

Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей

А.Б.Пирогов¹, В.П.Колосов¹, Ю.М.Перельман¹, А.Г.Приходько¹, С.В.Зиновьев², Д.А.Гассан¹, Т.А.Мальцева¹

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

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 675013, Благовещенск, ул. Горького, 95

Резюме

Персистенция воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) способствует развитию тяжелого неконтролируемого течения болезни. **Цель.** Изучение особенностей воспалительных паттернов и клинико-функциональных параметров тяжелой неконтролируемой БА. **Материалы и методы.** В холодный период года (ноябрь – март) проведено обследование больных ($n = 25$) в возрасте от 45 до 55 лет с установленным диагнозом тяжелой неконтролируемой БА при помощи определения реактивности дыхательных путей на холодовой стимул по данным анамнестического тестирования, исследования функции внешнего дыхания по стандартной методике, цитологического и цитохимического исследования индуцированной мокроты (ИМ). **Результаты.** По данным анализа цитогрaмм ИМ больные были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 11$) – с эозинофильным ($> 2\%$ эозинофилов), 2-я ($n = 14$) – со смешанным ($\geq 2\%$ эозинофилов + $\geq 61\%$ нейтрофилов) паттернами воспаления. Оксидативная функция лейкоцитов, оцениваемая по уровню миелопероксидазы в клетках, степени деструкции и интенсивности цитолиза, доминировала во 2-й группе. У пациентов этой группы выявлены более выраженные симптомы и большее число случаев обострения БА, тенденция к снижению уровня контроля над болезнью по вопроснику *Asthma Control Test*, более значимое снижение максимальной объемной скорости в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких соответственно. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) по клинически значимым признакам установлена у больных 2-й ($n = 12$) и 1-й ($n = 3$) групп. Показано, что проявления тяжести течения болезни, нарушения вентиляционной функции легких и частота развития ХГДП у больных тяжелой неконтролируемой БА сопряжены с паттерном воспаления бронхов. **Заключение.** Смешанный воспалительный паттерн связан с утяжелением течения БА и более сложной проблемой контроля над болезнью.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, паттерны воспаления бронхов.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 701–707. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-701-707

Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness

Aleksey B. Pirogov¹, Viktor P. Kolosov¹, Yuliy M. Perel'man¹, Anna G. Prikhod'ko¹, Sergey V. Zinov'ev², Dina A. Gassan¹, Tat'yana A. Mal'tseva¹

1 – Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia;

2 – Amur State Medical Academ; ul. Gor'kogo 95, Blagoveshchensk, 675013, Russia

Abstract

The aim of this study was to investigate airway inflammation patterns and clinical and functional features of severe uncontrolled asthma. **Methods.** The study involved 25 patients aged 45 to 55 years with severe uncontrolled asthma. Medical history was analyzed. Lung function tests, cytological and cytochemical investigation of induced sputum were performed in all patients. Asthma control was assessed using the Asthma Control Test questionnaire. **Results.** The patients were divided into groups: with eosinophilic ($> 2\%$ of eosinophils; $n = 11$) or mixed ($\geq 2\%$ of eosinophils and $\geq 61\%$ of neutrophils; $n = 14$) airway inflammation patterns according to induced sputum cytology. Oxidative function of leucocytes according to myeloperoxidase level in the cells and the degree of cytolysis were increased in the mixed inflammation group. More severe symptoms, more frequent asthma exacerbations, a tendency to worse asthma control and lower FEF₅₀ and MEF₂₅₋₇₅ were found in the mixed inflammation group. Cold-induced airway hyperresponsiveness was diagnosed in 12 patients of the mixed inflammation group and in 3 patients of the eosinophilic inflammation group. Severity of the disease, lung function abnormalities and cold-induced airway hyperresponsiveness in patients with severe uncontrolled asthma were related to the airway inflammation pattern. **Conclusion.** The mixed inflammation pattern was associated to more severe asthma course and worse control of the disease.

Key words: severe uncontrolled asthma, cold-induced airway hyperresponsiveness, airway inflammation patterns.

For citation: Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. 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 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-701-707

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении больных бронхиальной астмой (БА), в последнее десятилетие сохраняется тенденция к росту распространенности тяжелых форм заболевания, имеются сложности в минимизации различных проявлений болезни под влиянием терапии. Наряду с высокими расходами на лечение больных тяжелая БА относится к группе повышенного риска жизненно угрожающих состояний и развития летального исхода [1], что дает основание рассматривать БА в качестве одной из наиболее сложных проблем современной пульмонологии. Согласно общепринятой концепции тяжелая трудноконтролируемая БА [2] рассматривается как гетерогенное заболевание по своей природе и вариативности клинико-патогенетических вариантов течения [3].

В согласительном документе Американского торакального и Европейского респираторного обществ, посвященном проблеме достижения и поддержания контроля над БА, отмечается, что основные составляющие компоненты течения тяжелых вариантов БА — низкий уровень контроля тяжелых форм болезни и высокий риск его потери, несмотря на применение препаратов 4–5-й ступени по *Global Initiative for Asthma* (GINA) [1], низкая обратимость бронхиальной обструкции под влиянием бронхорасширяющих средств, высокая степень бронхиальной гиперреактивности — сопряжены с полиморфизмом клеточного спектра воспаления дыхательных путей [4]. Практической значимостью для фенотипирования воспаления и выбора персонализированной терапии тяжелых форм БА наделены параметры клеточных паттернов воспаления, выявляемых путем анализа цитограмм индуцированной мокроты (ИМ) пациентов [3, 5].

В настоящее время получены представления об основных клеточных паттернах воспаления бронхов, характерных для БА [5, 6]:

Таблица 1
Сравнительная клиническая характеристика больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)
Table 1
Comparison of clinical parameters of patients with asthma ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	54,90 ± 3,55	48,50 ± 2,93
Продолжительность заболевания, годы	12,70 ± 2,03	16,90 ± 1,84
Количество дневных симптомов за последние 7 дней	4,80 ± 0,24*	5,80 ± 0,32
Количество ночных симптомов за последние 7 дней	2,60 ± 0,27	3,20 ± 0,34
Количество эпизодов использования короткодействующих β_2 -агонистов в сутки за последние 7 дней	5,20 ± 0,41*	6,90 ± 0,52
Количество обострений за 12 мес.	3,30 ± 0,24*	4,40 ± 0,34
АСТ, баллы	10,90 ± 0,52	8,90 ± 0,56
Доза иГКС (мкг в сутки беклометазона дипропионата)	1340,0 ± 84,0	1539,0 ± 96,0

Примечание: АСТ (Asthma Control Test) — тест по контролю над бронхиальной астмой; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; * — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

- эозинофильный ($> 2\%$ эозинофилов);
- нейтрофильный ($\geq 61\%$ нейтрофилов);
- смешанный ($\geq 2\%$ эозинофилов + $\geq 61\%$ нейтрофилов).

В исследованиях [5–9] приводятся данные о неоднозначной роли клеточных компонентов в формировании клинических вариантов течения БА, в т. ч. тяжелой. Так, у больных тяжелой эозинофильной БА, характеризующейся высокой активностью цитокинов Th2 типа, прослеживается положительное влияние ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и антилейкотриеновых препаратов (блокаторы интерлейкинов (IL)-5) в виде минимизации клинических проявлений болезни. У большинства больных с нейтрофильным типом воспаления, ассоциированным с лимфоцитами Th1 типа (активацией IL-17, IL-8) и смешанным воспалительным паттерном, диагностируется резистентная к ГКС тяжелая БА. Неконтролируемое воспаление в данном случае приводит к ремоделированию мелких, средних, крупных бронхов и прогрессированию болезни [8, 10].

Приведенные данные позволяют утверждать, что основу патогенеза различных вариантов течения тяжелой БА составляет хронический, трудно поддающийся контролю воспалительный процесс с преобладанием или сочетанием тех или иных клеточных эффекторов воспаления. По имеющимся сообщениям [1], именно персистирующее воспаление дыхательных путей у больных БА является одним из основных факторов, инициирующих и модулирующих нарастание тяжести, инертности контроля клинических проявлений и высокого риска обострений болезни на фоне постоянного воздействия экологически обусловленных триггеров, таких как низкая температура атмосферного воздуха [11].

По данным клинико-анамнестического тестирования [11], клинический феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) диагностируется у 60–80 % больных БА любой степени тяжести. Особенности цитологического фенотипирования воспаления бронхов у больных тяжелой неконтролируемой БА остаются невыясненными. В частности не определены паттерны бронхиального воспаления.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональных параметров болезни у больных тяжелой неконтролируемой БА на фоне ХГДП.

Материалы и методы

В холодный период года (ноябрь–март) проведено обследование лиц ($n = 25$) в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст — $52,4 \pm 2,3$ года) с ранее установленным диагнозом тяжелой БА согласно критериям GINA [1]. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Критерии включения в исследование: показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $< 60\%$ долж.; терапия иГКС в дозе > 1000 мкг

в сутки по беклометазона дипропионату или эквиваленту, дополненная β_2 -адреномиметиком длительного действия или препаратом из группы антилейкотриенов ≥ 4 нед. на момент включения в исследование; прием системных ГКС < 50 % времени в году; доказанная обратимость бронхиальной обструкции: повышение ОФВ₁ > 12 %_{исх.} после применения бронходилататора; отсутствие обострения заболевания и патологии в стадии декомпенсации; уровень контроля над БА согласно вопроснику *Asthma Control Test* (АСТ, *Quality Metric Inc.*, 2002) ≤ 19 баллов; письменное информационное согласие пациента на участие в исследовании.

Дизайном исследования предусматривалось:

- заполнение пациентом специально разработанной скрининг-анкеты для выявления ХГДП, включающей вопросы о состоянии и субъективных ощущениях при воздействии холодного воздуха в натуральных условиях [11];
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии с анализом кривой поток–объем форсированного выдоха на аппарате *Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария)*;
- исследование цитологических микропрепаратов ИМ и формирование цитограмм [12];
- цитохимическое исследование активности миелопероксидазы (МПО) в нейтрофилах и эозинофилах ИМ по методу Грэхема–Кнолля, перевод изображения цитохимических препаратов в цифровую форму с расчетом оптической плотности фермента в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) МПО в пикселях [12];
- определение степени и интенсивности процессов деструкции и цитолиза нейтрофилов и эозинофилов ИМ по методу *Л.А. Матвеевой* [12] с выделением 5 классов деструкции клеток. Индексы деструкции (ИДК) и цитолиза (ИЦК) клеток рассчитывались с помощью следующих формул:

$$\text{ИДК} = n_1 + n_2 + n_3 + n_4 / 100;$$

$$\text{ИЦК} = n_4 / n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4,$$

где 0, 1, 2, 3, 4 – классы деструкции; $n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4$ – число клеток соответствующего класса.

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 Колмогоро-

ва–Смирнова и Манна–Уитни, парный критерий Уилкоксона. С целью определения степени связи между 2 случайными величинами проводился корреляционный анализ, рассчитывался коэффициент корреляции (*r*). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости $p = 0,05$; $p = 0,01$; $p = 0,001$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных отмечены симптомы тяжелой неконтролируемой БА в соответствии с критериями GINA [1], а также клинически значимые признаки положительной реакции на холодный воздух в повседневной жизни с эпизодами затрудненного дыхания и удушья, что заставляло больных дополнительно использовать средство неотложной помощи – короткодействующий бронхолитический препарат при прямом контакте с холодным воздухом.

С целью поиска ассоциации между показателями клинических проявлений БА и характеристикой воспалительного паттерна бронхиального инфильтрата, полученной на основании цитологического и цитохимического анализа ИМ, больные были разделены на 2 группы в соответствии с паттерном бронхиального воспаления. Паттерн воспаления определялся количественным соотношением эффекторов воспаления – гранулярных лейкоцитов и оксидантной функцией эозинофилов и нейтрофилов, связанной с синтезом и депонированием МПО в гранулах, а также с клеточной деструкцией и цитолизом, обеспечивающими экзоцитоз окислительного фермента в межклеточную среду. В 1-ю группу ($n = 11$) вошли лица с ведущим эозинофильным вариантом воспаления, 2-ю группу ($n = 14$) составили носители воспаления смешанного типа с доминирующим нейтрофильным компонентом гранулоцитов (табл. 2).

Больные БА сравниваемых групп статистически значимо не различались по возрасту, длительности болезни и базисной терапии. Вместе с тем для представителей 2-й группы по сравнению с 1-й характерна большая выраженность респираторных симптомов БА: частоты дневных эпизодов затрудненного дыхания, потребности в препаратах неотложной помощи, большее число случаев обострения болезни и тенденция к снижению уровня контроля над заболеванием по вопроснику АСТ. У большинства пациентов 2-й группы отмечены более выраженные нарушения вентилиционной функции легких, про-

Таблица 2
Показатели клеточного состава индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой, % ($M \pm m$)

Table 2
Lung function of patients with asthma, % ($M \pm m$)

Группа	Нейтрофилы	Эозинофилы	Макрофаги	Лимфоциты	Эпителий
1-я	21,00 \pm 5,17*	27,90 \pm 8,29*	29,40 \pm 5,17*	2,7 \pm 0,7*	13,20 \pm 7,54*
2-я	76,90 \pm 2,65	8,00 \pm 1,69	9,57 \pm 1,51	4,10 \pm 1,03	1,90 \pm 0,85

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

являвшиеся достоверным снижением спирометрических показателей бронхиальной проходимости (максимальная объемная скорость в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких — МОС₅₀, МОС_{25–75} соответственно) по сравнению с 1-й группой (табл. 3).

По данным анкетного опроса при анализе клинических признаков ХГДП в группах выявлена различная частота встречаемости симптомов ухудшения состояния при контакте с холодным воздухом. Наиболее специфичные симптомы (удушие и / или затрудненное дыхание) достоверно преобладали во 2-й группе по сравнению с 1-й — 88 и 27 % случаев соответственно ($\chi^2 = 6,5$; $p < 0,01$). Полученные данные позволили установить по клинически значимым признакам наличие ХГДП у 3 (27 %) больных 1-й группы и 12 (86 %) — 2-й. При дополнительном анализе показателей частоты встречаемости ХГДП у пациентов исследованных групп показано, что вероятность увеличения реактивности дыхательных путей под воздействием низких температур воздуха в 18 раз выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й (отношение шансов — 17,9; 95%-ный доверительный интервал — 7,32–129,84).

В цитограммах ИМ больных БА 1-й и 2-й групп обнаружены особенности клеточного состава, которые определили структурную характеристику эозинофильного и смешанного паттернов бронхиального воспаления. Эозинофильный паттерн воспаления пациентов 1-й группы характеризовался существенной долей эозинофилов среди гранулоцитов, равновеликими сегментами эозинофилов и нейтрофилов, преобладанием количества эозинофилов над числом данных клеток ИМ больных 2 группы (см. табл. 2).

В смешанном паттерне воспаления пациентов 2-й группы достоверно доминировали нейтрофилы — их уровень превосходил число нейтрофилов в 1-й группе (см. табл. 2). Число представителей других клеточных популяций менялось: в ИМ больных 2-й группы в сочетании с нейтрофилией обнаружено меньше макрофагов по сравнению с 1-й группой, при этом лимфоцитов содержалось больше, чем в группе сравнения (см. табл. 2). У пациентов 1-й группы отмечалась более высокая степень десквамации эпителия (см. табл. 2), объясняемая цитотоксическими эффектами эозинофилов, максимальное

число которых в 1-й группе вызывало под влиянием секретируемого эозинофилами катионного протеина выраженную дисфункцию, повреждение и слущивание покровных клеток респираторного тракта [13].

При изучении нейтрофильного звена ИМ больных БА с ХГДП выдвинуто предположение о связи между риском возникновения неконтролируемого течения БА и устойчивой инициацией воспаления, создаваемой высоким уровнем нейтрофилов [12]. По данным литературы, у больных БА нейтрофильный тип воспаления бронхов коррелирует с системным воспалением, клинические результаты лечения у таких пациентов хуже, чем при ненейтрофильном фенотипе БА [10]. Кроме того, у лиц, госпитализированных по поводу угрожающих жизни приступов БА, в дыхательных путях повышается концентрация нейтрофилов [9].

У обследованных больных БА обеих групп в воспалительно-клеточных паттернах одновременно возрастало количество эозинофилов и нейтрофилов с превалированием доли первых в 1-й группе и доли вторых — во 2-й. Согласно данным *A.T.Hastie et al.* о стратификации степени тяжести БА в зависимости от гранулоцитарного ряда мокроты [6], сочетание увеличения числа эозинофилов ≥ 2 %, а нейтрофилов ≥ 40 % позволяет прогнозировать наиболее тяжелое неконтролируемое течение болезни и низкие показатели вентиляционной функции легких у больных 2-й группы.

Наиболее высокая частота встречаемости ХГДП у больных тяжелой БА сопряжена со смешанным типом воспаления, т. к. нейтрофилия инфильтрата сопутствует снижению проходимости бронхов и росту неконтролируемого течения БА, приобретая особую значимость при одновременном повышении в цитограмме уровня эозинофилов [14]. Увеличение нейтрофильного пула во 2-й группе связано, по-видимому, с высокой активностью провоспалительного цитокина IL-8, ассоциирующегося с патогенетическими элементами БА [10] и присутствующего в конденсате выдыхаемого воздуха больных БА с ХГДП в концентрации, в 1,5–2 раза превышающей соответствующие уровни у больных БА с другими видами гиперреактивности бронхов [15]. Возможно, что в инфильтрате больных 2-й группы нейтрофилы обладают высоким потенциалом поддержания собственного праймирующего ресурса, что с наибольшей вероятностью влечет за собой развитие смешанного типа бронхиального воспаления. В нейтрофилах инфильтрата бронхов больных тяжелой БА резервируются МПО, протеины и другие медиаторы воспаления, иницирующие клеточное возбуждение, повышенную чувствительность к раздражающему стимулу, эскалацию оксидативного стресса и воспаления.

При исследовании ферментативной функции гранулярных лейкоцитов наиболее высокие показатели активности в отношении синтеза и внутриклеточного депонирования МПО установлены в ИМ больных 2-й группы: СЦК МПО нейтрофилов оказался достоверно выше во 2-й группе, чем в 1-й —

Таблица 3
Показатели функции внешнего дыхания больных
бронхиальной астмой, %_{дож.} (M ± m)

Table 3
Cell count of the induced sputum of patients
with asthma, % (M ± m)

Показатель, % _{дож.}	1-я группа	2-я группа
ОФВ ₁	45,90 ± 3,68	42,90 ± 2,63
МОС ₅₀	24,40 ± 2,23*	16,90 ± 2,14
МОС _{25–75}	17,10 ± 1,32*	12,30 ± 1,46

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ — максимальная объемная скорость в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких соответственно; * — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Таблица 4
Цитоморфологические показатели деструкции и интенсивности цитолиза эозинофилов и нейтрофилов индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Table 4
Cytomorphological parameters of sputum eosinophil and neutrophil cytolysis in patients with asthma ($M \pm m$)

Группа	ЦП эозинофилов		ЦП нейтрофилов	
	ИДК	ИЦК	ИДК	ИЦК
1-я	0,46 ± 0,03*	0,31 ± 0,02*	0,56 ± 0,02*	0,36 ± 0,02*
2-я	0,53 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,47 ± 0,03

Примечание: ЦП – цитоморфологический показатель; ИДК – индекс деструкции клеток; ИЦК – индекс цитолиза клеток; * – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

(152,7 ± 12,6; 110,90 ± 8,62 соответственно; $p < 0,05$), аналогичное соотношение прослеживалось для СЦК МПО эозинофилов (117,70 ± 6,12; 96,7 ± 5,3; $p < 0,05$ соответственно). Следовательно, синтез предшественников свободных радикалов – гипогалогенитов, катализируемый МПО и обеспечиваемый регулируемые стрессом дегрануляцией, деструкцией, цитолизом клеток, более выражен при смешанном типе воспаления.

Свидетельством высокого уровня оксидативно-го стресса и воспаления при смешанном паттерне явились найденные показатели степени деструкции и интенсивности цитолиза нейтрофилов и эозинофилов, максимальные во 2-й группе пациентов и превышающие их уровни в 1-й группе (табл. 4). Деструкция и цитолиз лейкоцитов бронхов, обусловленные активацией ферментов лизосом, интенсификацией окисления в клетках и вне клеток связаны, в частности, с синтезом и экзоцитозом МПО. Последний, судя по показателям ИДК и ИЦК, более значителен при смешанном, чем при эозинофильном варианте воспаления. Лизис клеточной оболочки лейкоцитов при цитолизе приводит к выбросу флоготенных агентов в окружающую клетку среду, ассоциируясь с прогрессированием воспаления.

Платформой для воспаления служит респираторный «взрыв» и свободнорадикальное повреждение тканей, которые поддерживаются высокой морфофункциональной активностью пула нейтрофилов, характеризующей особенности смешанного воспалительного паттерна больных тяжелой БА. Смешанный воспалительный паттерн у таких пациентов может быть связан с утяжелением течения болезни и с более сложной проблемой контроля над заболеванием. Данное предположение подтверждается корреляционной связью между контролем над заболеванием (АСТ) и уровнем гранулоцитов в ИМ – нейтрофилов ($r = -0,59$; $p < 0,05$) и эозинофилов ($r = -0,66$; $p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, особенности клинической картины, показателей ФВД и частоты развития реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных тяжелой БА ассоциируются с персистенцией воспаления,

клеточный паттерн которого определяет популяция гранулярных лейкоцитов, характеризующаяся динамическим соотношением структуры и функции эозинофилов и нейтрофилов. Воспаление бронхов больных тяжелой неконтролируемой БА на фоне ХГДП манифестирует 2 паттернами – эозинофильным и смешанным. Смешанный паттерн воспаления характеризуется многочисленным пулом нейтрофилов и более высокими, чем при эозинофильном паттерне, параметрами окислительной ферментативной активности гранулоцитов – уровнем синтеза и депонирования МПО в нейтрофилах и эозинофилах, степенью деструкции и интенсивности цитолиза клеток.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). Available at: <http://www.ginasthma.com>
2. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. Available at: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200801-060ST#.V-C4aIiLRMw>
3. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Нордмедиздат; 2011.
4. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. Available at: <http://erj.ersjournals.com/content/43/2/343.long>
5. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология.* 2015; 25 (1): 5–18. Available at: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/518/488/>
6. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878277/>
7. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1) 29–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085866/>
8. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297096/>
9. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy.* 2014; 69 (7): 817–827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279947/>
10. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest.* 2012; 142 (1): 86–93. Available at:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212603924>

11. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2011. Available at: http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/5/mono_4.pdf/
12. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. 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; 60: 16–22. Доступно на <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/264/2.pdf/>
13. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 10. Available at: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-10>
14. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. и др. Фенотипические особенности воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с различными типами реакции дыхательных путей на гипоосмолярный и холодовой стимулы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015; 58: 8–14. Доступно на <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/232/1.pdf/>
15. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Пирогов А.Б. и др. Фенотипические различия и особенности воспаления у больных бронхиальной астмой с изолированной и сочетанной реакцией дыхательных путей на холодный воздух и дистиллированную воду. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; 54: 8–16. Доступно на http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/189/54_001.pdf/
7. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1) 29–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085866/>
8. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297096/>
9. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014; 69 (7): 817–827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279947/>
10. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012; 142 (1): 86–93. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212603924>
11. Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Kolosov V.P. Bronchial Hyperresponsiveness. Владивосток: Dal'nauka; 2011. Available at: http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/5/mono_4.pdf/ (in Russian).
12. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Zinov'ev S.V. Change in the airway neutrophil inflammation and cell profile in patients with bronchial asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness under the basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten' fizio-logii i patologii dykhaniya*. 2016; 60: 16–22. Available at: <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/264/2.pdf/> (in Russian).
13. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 10. Available at: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-10>
14. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M. et al. Phenotypic characteristics of bronchial inflammation in patients with bronchial asthma and different airway responses to hypoosmolar solution and cold air. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2015; 58: 8–14. Available at: <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/232/1.pdf/> (in Russian).
15. Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Pirogov A.B. et al. Phenotypic difference and inflammation in patients with bronchial asthma and isolated or combined airway response to cold air and distilled water. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; 54: 8–16. Available at: http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/189/54_001.pdf/ (in Russian).

Поступила 28.09.16

References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). Available at: <http://www.ginasthma.com>
2. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. Available at: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200801-060ST#.V-C4aliLRMw>
3. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. Multi-Faced Asthma. Diagnosis, Treatment and Prevention. Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2011 (in Russian).
4. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. Available at: <http://erj.ersjournals.com/content/43/2/343.long>
5. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L. et al. To look for answers: what is bronchial asthma? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 5–18. Available at: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/518/488/> (in Russian).
6. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878277/>

Received September 28, 2016

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.: (4162) 77-28-01; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-00; e-mail: kolosov.53@inbox.ru

Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.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.: (4162) 77-28-01; e-mail: prih-anyu@yandex.ru

Зиновьев Сергей Викторович – к. м. н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

го образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4162) 77-06-12; e-mail: sinowev@mail.ru

Гассан Дина Анатольевна – аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: dani-shi@mail.ru

Мальцева Татьяна Анатольевна – к. м. н., врач пульмонологического отделения клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: malta-82@mail.ru

Author information

Aleksey B. Pirogov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Senior Researcher at Laboratory of Non-Specific Lung Disease Prevention, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Viktor P. Kolosov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Federal Far Eastern Scientific Center of

Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-00; e-mail: kolosov.53@inbox.ru

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director of Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Anna G. Prikhod'ko, Doctor of Medicine, Leading Researcher at Laboratory of Functional Diagnostics of Respiratory Diseases, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: prih-anya@yandex.ru

Sergey V. Zinov'ev, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Central Research Laboratory, Amur State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4162) 77-06-12; e-mail: sinowev@mail.ru

Dina A. Gassan, Postgraduate student, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: dani-shi@mail.ru

Tat'yana A. Mal'tseva, Candidate of Medicine, Pulmonologist at Pulmonology Department, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: malta-82@mail.ru

Уважаемые подписчики!

Обращаем Ваше внимание, что подписка на журнал «Пульмонология», начиная с № 1 / 2017, будет осуществляться по Объединенному каталогу «ПРЕССА РОССИИ»

Подписной индекс **для физических лиц — 73322**

Цена за 1 номер — **303,3 руб.**, за полугодие (3 номера) — **900,9 руб.**, за год (6 номеров) — **1 801,8 руб.**

Подписной индекс **для организаций — 80642**

Цена за 1 номер — **1 782 руб.**, за полугодие (3 номера) — **5 346 руб.**, за год (6 номеров) — **10 692 руб.**