81Т).

Критериями включения в исследование явились объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 60 %_{долж.}; терапия комбинированным препаратом флутиказон / салметерол в течение ≥ 12 нед. до момента включения в исследование; обратимость бронхиальной обструкции после применения бронходилататора ($ОФВ_1 > 12$ %); отсутствие обострения заболевания и другой соматической патологии в стадии декомпенсации; уровень контроля над БА согласно тесту по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test — АСТ; Quality Metric Inc.*, 2002) ≤ 20 баллов; наличие у больных синдрома ХГДП.

Дизайном исследования предусматривался осмотр больного для получения исходной оценки тяжести БА, заполнение пациентом скрининг-анкеты, позволяющей выявить ХГДП при ответах на ключевые вопросы, характеризующие ощущения больного при контакте с низкими температурами окружающей

среды; исследование ФВД методом спирографии на аппарате *Easy on PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария)* с анализом кривой «поток–объем» форсированного выдоха; цитологическое исследование препаратов спонтанно продуцируемой мокроты с формированием цитогрaмм.

Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с международными стандартами проведения спирометрического исследования — Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society — ERS*) (2005), бронхолитическая терапия отменялась за 12 ч до предполагаемой процедуры.

Сбор образцов спонтанно продуцируемой мокроты осуществлялся не позднее 8 ч утра в стерильный контейнер. Цитологическое исследование микропрепаратов проводилось по стандартной методике в течение 2 ч после ее получения. Отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (< 20 % от общего числа плоских эпителиоцитов всех клеток).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовался непарный критерий Стьюдента (t) в случаях негауссовых распределений — непараметрические критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, парный критерий Уилкоксона. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводился по критерию χ^2 (Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивалось с граничными значениями 3,84 для 5%-ной вероятности. Проводилась оценка относительного риска ХГДП среди обследуемых. Для всех величин принимался во внимание уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После анализа цитологических мазков мокроты больные были рандомизированы в группы на основании выявленных особенностей в характере бронхиального воспаления (см. рисунок). Паттерн воспаления оценивался по количественному соотношению гранулярных лейкоцитов как преимущественно эозинофильный и эозинофильно-нейтрофильный. В 1-ю группу ($n = 11$) включены лица с наличием в клеточном составе мокроты эозинофилов > 2 % (в среднем $27,9 \pm 2,1$ %) и числом нейтрофилов < 61 % (в среднем $21,1 \pm 2,1$ %); во 2-ю ($n = 14$) — пациенты, у которых содержание нейтрофилов в мокроте превышало 61 % (в среднем $76,8 \pm 3,7$ %; $p < 0,001$), эозинофилов — > 2 % (в среднем $8,1 \pm 0,7$ %; $p < 0,001$). После отбора в группы назначался один из курсов базовой терапии продолжительностью 24 нед. В 1-й группе применялся режим увеличения объема противовоспалительной терапии комбинированным препаратом флутиказона пропиконат / салметерол (Серетид®, ГлаксоСмитКляйн,

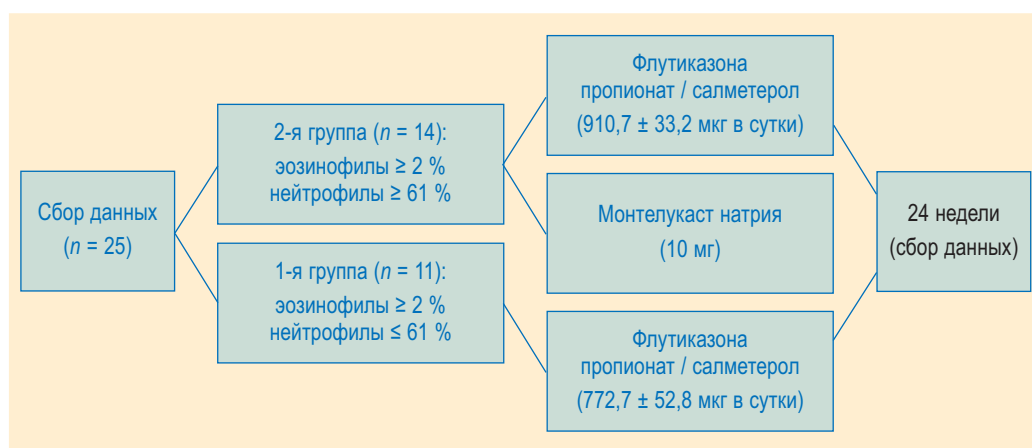


Рисунок. Дизайн наблюдения больных
Figure. The study design

Великобритания) (табл. 1). Пациенты 2-й группы с целью оптимизации лечения дополнительно к комбинации высоких доз иГКС / ДДБА получали антилейкотриеновый препарат — монтелукаст натрия (10 мг). При необходимости все больные могли применять сальбутамол в качестве средства неотложной помощи.

Эффективность назначенных схем лечения оценивалась по доле больных, которые после 24-недельной терапии достигли критериев хорошего контроля над БА (20–24 балла по АСТ) и не имели клинических симптомов ХГДП. Динамика клинических признаков болезни оценивалась по угасанию следующих симптомов: отсутствию и / или уменьшению свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, дневных приступов удушья, эпизодов ночных симптомов БА; потребности в использовании короткодействующего бронхолитического препарата.

На момент исходного тестирования пациенты сформированных групп достоверно не различались по возрасту, полу, длительности заболевания (12,7 ±

2,0 и 16,9 ± 1,8 года соответственно; $p > 0,05$) и дозе иГКС предшествующей противовоспалительной терапии. Тем не менее у них отмечены различия в клинической картине заболевания и базовой ФВД с существенными различиями на уровне мелких дыхательных путей. У пациентов 1-й группы с эозинофильным паттерном бронхиального воспаления по сравнению с больными 2-й группы наблюдался лучший контроль над БА. За последние 7 дней перед предстоящим обследованием у больных 1-й группы регистрировались меньшее число дневных и ночных симптомов БА, более высокие значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость (ОФВ₁, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 и 25–75 % форсированной жизненной емкости легких), больные испытывали меньшую потребность в использовании короткодействующих β₂-агонистов (КДБА) (см. табл. 1).

По окончании 24-недельного курса терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика на предложенную фармакологическую тактику

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика больных бронхиальной астмой исходно и через 24 нед. базисной противовоспалительной терапии ($M \pm m$)

Table 1
Clinical and functional characteristics of patients with bronchial asthma at baseline and in 24 weeks of anti-inflammatory therapy ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		p	2-я группа		p
	за 7 дней до проведения исследования	после 24 нед. терапии		за 7 дней до проведения исследования	после 24 нед. терапии	
Число симптомов БА:						
• дневных	4,80 ± 0,24	2,80 ± 0,22***	< 0,05	5,80 ± 0,32	4,00 ± 0,39**	< 0,05
• ночных	2,60 ± 0,27	2,00 ± 0,21	> 0,05	3,20 ± 0,34	2,50 ± 0,22	> 0,05
Использование КДБА	5,20 ± 0,41	3,30 ± 0,31***	< 0,05	6,90 ± 0,52	5,40 ± 0,32*	< 0,001
	за 12 мес. до включения в исследование	после 24 нед. терапии	p	за 12 мес. до включения в исследование	после 24 нед. терапии	p
Число обострений	3,30 ± 0,24	1,70 ± 0,41**	< 0,05	4,40 ± 0,34	3,50 ± 0,44	< 0,01
АСТ, баллы	10,90 ± 0,52	19,60 ± 1,25***	< 0,05	8,90 ± 0,56	15,90 ± 1,22***	< 0,05
ОФВ ₁ , %доп.	45,90 ± 3,68	79,20 ± 2,15***	> 0,05	42,90 ± 2,63	72,30 ± 2,45***	< 0,05
МОС ₅₀ , %доп.	24,40 ± 2,23	57,30 ± 3,05***	< 0,05	16,90 ± 2,14	47,80 ± 2,67***	< 0,05
МОС _{25–75} , %доп.	17,10 ± 1,32	50,30 ± 2,47***	< 0,05	12,30 ± 1,46	34,20 ± 2,14***	< 0,001

Примечание: достоверность различий показателей в группе до и после 24 нед. терапии: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; БА – бронхиальная астма; КДБА – короткодействующий β₂-агонист; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС_{25, 50, 75} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50, 75 % форсированной жизненной емкости легких.
Notes. Statistically significant difference before and after 24-wk therapy: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

применения противовоспалительных средств. Так, у больных 1-й группы в режиме использования увеличенного объема (в рамках IV степени) комбинированного препарата флутиказона пропионат / салметерол при длительном стабильном дозировании наблюдалось угасание клинических симптомов болезни, достоверное улучшение вентиляционной функции легких по отношению к исходным данным (см. табл. 1). В ответ на назначенное лечение практически в 2 раза снизилось число дневных эпизодов затрудненного дыхания, случаев обострения болезни, уменьшилась частота использования КДБА. По данным АСТ, критерии частично контролируемого течения БА достигнуты у 7 (63 %) пациентов.

У больных 2-й группы с высоким числом нейтрофилов в мокроте, получавших максимально высокие дозы флутиказона пропионата / салметерола в сочетании с монтелукастом натрия, также наблюдалась незначительная положительная динамика клинико-функциональных параметров относительно исходных данных. Однако несмотря на проводимую терапию, отмечен менее значимый прирост параметров бронхиальной проходимости и невысокий уровень достижения критериев контроля над БА, число дневных эпизодов затрудненного дыхания достоверно снижалось, однако оставалось достаточно высоким по отношению к больным 1-й группы; это же касается и частоты использования КДБА. Следует подчеркнуть, что у больных 2-й группы при использовании высоких доз комбинированного препарата флутиказона пропионат / салметерол в сочетании с монтелукастом натрия частота обострений заболевания не снизилась. За 24-недельный период наблюдения обострения заболевания у пациентов 2-й группы регистрировались значительно чаще — 12 (86 %) случаев по сравнению с 1-й группой — 4 (36 %) случая ($\chi^2 = 4,55$; $p < 0,05$). У всех пациентов 2-й группы с внеплановыми обращениями за медицинской помощью установлено неконтролируемое течение болезни, лишь у 4 (29 %) больных в процессе лечения достигнут частичный контроль по результатам АСТ. Кроме того, на протяжении 24-недельного курса терапии у пациентов 2-й группы при непосредственном контакте с холодным воздухом наиболее специфичные клинические симптомы ХГДП, такие как удушье и / или затрудненное дыхание, встречались существенно чаще, чем в 1-й группе — в 64 и 9 % случаев соответственно ($\chi^2 = 5,69$; $p < 0,05$). Даже на фоне проводимой терапии у лиц 2-й группы с высоким числом нейтрофилов в мокроте риск появления реакции дыхательных путей на холодовой стимул был в 17,8 раза выше, чем в 1-й группе без значимой нейтрофилии мокроты (отношение шансов — 8,0; 95%-ный доверительный интервал — 1,75–200,0).

По данным динамики маркеров клеточного бронхиального воспаления больных БА (табл. 2) показано, что по окончании 24-недельной противовоспалительной терапии у лиц 1-й группы установлено существенное (на 75 %) снижение в мокроте количества эозинофильных лейкоцитов и на 59 % — ней-

рофильных лейкоцитов, а также рост числа макрофагов.

Клеточный состав цитогрaмм мокроты пациентов 2-й группы к окончанию 24-недельного периода наблюдения характеризовался преимущественно нейтрофильным типом воспаления. Содержание нейтрофилов уменьшалось, но оставалось достаточно высоким, значимое их снижение произошло лишь в 33 % случаев. Обращает на себя внимание отсутствие какой-либо динамики со стороны количества эозинофилов, которое после лечения оставалось повышенным и не отличалось от показателя 1-й группы.

При обсуждении полученных результатов следует отметить, что отсутствие динамики эозинофилов в воспалительном паттерне у пациентов 2-й группы может быть связано с выявленной высокой частотой обострений за период наблюдения вследствие персистенции воспаления, поддерживаемого сохраняющейся реакцией дыхательных путей на холод. Кроме того, даже на фоне применения повышенных доз ИГКС / ДДБА у всех больных по мере необходимости использовались короткодействующие бронхолитические препараты. Это могло повлиять на результаты цитологического исследования, изменив истинную картину бронхиального (особенно эозинофильного) воспаления, поскольку имеются сведения о том, что некоторые короткодействующие бронхолитические препараты (в частности тербуталин), приводят к увеличению количества эозинофилов дыхательных путей [12].

Показано, что для больных тяжелой неконтролируемой БА с ХГДП и смешанным паттерном воспаления, характеризующимся нейтрофилизацией мокроты, свойственны более высокий уровень окислительной ферментативной активности гранулоцитов, повышенный синтез и депонирование миелопероксидазы, более значимая степень деструкции и интенсивность цитолиза [3]. Это связано с эскалацией оксидативного стресса и свободно-радикального повреждения бронхов, потенцированием синтеза

Таблица 2
Динамика цитологических показателей мокроты исходно и через 24 нед. базисной противовоспалительной терапии (M ± m)

Table 2
Change in sputum cytological parameters at baseline and in 24 weeks of anti-inflammatory therapy (M ± m)

Показатель, %	1-я группа	2-я группа	p
Нейтрофилы	21,1 ± 2,1	76,8 ± 3,7	< 0,001
	8,7 ± 2,3***	52,2 ± 4,3***	< 0,001
Эозинофилы	27,9 ± 2,1	8,1 ± 0,7	< 0,001
	7,1 ± 1,9***	6,2 ± 0,4*	> 0,05
Макрофаги	42,6 ± 3,1	17,4 ± 2,0	< 0,001
	60,5 ± 4,5**	41,8 ± 2,9***	> 0,05

Примечание: достоверность различий показателей в группе до и после 24 нед. терапии: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Notes. Statistically significant difference before and after 24-wk therapy: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

оксидантов, усиленным выбросом из клеток-эффекторов в экстрацеллюлярное пространство флогогенных агентов, что чревато прогрессированием и персистенцией воспаления, которые не позволяют достичь желаемого уровня контроля в процессе проводимого лечения. Кроме того, существует мнение, что нейтрофильный тип воспаления бронхов коррелирует с системным воспалением при БА [13]. Клинические результаты лечения больных с нейтрофильным фенотипом воспаления противоречивы. По данным ряда работ, они оказываются хуже вследствие меньшей чувствительности к терапии иГКС, по другим данным — свидетельствуют о некотором позитивном эффекте [14–16]. В литературе информация, касающаяся оценки влияния стандартной базисной комбинированной терапии иГКС / ДДБА на легочную функцию, клинические симптомы болезни при эозинофильном варианте воспаления у лиц с БА тяжелой формы и ХГДП отсутствует. В процессе работы сделан вывод, что у больных тяжелой БА с ХГДП и изначально высоким уровнем нейтрофилов в мокроте воспалительный паттерн бронхов менее изменчив под воздействием лечения и относительно стабилен в сравнении с эозинофильным типом. В последнем случае в ответ на усиленную терапию иГКС / ДДБА отмечалась не только хорошая динамика клинко-функциональных параметров, но и происходило угасание бронхиального воспаления, контроль был достигнут в 63 % случаев, тогда как эффект от проводимого лечения со значительным снижением уровня нейтрофилов в мокроте наблюдался лишь у 29 % пациентов 2-й группы. Нельзя исключить роль существующего системного воспаления, которое приводит к нестабильному течению болезни [13, 17]. По данным *L.G. Wood et al.* (2012), уровни плазменного высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли- α , а также содержание IL-8 и нейтрофильной эластазы в мокроте значительно повышены у лиц с нейтрофильной БА по сравнению с таковыми без нейтрофилии мокроты. У больных легкой БА нейтрофилия воспалительного инфильтрата бронхов при ХГДП усугубляет клиническое течение болезни, что сопровождается снижением контроля, ухудшением бронхиальной проходимости и усилением реактивности дыхательных путей в ответ на действие экзогенных стимулов [4]. Однако для подтверждения полученных результатов необходимы более крупные продольные исследования с подробным изучением влияния комбинации препаратов на функциональное состояние гранулоцитов дыхательных путей у лиц с тяжелой БА и наличием ХГДП. В частности, следует выяснить, имеют ли наблюдаемые изменения функциональных параметров, например, реакции дыхательных путей на холодовой стимул, непосредственное отношение к улучшению клинических симптомов БА, независимо от того, приводит ли лечение к изменению функции нейтрофилов и эозинофилов, и что в данной ситуации является первичным.

Заключение

Таким образом, назначение комбинированной терапии высокими дозами флутиказона пропионата / салметерола на протяжении 24 нед. больным БА тяжелой формы с ХГДП и эозинофильным паттерном воспаления сопровождается уменьшением клинических симптомов болезни, улучшением ФВД, уменьшением степени выраженности бронхиального воспаления. У больных БА тяжелой формы с ХГДП и высоким уровнем нейтрофилов в мокроте добавление монтелукаста натрия к комбинированной терапии высокими дозами флутиказона пропионата / салметерола не оказывало значимого эффекта на клиническое течение заболевания. Такие больные нуждаются в более тщательном подборе оптимальных режимов базовой комбинированной терапии с пролонгацией лечения высокими дозами противовоспалительных препаратов. У больных БА тяжелой формы с ХГДП анализ вариантов клеточного воспалительного паттерна бронхов может служить дополнительным маркером прогноза эффективности назначенной терапии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication. This study was not sponsored.

Благодарности

Выражаем благодарность Сергею Васильевичу Зиновьеву за сотрудничество и помощь в обработке цитологического материала при проведении исследования.

Acknowledgments

The authors are grateful to Sergey V. Zinov'ev for cooperation and assistance in processing the cytological material.

Соответствие принципам этики

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.03 № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Протоколом № 120/1 от 25.10.17, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Research ethics

This clinical study was conducted in accordance with principles of the Declaration of Helsinki, World Medical Association — Ethic Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2000, and the Good Clinical Practice in Russian Federation, approved by the Order No.266 of Healthcare Ministry of Russia, June 19, 2003. The informed consent was written by all patients before entering the study. The study design was approved by the local Ethic Committee of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology.

Литература

1. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014; 69 (7): 817–827. DOI: 10.1111/all.12412.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. Available at: <https://cdn.mednet.co.il/2017/08/8-11551-GINA-2017.pdf>

3. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М. и др. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клиничко-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 701–707. DOI: 10.18093/086901892016266701707.
4. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. и др. Динамика воспалительно-клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; 1 (60): 15–22. DOI: 10.12737/19935.
5. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Steinmetz K.O. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1999; 93 (12): 876–884. DOI: 10.1016/s0954-6111(99)90053-7.
6. Balzar S., Chu H.W., Strand M., Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (5): 431–439. DOI: 10.1164/rccm.200407-949oc.
7. Колосов В.П., Пирогов А.Б., Перельман Ю.М. и др. Возможности применения антилейкотриенового препарата монтелукаста в комплексной терапии больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (9): 30–35.
8. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast in Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir. Med.* 2010; 104 (5): 644–651. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.022.
9. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMF-dependent mechanism. *J. Pharmacol.* 2009; 156 (1): 105–115. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x.
10. Naumov D.E., Perelman J.M., Maksimov V.N. et al. Role of β_2 adrenoreceptor gene polymorphism in the formation of cold hyperreactivity of the airways in asthmatics. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154 (1): 73–76.
11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> [Дата обращения 14.06.18].
12. Aldridge R.E., Hancox R.J., Taylor D.R. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrcm.161.5.9906052.
13. Wood L.G., Baines K.J., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012; 142 (1): 86–93. DOI: 10.1378/chest.11-1838.
14. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1043–1049. DOI: 10.1136/thx.2006.073429.
15. Brooks C.R., Van Dalen C.J., Harding E. et al. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 169. DOI: 10.1186/s12890-017-0511-6.
16. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010; 65 (5): 384–390. DOI: 10.1136/thx.2009.126722.
17. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G. et al. Systemic upregulation of neutrophil α -defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax*. 2011; 66 (11): 942–947. DOI: 10.1136/thx.2010.157719.

Поступила 15.06.18

References

1. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014; 69 (7): 817–827. DOI: 10.1111/all.12412.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2017). Available at: <https://cdn.mednet.co.il/2017/08/8-пббб-GINA-2017.pdf>
3. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M. et al. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 701–707. DOI: 10.18093/086901892016266701707 (in Russian).
4. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M. et al. Change in airway cell inflammatory profile and neutrophil inflammation in patients with bronchial asthma and cold hyperreactivity of the airways under the basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016; 1 (60): 15–22. DOI: 10.12737/19935 (in Russian).
5. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Steinmetz K.O. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1999; 93 (12): 876–884. DOI: 10.1016/s0954-6111(99)90053-7.
6. Balzar S., Chu H.W., Strand M., Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (5): 431–439. DOI: 10.1164/rccm.200407-949oc.
7. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perel'man Yu.M. et al. A role of leukotriene antagonist montelukast for treatment of patients with bronchial asthma and cold hyperreactivity of the airways. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (9): 30–35 (in Russian).
8. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast in Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir. Med.* 2010; 104 (5): 644–651. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.022.
9. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMF-dependent mechanism. *J. Pharmacol.* 2009; 156 (1): 105–115. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x.
10. Naumov D.E., Perelman J.M., Maksimov V.N. et al. Role of β_2 adrenoreceptor gene polymorphism in the formation of cold hyperreactivity of the airways in asthmatics. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154 (1): 73–76.
11. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Russian Respiratory Society. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of patients with bronchial asthma, 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> [Accessed June 14, 2018] (in Russian).

12. Aldridge R.E., Hancox R.J., Taylor D.R. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
13. Wood L.G., Baines K.J., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest.* 2012; 142 (1): 86–93. DOI: 10.1378/chest.11-1838.
14. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1043–1049. DOI: 10.1136/thx.2006.073429.
15. Brooks C.R., Van Dalen C.J., Harding E. et al. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 169. DOI: 10.1186/s12890-017-0511-6.
16. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax.* 2010; 65 (5): 384–390. DOI: 10.1136/thx.2009.126722.
17. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G. et al. Systemic upregulation of neutrophil α -defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax.* 2011; 66 (11): 942–947. DOI: 10.1136/thx.2010.157719.

Received June 15, 2018