

УДК 612.225(616.233-002+616.248)615.835.56]616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-42-51

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ С УРОВНЕМ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ЭКСТРАМЕЛКОДИСПЕРСНЫМ БЕКЛОМЕТАЗОНОМ/ФОРМОТЕРОЛОМ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Обструкция малых дыхательных путей при бронхиальной астме (БА) сопровождается большей гиперчувствительностью к неспецифическим раздражителям и активностью воспаления, что сопряжено с ухудшением клинического течения болезни. Комбинация беклометазона дипропионата/формотерола фумарата (БДП/ФФ), применяемая в виде экстрамелкодисперсного дозированного аэрозоля, способна оказывать противовоспалительное действие на малые дыхательные пути. Динамические сдвиги, происходящие в структуре и функции гранулоцитов воспалительного инфильтрата бронхов после воздействия холодного воздуха у больных БА при лечении БДП/ФФ мало исследованы. **Цель.** Изучение характера изменений эозинофильного и нейтрофильного пулов бронхиальных гранулоцитов у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) при длительной терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ. **Материалы и методы.** В клиническом исследовании приняли участие 25 больных БА с ХГДП. Дизайн работы включал анкетный опрос больных по вопроснику Asthma Control Test (ACT), спирометрию (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария), пробу изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ), сбор и цитологическое исследование индуцированной и спонтанно продуцируемой мокроты. Обследование проводилось в начале и после 12 недель терапии БДП/ФФ (100/6 мкг, два раза в сутки). **Результаты.** 12-недельное лечение экстрамелкодисперсным БДП/ФФ приводило к улучшению контроля астмы (ACT вырос с $17,1 \pm 1,1$ до $22,5 \pm 0,5$ баллов, $p < 0,001$) и проходимости мелких бронхов (прирост MOC_{50} составил $0,47 \pm 0,21$ л, $MOC_{25-75} - 0,42 \pm 0,17$ л). Терапия БДП/ФФ оказывала положительный эффект на клеточное воспаление, приводя к снижению числа эозинофилов в мокроте с $9,5$ ($3,0$; $19,5$) до $2,2$ ($1,3$; $4,7$)% ($p < 0,05$). Уменьшение числа эозинофилов наблюдалось и после холодовой бронхопровокации: с $9,0$ ($2,8$; $15,4$) до $4,7$ ($2,8$; $7,8$)% ($p < 0,05$). Динамика со стороны нейтрофилов после лечения БДП/ФФ до и после ИГХВ отсутствовала ($59,9 \pm 1,3$ и $57,1 \pm 2,0$ %, соответственно, $p > 0,05$). **Заключение.** Улучшение контроля заболевания у больных БА с ХГДП после 12 недель терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ связано с регуляцией эозинофильного воспаления, снижением количества эозинофилов в дыхательных путях и подавлением активности нейтрофильного пула бронхиальных гранулоцитов в ответ на холодовую бронхопровокацию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, комбинация экстрамелкодисперсного беклометазона/формотерола, контроль астмы, гранулоцитарное воспаление.

RELATIONSHIP OF GRANULOCYTIC INFLAMMATION OF BRONCHES WITH THE LEVEL OF ASTHMA CONTROL IN PATIENTS WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS UNDER INHALATION THERAPY OF EXTRA FINE BECLOMETHASONE/FORMOTEROL

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Взаимосвязь гранулоцитарного воспаления бронхов с уровнем контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при ингаляционной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 42–51. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-42-51

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Relationship of granulocytic inflammation of bronches with the level of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness under inhalation therapy of extrafine beclomethasone/formoterol. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):42–51 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-42-51

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Obstruction of small airways in asthma is accompanied by greater hypersensitivity to nonspecific irritants and inflammation activity, which is associated with a worsening of the clinical course of the disease. The combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF), used in the form of an extrafine metered dose aerosol, is capable of having an anti-inflammatory effect on the small airways. Dynamic changes in the structure and function of granulocytes of inflammatory bronchial infiltrate after exposure to cold air in patients with asthma treated with BDP/FF have been little studied. **Aim.** To study the nature of changes in eosinophil and neutrophil pools of bronchial granulocytes in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) during long-term therapy with extrafine BDP/FF. **Materials and methods.** The clinical study involved 25 asthma patients with CAHR. The design of the work included a questionnaire survey of patients using the Asthma Control Test (ACT) questionnaire, spirometry (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Switzerland), an isocapnic hyperventilation by cold air (IHCA), collection and cytological examination of induced and spontaneously produced sputum. The examination was carried out at the beginning and after 12 weeks of BDP/FF therapy (100/6 µg, twice a day). **Results.** 12-week treatment with extrafine BDP/FF led to an improvement in asthma control (ACT increased from 17.1 ± 1.1 to 22.5 ± 0.5 points, $p < 0.001$) and patency of small bronchi (increase in MEF_{50} was 0.47 ± 0.21 L/s, $MEF_{25-75} - 0.42 \pm 0.17$ L/s). BDP/FF therapy had a positive effect on cellular inflammation, leading to a decrease in the number of eosinophils in sputum from 9.5 (3.0; 19.5) to 2.2 (1.3; 4.7)% ($p < 0.05$). A decrease in the number of eosinophils was also observed after cold bronchoprovocation: from 9.0 (2.8; 15.4) to 4.7 (2.8; 7.8)% ($p < 0.05$). There was no dynamics in neutrophils after BDP/FF treatment before and after IHCA (59.9 ± 1.3 and $57.1 \pm 2.0\%$, respectively, $p > 0.05$). **Conclusion.** Improvement of disease control in asthma patients with CAHR after 12 weeks of therapy with extrafine BDP/FF is associated with the regulation of eosinophilic inflammation, a decrease in the number of eosinophils in the airways and suppression of the activity of the neutrophilic pool of bronchial granulocytes in response to cold bronchoprovocation.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, extrafine beclomethasone/formoterol combination, asthma control, granulocytic inflammation.

Доминирующая при бронхиальной астме (БА) обструкция на уровне малых дыхательных путей сопровождается большей, чем при обструкции дыхательных путей крупного калибра, гиперчувствительностью к неспецифическим раздражителям и активностью воспаления, что сопряжено с увеличением частоты и тяжести приступов удушья, ухудшением клинического течения и риском тяжёлых обострений болезни [1–5]. Преимуществом по отношению к большинству комплексов ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)/длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), используемых в качестве базисной противовоспалительной терапии астмы, обладает комбинация беклометазона дипропионата/формотерола фумарата (БДП/ФФ), применяемая в виде экстрамелкодисперсного дозированного аэрозоля. Последний способен оказывать противовоспалительное действие на малые дыхательные пути, обеспечивая высокий уровень лёгочной депозиции за счёт равномерного распределения в легких частиц с наименьшим средним аэродинамическим диаметром (около 1,5 мкм по сравнению с 3–3,5 мкм у обычных комбинаций) [4, 6–8].

Механизм формирования тяжелых форм БА связан с ремоделированием малых дыхательных путей, обусловленным воспалением [8], для которого характерна более высокая плотность распределения клеточных элементов в стенках мелких бронхов по сравнению с плотностью воспалительных клеток, пронизывающих слизистую оболочку крупных и средних воздухоносных путей [4]. Воспаление затрагивает не

только слизистую оболочку, но и переходит на подслизистый слой, мышечную оболочку, усиливается инфильтрация бронхиол лимфоцитами, активированными эозинофилами и нейтрофилами, что сопровождается высоким уровнем экспрессии РНК, цитокинов IL-4, IL-5, хемокинов, эотаксина [1, 4].

Причастность эозинофилов к ремоделированию дыхательных путей связана с экзоцитозом цитотоксического эозинофильного катионного протеина (ЕСР), разрушающего эпителий бронхов, а также с секрецией трансформирующего ростового фактора бета (TGF-beta), стимулирующего активность интерстициальных фибробластов [9]. Участие в ремоделировании нейтрофилов сопряжено с продукцией цитокинов не Th2 типа, приоритетная роль среди которых принадлежит экспрессии IL-17 и IFN- γ [10]. Взаимодействующие в Th17 и Th1 воспалительных ответах цитокины и активированные ферменты модифицируют и ремоделируют структуру респираторного тракта, способствуя прогрессирующему снижению лёгочной функции [11].

Исследования, посвящённые преобразованиям в популяции эозинофилов и нейтрофилов, индуцирующих ремоделирование малых дыхательных путей, у больных БА при лечении БДП/ФФ немногочисленны [12]. В частности, остаются малоизученными динамические сдвиги, которые происходят в структуре и функции гранулоцитов воспалительного инфильтрата бронхов у этих больных при воздействии холодного воздуха на фоне получаемой терапии.

Настоящая работа предпринята с целью изучения

характера изменений эозинофильного и нейтрофильного пулов бронхиальных гранулоцитов у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) при длительном применении фармакотерапевтической комбинации экстрамелкодисперсного БДП/ФФ.

Материалы и методы исследования

Гипотеза исследования заключалась в предположении, что при 12-недельном лечении экстрамелкодисперсным БДП/ФФ в стабильной дозе 100 мкг БДП и 6 мкг ФФ хороший уровень контроля у больных БА с ХГДП сопряжён с уменьшением активности бронхиальных гранулоцитов.

Основными критериями включения больных в клиническое исследование были: возраст от 20 до 60 лет; документально подтверждённый клинический диагноз персистирующей БА [13] длительностью более 6 месяцев; объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) на момент тестирования более 70% должной величины, верифицированная ХГДП, подтверждённая при проведении бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ); терапия комбинированным препаратом ИГКС/ДДБА (в дозе <1000 мкг в пересчёте на беклометазон) в течение не менее 4 недель до момента включения в исследование; правильная техника применения ингаляции препарата; оптимальная приверженность к назначенной терапии; письменное информационное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии, которая могла повлиять на результаты исследования; наличие острых респираторных заболеваний и обострения БА в течение предшествующих 4 недель.

На этапе отбора предварительное тестирование прошли 25 больных с диагнозом персистирующей БА, обоего пола (12 женщин, 13 мужчин), в возрасте 25-60 лет. Набор проводился в период низких температур года (с ноября по апрель). Клиническое исследование носило наблюдательный проспективный характер продолжительностью 12 недель. По протоколу планировалась терапия комбинированным препаратом БДП/ФФ в форме экстрамелкодисперсного дозированного аэрозоля, применяемого через ингалятор в дозе 100/6 мкг, два раза в сутки – утром и вечером. В качестве неотложной помощи допускалось использование β_2 -агониста короткого действия в форме аэрозоля на весь срок активного лечения.

Дизайн работы включал двукратный двухдневный визит больного в клинику для обследования в начале и конце проводимой терапии. Первый день обследования был посвящён осмотру больного, его анкетированию с использованием вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), затем выполнялась спирограмма с оценкой реакции дыхательных путей на введение β_2 -агониста короткого действия и последующим

сбором индуцированной мокроты (ИМ). На следующий день проводилась стандартная бронхопровокационная проба ИГХВ [14] под контролем спирометрии, после которой осуществлялся сбор образцов спонтанно продуцируемой мокроты.

Вентиляционную функцию легких исследовали с помощью спирометра Easy on PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Анализировали параметры кривой поток-объем форсированного выдоха $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ и динамику (Δ , %) этих показателей после выполнения ингаляционных проб: через 15 минут после ингаляции аэрозоля β_2 -агониста (сальбутамол, 400 мкг), а также после пробы ИГХВ на 1 и 5 минутах восстановительного периода. Для оценки вентиляционной функции лёгких применялись должные значения ECCS/EGKS, разработанные для лиц европеоидной расы старше 18 лет. Функциональные исследования проводились в соответствии с международными протоколами (АТС/ЕРС, 2005) [15]. Заблаговременно, перед тестированием больных просили воздерживаться от приёма бронхолитических препаратов, как минимум за 6-24 часов до предполагаемой процедуры [15].

Индукция мокроты осуществлялась по стандартной методике [16] ингаляцией 3-, 4- и 5%-го раствора хлорида натрия с помощью ультразвукового небулайзера (OMRON NE-U-17, Япония) сеансами по 7 минут, под контролем $ОФВ_1$ после каждой провокации. При снижении $ОФВ_1$ более 10% от исходного значения исследование прекращали. Сбор спонтанно продуцируемой мокроты проводился под контролем исследователя, после предварительной обработки полости рта и гортани дистиллированной водой. Больные откашливали мокроту в стерильный контейнер, объёмом 50 мл. Удовлетворительными считались образцы мокроты с количеством материала не менее 2 мл, без примеси слюны. Контейнеры мокроты доставляли в лабораторию и исследовали не позднее 2 часов после сбора. Из полученного биологического материала готовили мазки для цитологического исследования на стерильных предметных стёклах. Для этого образец мокроты смешивали в равных пропорциях с 0,1% раствором трипсина, превращали в суспензию, затем отмывали в солевом растворе Хенкса, фильтровали, центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин. В камере Горяева оценивали количество клеток в единице нативного материала стандартным методом. Для оценки цитоза подсчитывали количество клеток в 1 мкл. Для уточнения клеточного состава 50 мкл препарата наносили на предметные стекла, нагретые до 37°C . Предметные стекла с мазками мокроты размещали в один слой в термостате ТМ-2 для просушивания в воздушной среде при температуре 37°C на 5-10 минут. После фиксации проводили 10-минутную выдержку в парах 40% раствора формалина с последующей окраской водным красителем Романовского-Гимза (4-5%, pH 6,8). Препараты изучали при помощи светооптической

иммерсионной микроскопии, с подсчётом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Подсчитанное количество клеток выражали в процентах [17].

Клиническое исследование прошло этическую экспертизу, на его проведение получено разрешение Локального комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №121 от 25.10.17). Исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утверждённых Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Все участники знакомились и подписали информированное добровольное согласие.

Для статистического анализа использовалась программа «Автоматизированная система для научных исследований» [18]. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали параметрический критерий (t) Стьюдента (парный), в случаях асимметричных (негауссовых) распределений – парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианой и квартилями ($Me(Q1; Q3)$). Анализ распро-

странённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К. Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями 3,84 для 5%-ой вероятности и 6,63 для 1%-ой вероятности нуль-гипотезы. Для всех величин принимали во внимание уровень значимости (p), равный 0,05 и меньше.

Результаты исследования

Из 25 больных, прошедших рандомизацию и начавших получать лечение экстрамелкодисперсным БДП/ФФ, двое участников были исключены из анализа по причине потери контакта и один по причине некачественного сбора мокроты на последнем этапе тестирования.

Лечение БДП/ФФ в стабильной дозе показало достаточно высокую эффективность в купировании симптомов заболевания. Так, если на момент первичного тестирования 59% больных субъективно оценивали своё состояние как неконтролируемое (АСТ<19 баллов), то по истечении 12-недельной терапии не достигли контроля над астмой 14% больных БА ($\chi^2=10,1$; $p<0,01$). Последние, дополнительно к терапии БДП/ФФ, использовали в ежедневном режиме бронхолитик короткого действия. В среднем по группе АСТ к концу лечения увеличился на $5,4 \pm 1,2$ баллов и соответствовал хорошему контролю над заболеванием (>20 баллов) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень контроля над болезнью и показатели вентиляционной функции лёгких у больных БА до и после лечения

Показатели	Исходно	После 12 недель терапии БДП/ФФ	p
АСТ, баллы	17,1 \pm 1,1	22,5 \pm 0,54	<0,001
ЖЕЛ, л	4,7 \pm 0,22	4,75 \pm 0,22	>0,05
ОФВ ₁ , л	3,32 \pm 0,18	3,54 \pm 0,17	>0,05
МОС ₅₀ , л/с	3,19 \pm 0,26	3,68 \pm 0,27	<0,05
МОС ₂₅₋₇₅ , л/с	2,62 \pm 0,23	3,07 \pm 0,23	<0,05
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	71,1 \pm 1,7	74,5 \pm 1,1	<0,05
ОФВ ₁ , % долж.	94,0 \pm 3,7	101,6 \pm 3,3	<0,01
МОС ₅₀ , % долж.	67,2 \pm 4,9	77,7 \pm 4,8	<0,05
МОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	64,3 \pm 4,7	75,0 \pm 4,5	<0,05
Δ ОФВ ₁ БЛ, %	14,5 (4,0; 20,0)	5,0 (3,0; 14,0)	<0,01
Δ МОС ₅₀ БЛ, %	40,0 (18,0; 65,0)	12,5 (8,0; 24,0)	<0,01
Δ ОФВ ₁ ИГХВ, %	-12,8 \pm 2,0	-12,0 \pm 2,4	>0,05

Примечание: БЛ – изменение показателя в ответ на введение бронхолитика; ИГХВ – изменение показателя в ответ на пробу ИГХВ.

Улучшение клинической картины заболевания сопровождалось положительной динамикой со стороны вентиляционной функции лёгких, связанной с восстановлением бронхиальной проходимости и снижением ответа на введение β_2 -агониста, в большей степени со стороны мелких дыхательных путей (табл. 1). Прирост абсолютных значений MOC_{50} , MOC_{25-75} в конце 12-недельного наблюдения составил $0,47 \pm 0,21$ и $0,42 \pm 0,17$ л, соответственно. Была найдена тесная связь между исходным значением MOC_{50} и степенью его изменений ($\Delta MOC_{50\text{ бл}}$) в ответ на ингаляцию бронхолитика ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Известно, что малые дыхательные пути диаметром ≤ 2 мм начинаются приблизительно с 8-й генерации, включают проводящие и ацинарные дыхательные пути (мембранозные, терминальные и респираторные бронхиолы 8-24 порядка). Они являются основным местом формирования обструкции воздушного потока и служат терапевтической мишенью экстрамелкодисперсного БДП/ФФ [4, 8]. Полученные нами результаты подтверждают более высокую эффективность данного препарата при воздействии на дыхательные пути больных БА, в сравнении с противовоспалительной ингаляционной терапией, ограниченной невозможностью проникновения вдыхаемых аэрозольных частиц стандартных размеров (> 2 мкм) в

периферические отделы легких [12, 19].

В процессе терапии менялась картина клеточного бронхиального воспаления, это касалось не только исходного состава клеток, но и его изменений после проведения ИГХВ. На момент первичного обследования больных, в ИМ присутствовало достаточно высокое количество эозинофилов и нейтрофилов, число последних достоверно увеличивалось после острой холодовой бронхопровокации (табл. 2). 12-недельная терапия БДП/ФФ оказывала положительный эффект на клеточное воспаление, приводя к снижению эозинофилов в мокроте на 86%. Одновременно с этим наблюдался рост числа нейтрофилов на 40% и снижение числа макрофагов на 45% (табл. 2). Уменьшение числа эозинофилов наблюдалось и после холодовой бронхопровокации (табл. 2), тогда как динамика со стороны нейтрофилов отсутствовала. Обращает на себя внимание разнонаправленное поведение макрофагов после пробы ИГХВ в начале и в конце клинического исследования. Если при предварительном отборе больных выявлено достоверно значимое (на 23%) снижение количества макрофагов после ингаляции холодного воздуха, то после 12-недельной терапии БДП/ФФ их число после ИГХВ достоверно повышалось на 18,5% (табл. 2).

Таблица 2

Цитоз (кл/1 мкл) и клеточный состав (%) мокроты в динамике

Показатели	Исходно			После 12 недель терапии БДП/ФФ		
	Базовый	После пробы ИГХВ	p	Базовый	После пробы ИГХВ	p
Цитоз	$2,4 \pm 0,29$	$3,7 \pm 1,14$	$< 0,01$	$2,2 \pm 0,25$	$2,8 \pm 0,30$	$< 0,01$
Нейтрофилы	$45,4 \pm 3,1$	$50,5 \pm 2,9$	$p_1 < 0,05$	$59,9 \pm 1,3^{**}$	$57,1 \pm 2,0$	$> 0,05$
Макрофаги	$34,9 \pm 3,9$	$27,0 \pm 2,0$	$< 0,05$	$20,7 \pm 1,4^{**}$	$24,5 \pm 1,4$	$< 0,01$
Эозинофилы	$9,5 (3,0; 19,5)$	$9,0 (2,8; 15,4)$	$> 0,05$	$2,2 (1,3; 4,7)^*$	$4,7 (2,8; 7,8)^*$	$< 0,01$
Лимфоциты	$4,5 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,5$	$> 0,05$	$4,3 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,5$	$> 0,05$
Бронхиальный эпителий	$4,0 \pm 1,3$	$3,9 \pm 0,9$	$> 0,05$	$10,2 \pm 1,2^{**}$	$7,8 \pm 1,3^*$	$< 0,05$
Бокаловидные клетки эпителия	$0,34 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,06$	$> 0,05$	$0,40 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,17$	$> 0,05$

Примечание: p – значимость различий показателей исходных и после пробы ИГХВ; p_1 – уровень значимости различий показателя по критерию Уилкоксона для связанных выборок; здесь и далее звёздочка – достоверность различий показателей исходных и после 12 недель терапии БДП/ФФ (* = 0,05; ** = 0,01)

При индивидуальном анализе динамики гранулоцитов в мокроте после проведения холодовой бронхопровокационной пробы установлено, что при первом визите в клинику более чем у половины больных воздействие холодного воздуха приводило к активному росту числа эозинофилов и нейтрофилов в бронхиальном секрете (табл. 3). Следует подчеркнуть, что такая клеточная реакция после ИГХВ не зависела от субъективной оценки больным своего состояния, выражен-

ной в баллах АСТ (больше или меньше 19 баллов), в отличие от выраженности бронхоконстрикторной реакции ($\Delta O_{FV_{1\text{ ИГХВ}}}$) на воздействие холодного воздуха, достоверно коррелировавшей с АСТ ($r = 0,50$; $p = 0,031$).

В процессе лечения БДП/ФФ значимо улучшался контроль над заболеванием, что сопровождалось изменением реакции гранулоцитов в воспалительном инфильтрате бронхов после острой холодовой бронхопровокации. Зарегистрировано уменьшение

числа больных, у которых после ИГХВ регистрировалось увеличение содержания нейтрофилов в мокроте (табл. 3). У 68% пациентов имелось снижение процентного содержания нейтрофилов либо динамика отсут-

ствовала, тогда как поведение эозинофилов после ИГХВ по окончании 12-недельной терапии менялось в меньшей степени (табл. 3).

Таблица 3

Характер изменений в содержании гранулоцитов мокроты в ответ на холодовую бронхопровокацию

Число случаев (% от общего числа в группе)	Исходно		После 12 недель терапии БДП/ФФ	
	Эозинофилы	Нейтрофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы
Увеличение числа клеток	11 (50%)	16 (73%)	14 (64%)	7 (32%)*
Уменьшение числа клеток	5 (23%)	5 (23%)	2 (9%)	10 (45%)
Нет динамики	6 (27%)	1 (4%)	6 (27%)	5 (23%)

Обсуждение результатов исследования

В нашем предыдущем исследовании в качестве структурной основы для улучшения функции внешнего дыхания и уровня контроля над болезнью под влиянием длительного лечения экстрамелкодисперсным БДП/ФФ у больных БА с сочетанной реакцией дыхательных путей на холодовой и осмотический триггеры рассматривалась депрессия эозинофильного сегмента гранулоцитарного воспаления [12]. Нейтрофильное звено оставалось неуправляемым, что приводило к клеточной диспропорции внутри популяции гранулоцитов, количественному сдвигу спектра бронхиального воспаления в сторону нейтрофилов. Как было установлено в процессе наблюдения за больными с ХГДП, для базисной противовоспалительной терапии которых применялись традиционные, широко распространенные в повседневной клинической практике комбинации ИГКС/ДДБА, трансформация клеточного состава мокроты происходила за счет изменения содержания эозинофилов при стабильных количественных показателях пула нейтрофилов. Было найдено негативное влияние индукции нейтрофильного компонента воспаления на купирование реакции дыхательных путей, вызываемой воздействием экзогенных триггеров, а также на клинические проявления и достижение контроля заболевания [20].

Согласно концепции развития БА, активированные эозинофилы представляют собой ведущие эффекторы бронхоконстрикции и обструкции дыхательных путей вследствие синтеза в эозинофильных гранулах цистеиновых лейкотриенов – компонентов медиатора немедленной аллергии – LTC₄, LTD₄ и LTE₄ [21]. Продуцируемый эозинофилами ЕСР не только повреждает эпителий бронхов, но и регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез и секрецию тучными клетками IL-5, фактора активации тромбоцитов (PAF), LTB₄, гистамина и простагландина D₂ (PGD₂), служащего хемоаттрактантом для Th2 лимфоцитов и эозинофилов [9].

По-видимому, интенсификация деструкции бронхиального эпителия, на которую указывало снижение количества эпителиальных клеток, обнаруженное в

мокроте больных в ответ на пробу ИГХВ на начальном и заключительном этапах лечения экстрамелкодисперсным БДП/ФФ, в значительной мере была обусловлена активацией эозинофилов в условиях холодового бронхоспазма (табл. 2). Следует отметить, что показатели содержания эпителиоцитов в мокроте больных после 12-недельной терапии до и после ИГХВ были достоверно более высокими, чем аналогичные показатели перед началом лечения (табл. 2), что можно расценивать в качестве проявления корригирующего воздействия лекарственного препарата, уменьшающего количество и, следовательно, воспалительную активность эозинофилов, разрушающих эпителий.

К индукторам эпителиальной деструкции как индикатора ремоделирования бронхов у больных БА с ХГДП относят и дегранулирующие нейтрофилы, подвергающиеся деструкции при респираторном взрыве [22]. О связи повреждения бронхиального эпителия с деструктивными изменениями нейтрофилов у пациентов с ХГДП свидетельствует найденная нами ранее тесная корреляционная связь между индексами деструкции нейтрофилов и эпителия ($r=0,61$; $p<0,01$) [22]. Экспортируемая при респираторном взрыве нейтрофилов генерация высоко реакционноспособных соединений кислорода рассматривается в качестве причины свободно-радикального повреждения крист митохондрий и разрушения эндоплазматического ретикула эпителиоцитов с последующей гибелью клеток [23]. Предполагается, что в этом случае сигналы апоптоза передаются в эпителий не по прямому пути, от лигирования рецептора смерти до активации каспазного каскада и гибели клеток, а по пути, опосредованному дезэнергизацией эпителия [23]. Эпителиальная дисфункция, активно развивающаяся при астме, связывается с низким уровнем экспрессии покровными клетками факторов антиоксидантной защиты, в частности, супероксиддисмутазы, способствующим увеличению восприимчивости эпителия к агрессивному действию оксидантов [24].

Нейтрофилы, стимулированные IL-8, который, в свою очередь, индуцируется цитокинами IL-17A и IL-17F, служащими основной движущей силой для рекру-

тирования и активации нейтрофилов [25], способны интенсифицировать миграцию эозинофилов через базальную мембрану дыхательных путей [26]. Таким образом, взаимодействие нейтрофилов с праймирующим дыхательный взрыв IL-8, ассоциирующимся с патогенетическими элементами БА и сочетанием бронхиального нейтрофильного и системного воспаления [27, 28], вызывает эозинофилию и потенцирует возможность обострения астмы [26].

По мнению ряда авторов, эозинофильный воспалительный фенотип сопровождается хорошим ответом больных БА на лечение ИГКС и антилейкотриеновыми препаратами (блокаторами IL-5) [29]. Поэтому можно утверждать, что количественные сдвиги в гранулоцитарном составе мокроты, обнаруженные нами при лечении экстрамелкодисперсным БДП/ФФ и проявившиеся в снижении числа эозинофилов, свидетельствовали об уязвимости по отношению к противовоспалительному действию препарата в первую очередь эозинофильного компонента воспаления.

При этом нельзя игнорировать другое поведение гранулоцитов в ответ на холодовой стимул по окончании 12-недельной терапии. Можно говорить о том, что острая холодовая бронхопровокация служила своеобразным дополнительным маркером, определяющим не только характер ответа гранулоцитов воспалительного паттерна бронхов при холод-индуцированном стрессе, но и оценивающим эффективность проводимой терапии. После лечения холодовое воздействие увеличивало эозинофилию мокроты, между тем как уровень нейтрофилов в среднем по группе имел тенденцию к снижению (табл. 2). Более наглядно это представлено в таблице 3, в которой показано уменьшение числа случаев, связанных с ростом количества нейтрофилов после ИГХВ.

Исходя из вышеизложенного, следует говорить о большей сопряженности пула бронхиальных нейтрофилов, чем пула эозинофилов, с хорошим уровнем контроля болезни, достигнутым больными БА с ХГДП после 12-недельной комбинированной терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ. У большинства больных с хорошо контролируемым течением астмы эозинофильное воспаление продолжало персистировать, активность же нейтрофильного воспаления после воздействия холодного воздуха уменьшалась. Подав-

ление БДП/ФФ активности нейтрофилов воспалительного паттерна бронхов, скорее всего, следует трактовать в пользу заинтересованности нейтрофильного сегмента воспаления в развитии и поддержании ХГДП.

Ограничения проводимого клинического исследования связаны с небольшой группой обследованных больных в связи с необходимостью включения пациентов, имевших в анамнезе документально подтвержденную ХГДП, а также требованием к уровню ОФВ₁, соответствующему критерию выполнения бронхопровокационных проб. Клиническое исследование также ограничивалось коротким сроком в 12 недель противовоспалительной терапии, который оказался все же достаточным для улучшения контроля астмы, проходимости дыхательных путей, уменьшения степени бронхиального воспаления, затрагивающего проксимальные и дистальные бронхи.

Заключение

Улучшение контроля заболевания у больных БА с ХГДП после 12-недельной терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ связано с регуляцией эозинофильного воспаления, снижением количества эозинофилов в дыхательных путях и подавлением активности нейтрофильного пула бронхиальных гранулоцитов в ответ на холодовую бронхопровокацию.

Благодарность

Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук Пироговой Наталье Алексеевне за помощь в анализе цитологического материала

Acknowledgment

The authors are grateful to Natalia A. Pirogova (PhD) for the help in the analysis of cytological material

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось при частичной поддержке ООО «Къези фармасьютикалс»

Funding Sources

The study was partially supported by Chiesi Pharmaceuticals

ЛИТЕРАТУРА

1. Tulic M.K., Christodoulopoulos P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma // *Respir. Res.* 2001. Vol.2, №6. P.333–339. doi: 10.1186/tr83
2. Corren J. Small airways disease in asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008. Vol.8, №6. P.533–539. doi: 10.1007/s11882-008-0097-4
3. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M., Magnussen H., Rabe K.F., Siafakas N.M., Hamid Q., Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // *Allergy*. 2010. Vol.65, №2. P.141–151. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x
4. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа

- заболевания и роли малых дыхательных путей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.15–26.
5. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review // *Respir. Med.* 2016. Vol.116. P.19–27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
6. Nicolini G., Scichilone N., Bizzi A., Papi A., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. Vol.4, №5. P.855–864. doi: 10.2147/tcrm.s3126
7. Княжеская Н.П. Роль комбинированных ингаляционных препаратов в лечении бронхиальной астмы: особенности Фостера // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. №2. С.22–25.
8. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А., Токмачев Е.В. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей // Пульмонология. 2011. №2. С.101–108. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-101-108
9. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte // *Respir. Res.* 2011. Vol.12, №1. P.1–20. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019
10. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasm and maintained by defective resolution // *Allergol. Int.* 2019. Vol.68, №2. P.143–149. doi: 10.1016/j.alit.2018.11.006
11. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // *J. Asthma Allergy.* 2018. Vol.11. P.267–281. doi: 10.2147/jaa.s153097
12. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ушакова Е.В., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю. Сравнительная оценка противовоспалительной эффективности терапии бронхиальной астмы комбинированными ингаляционными препаратами у больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.72. С.16–25. doi: 10.12737/article_5d09d3dd6c0289.88317933
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). URL: <http://www.ginasthma.com>
14. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2002. Вып.12. С.22–28.
15. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №2. P.319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
16. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol.18, №10. P.1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337
17. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х т. / под ред. А.И.Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 472 с.
18. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
19. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю., Перельман Ю.М. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование // Фарматека. 2020. Т.27, №10. С.80–87. doi: 10.18565/pharmateca.2020.10.80-87
20. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.16–24. doi: 10.12737/21434
21. Barnes N.C. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.161, №2 (Pt 2). P.73–76. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_1.lta-15
22. Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №3. С.31–35. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000091
23. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling // *Cell. Mol. Immunol.* 2007. Vol.4, №6. P.419–429.
24. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология. 2012. Т.22, №5. С.85–91. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91
25. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J. G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma // *Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol.123, №5. P.1185–1187. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.024

26. Kikuchi I., Kikuchi S., Kobayashi T., Hagiwara K., Sakamoto Y., Kanazawa M., Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006. Vol.34, №6. P.760–765. doi: 10.1165/rcmb.2005-0303OC
27. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // *Clin. Mol. Allergy.* 2006. Vol.4. Article number 2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2
28. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // *Chest.* 2012. Vol.142, №1. P.86–93. doi: 10.1378/chest.11-1838
29. Parameswaran N. What is an “eosinophilic phenotype” of asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.132, №1. P.81–83. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.007

REFERENCES

1. Tulic M.K., Christodoulopoulos P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir. Res.* 2001; 2(6):333–339. doi: 10.1186/rr83
2. Corren J. Small airways disease in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8(6):533–539. doi: 10.1007/s11882-008-0097-4
3. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M., Magnussen H., Rabe K.F., Siafakas N.M., Hamid Q., Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65(2):141–151. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x
4. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arhipov V.V., Belevskiy A.S., Geppe N.A., Il'kovich M.M., Knyazheskaya N.P., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., Stepanyan I.E., Fassakhov R.S., Shmelev E.I. Agreed recommendations on the rationale for the choice of treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of small respiratory tract. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; (2):15–26 (in Russian).
5. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27 doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
6. Nicolini G., Scichilone N., Bizzi A., Papi A., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4(5):855–864. doi: 10.2147/tcrm.s3126
7. Knyazheskaya N.P. The role of combined inhalation drugs in the treatment of bronchial asthma: foster features. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2010; (2):22–25 (in Russian).
8. Budnevsky A.V., Burlachuk V.T., Olysheva I.A., Tokmachev E.V. Opportunity to control asthma: a role of small airways. *Pulmonologiya* 2011; (2):101–108 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-101-108
9. 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):1–20. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019
10. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasm and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019; 68(2):143–149. doi: 10.1016/j.alit.2018.11.006
11. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy* 2018; 11:267–281. doi: 10.2147/jaa.s153097
12. Pirogov A.B., Prikhodko, A.G., Perelman J.M., Ushakova E.V., Perelman N.L., Afanas'eva E.Yu., Kochegarova E.Yu., Oshur L.Yu. Comparative evaluation of the effectiveness of anti-inflammatory therapy of bronchial asthma with combined inhaled medications in patients with cold and osmotic airway hyperresponsiveness. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):16–25 (in Russian). doi: 10.12737/article_5d09d3dd6c0289.88317933
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). Available at: <http://www.ginasthma.com>.
14. Perelman J.M., Prikhodko A.G. Combined diagnostics technique of assessing conditioning function and cold hyperreactivity of respiratory tract. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2002; (12):22–28 (in Russian).
15. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
16. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18(10):1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337
17. Karpishhenko A.I., editor. Medical laboratory technologies: a guide on clinical laboratory diagnostics. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
18. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian).
19. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman N.L., Afanasyeva E.Yu., Kochegarova E.Yu., Oshur L.Yu., Perelman J.M.

Possibilities of achieving of bronchial asthma control against the background of baseline therapy with beclometasone/formoterol extrafine fixed combination: an open observational prospective study. *Farmateka* 2020; 27(10):80–87 (in Russian). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2020.10.80-87>

20. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zinov'ev S.V. Influence of neutrophilic component of bronchial inflammation on the level of disease control and lung function in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ*=*Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (61):16–24 (in Russian). doi: 10.12737/21434

21. Barnes N.C. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(2 Pt 2): S73–76. doi: 10.1164/ajrcm.161.supplement_1.lta-15

22. Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Terapevticheskiy arkhiv*=*Therapeutic archive* 2019; 91(3):31–35 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.03.000091

23. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunol.* 2007; 4(6):419–429.

24. Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B., Lavrentyeva E.E. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Pulmonologiya* 2012; (5):85–91 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91

25. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J. G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(5):1185–1187. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.024

26. Kikuchi I., Kikuchi S., Kobayashi T., Hagiwara K., Sakamoto Y., Kanazawa M., Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 34(6):760–765. doi: 10.1165/rcmb.2005-0303OC

27. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy.* 2006; 4:2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2

28. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93. doi: 10.1378/chest.11-1838

29. Parameswaran N. What is an “eosinophilic phenotype” of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(1):81–83. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.007

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 11.01.2021
Принята к печати 23.01.2021

Received January 11, 2021
Accepted January 23, 2021