

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.248:616.233-009.12:616-001.19]616-002:612.112.92

DOI: 10.12737/article\_5c88b467dfc6f9.85091704

## КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЗВЕНА ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ХОЛОД-ИНДУЦИРОВАННОМ БРОНХОСПАЗМЕ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, Е.В.Ушакова

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

### РЕЗЮМЕ

Эозинофильный сегмент воспаления дыхательных путей представляет одно из базисных звеньев патогенеза бронхиальной астмы (БА). Целью настоящей работы явилась комплексная характеристика эозинофильного звена воспаления во взаимосвязи с клинико-функциональными показателями болезни у больных БА при холод-индуцированном бронхоспазме. В исследовании приняли участие 94 больных БА с неконтролируемым течением заболевания ( $17,5 \pm 0,6$  баллов АСТ). Больным оценивали функцию внешнего дыхания до и после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ), проводили забор и цитологическое исследование индуцируемой (ИМ) и спонтанно продуцируемой мокроты до и после пробы ИГХВ, а также анализ периферической крови. Объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) составил в среднем  $95,6 \pm 1,8\%$  от должного. В клеточном составе ИМ в среднем по общей группе найдено повышенное процентное содержание эозинофилов и нейтрофилов, которое достоверно увеличивалось по воздействию холодного триггера (эозинофилов с  $9,8 \pm 1,07$  до  $13,3 \pm 1,0\%$ ,  $p=0,011$ ; нейтрофилов с  $48,9 \pm 1,53$  до  $52,8 \pm 1,36\%$ ,  $p=0,022$ ). По результатам реакции дыхательных путей на ИГХВ были сформированы две группы: 1 группа ( $n=33$ ) с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) и 2 группа ( $n=61$ ) без признаков ХГДП. По данным анамнеза, у 48% больных 1 группы и 66% больных 2 группы ( $\chi^2=1,95$ ;  $p>0,05$ ) противовоспалительное лечение носило нерегулярный характер, либо отсутствовало. Больные 1 группы по сравнению со 2 группой имели более низкий уровень АСТ ( $15,6 \pm 1,0$  и  $18,6 \pm 0,8$  баллов,  $p=0,021$ ),  $МОС_{25-75}$

( $66,1 \pm 4,0$  и  $76,9 \pm 3,5\%$ ;  $p=0,035$ ). Исходно высокий уровень эозинофилов ИМ ( $\geq 2\%$  эозинофилов в ИМ) присутствовал у 81% больных 1 группы и 85% больных 2 группы ( $p>0,05$ ). Воздействие холодного воздуха приводило к увеличению гранулоцитарного звена клеточных элементов ИМ в обеих группах. В анализе периферической крови абсолютное количество эозинофилов у пациентов 1 группы было выше, чем во 2 группе ( $186,0 [156,0; 224,0]$  и  $129,0 [112,0; 192,0]$  в мкл;  $p=0,007$ ). Найдена тесная связь между АСТ (баллы), базовыми фактическими величинами проходимости мелких дыхательных путей ( $МОС_{75}$ ) и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови ( $r=-0,33$ ;  $p=0,031$  и  $r=0,31$ ;  $p=0,025$ , соответственно). Таким образом, больные с отсутствием контроля БА характеризуются индукцией гранулоцитарного клеточного воспаления в бронхах под влиянием холодного триггера. Снижение уровня контроля над заболеванием и функции внешнего дыхания у больных БА с ХГДП ассоциируется с увеличением абсолютного количества эозинофилов в периферической крови.

*Ключевые слова: легкая бронхиальная астма, неконтролируемое течение астмы, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, эозинофильный паттерн воспаления бронхов.*

### SUMMARY

## THE COMPLEX CHARACTERISTIC OF EOSINOPHIL LEVEL OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE COLD-INDUCED BRONCHOSPASM

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman,  
E.V.Ushakova

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

**Eosinophilic segment of airway inflammation is one of the basic links of the pathogenesis of asthma. The aim of this work was a complex characteristic of eosinophilic inflammation in relation to clinical and functional parameters of the disease in patients with asthma during cold-induced bronchospasm. The study involved 94 patients with uncontrolled asthma ( $17.5 \pm 0.6$  ACT points). In the patients there was assessed the lung function before and after the test of isocapnic hyperventilation with cold air (IHCA); there was done sampling and cytology of induced sputum (IS) and spontaneously produced sputum before and after IHCA, as well as analysis of peripheral blood. The forced expiratory volume in the first second ( $FEV_1$ ) amounted to an average of  $95.6 \pm 1.8\%$  of predicted. In the cellular composition of IS, on average, in the general group, an increased percentage of eosinophils and neutrophils was found, which significantly increased under the effect of the cold trigger (eosinophils from  $9.8 \pm 1.07$  till  $13.3 \pm 1.0\%$ ,  $p=0.011$ ; neutrophils from  $48.9 \pm 1.53$  till  $52.8 \pm 1.36\%$ ,  $p=0.022$ ). By the results of the airways response to IHCA there were formed two groups: group 1 ( $n=33$ ) with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) and group 2 ( $n=61$ ) with no signs of CAHR. According to anamnesis, 48% of patients in group 1 and 66% of patients in group 2 ( $\chi^2=1.95$ ;  $p>0.05$ ) had irregular anti-inflammatory treatment or did not have any. Patients of group 1 compared with group 2 had a lower level of ACT ( $15.6 \pm 1.0$  and  $18.6 \pm 0.8$  points,  $p=0.021$ ) and  $MOC_{25-75}$  ( $66.1 \pm 4.0$  and  $76.9 \pm 3.5\%$ ;  $p=0.035$ ). A high baseline level of IS eosinophils ( $\geq 2\%$  eosinophils in IS) was in 81% of patients of group 1 and in 85% of patients of group 2 ( $p>0.05$ ). Exposure to cold air led to an increase in the granulocyte cell elements of IS in both groups. In the analysis of peripheral blood, the absolute number of eosinophils in patients of group 1 was higher than in group 2 ( $186.0$  [ $156.0$ ;  $224.0$ ] and  $129.0$  [ $112.0$ ;  $192.0$ ] in  $1 \mu l$ ;  $p=0.007$ ). A close correlation was found between ACT (points), baseline values of small airways patency ( $MOC_{75}$ ) and the absolute number of eosinophils in the peripheral blood ( $r=-0.33$ ;  $p=0.031$  and  $r=-0.31$ ;  $p=0.025$ , respectively). Thus, patients with a lack of asthma control are characterized by induction of granulocytic cell inflammation in the bronchi under the influence of a cold trigger. A decrease in the level of asthma control and lung function in patients with CAHR is associated with an increase in the absolute number of eosinophils in peripheral blood.**

*Key words: mild asthma, uncontrolled asthma, cold airway hyperresponsiveness, eosinophilic inflammatory bronchial pattern.*

Формирование современными доказательными исследованиями фенотипов бронхиальной астмы (БА), дифференцируемых по клиническим проявлениям, ве-

дущему триггеру и характеру воспаления дыхательных путей, существенно расширило представления о гетерогенности природы заболевания, позволив разработать ряд безопасных и высокоэффективных средств терапии [2, 7, 16, 19, 20]. Несмотря на внедрение предлагаемых новых фармакологических программ, в условиях реальной клинической практики сохраняется возможность терапевтических неудач и трудности достижения хорошего контроля болезни [11, 14, 15]. В этой связи остаётся актуальной в аспекте прогноза течения заболевания проблема воспаления дыхательных путей со свойственной ему манифестацией не только на локальном, но и на системном уровне.

В работах по диагностическому значению морфологического фенотипирования БА нейтрофильный фенотип считается наиболее присущим во время обострения болезни, тогда как период ремиссии ассоциируется с эозинофильным воспалительным фенотипом, сопровождающим хороший ответ пациентов на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и анти-IL-5 препаратами [7]. Согласно данным ряда исследований, посвящённых клинико-морфологической концепции холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), нейтрофилия бронхиального инфильтрата при БА является фактором инициации и нарастания резистентности к ИГКС. В условиях нейтрофилии происходит усугубление воспалительной реакции в бронхах и, как следствие, клинических проявлений астмы, снижается уровень контроля над болезнью, отмечается ухудшение проходимости дыхательных путей и увеличение частоты развития реакции бронхов на холодovou стимул [3, 5]. Между тем, оба звена популяции гранулярных лейкоцитов – как нейтрофилы, так и эозинофилы – в равной степени рассматриваются в роли эффекторов базисных явлений патогенеза БА – воспаления и оксидативного стресса. Гранулоциты генерируют окислительные процессы, продуцируют активные формы кислорода и свободные радикалы, синтезируют и активируют провоспалительные медиаторы, участвуя посредством синергических и антагонистических взаимодействий Th2 и Th1 типов цитокинов в регуляции ответа бронхов на триггер [10].

Определённый интерес представляет проблема взаимоотношений локального и системного эозинофильного воспаления у больных БА, с большой вероятностью подвергающегося изменениям при холод-индуцированном бронхоспазме, с клиническими и патофизиологическими параметрами болезни. Предстоит оценить возможность влияния статуса эозинофилов в бронхах и крови на течение БА у больных с ХГДП, в том числе, диагностическую и прогностическую ценность генерализации воспалительного пула эозинофилов.

Целью настоящей работы явилась комплексная характеристика эозинофильного звена воспаления во взаимосвязи с клинико-функциональными показателями болезни у больных БА при холод-индуцированном бронхоспазме.

**Материалы и методы исследования**

Проведено клинико-функциональное обследование 94 больных (средний возраст 39,9±1,2 лет), обоюго пола (46 мужчин, 48 женщин) с диагнозом персистирующей БА лёгкого и среднетяжёлого течения, согласно критериям GINA [12].

Клиническое исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» с поправкой 2013 г., и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №120/1 от 25.10.17).

Уровень контроля астмы, согласно опроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002) перед началом исследования составил 17,5±0,6 баллов, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 95,6±1,8%. Из общего числа обследованных только одна треть больных систематически получала стандартную терапию низкими дозами ИГКС (≤500 мкг/сутки по беклометазону дипропионату), у двух третей больных лечение носило несистематический характер, либо отсутствовало.

Дизайном исследования предусматривалось мониторингирование клинических симптомов астмы; исследование функции внешнего дыхания с анализом кривой поток–объем форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) с оценкой динамики ОФВ<sub>1</sub> (ΔОФВ<sub>1БЛ</sub>, в %) на введение 4 доз β<sub>2</sub>-агониста (сальбутамол, 100 мг); выявление реакции дыхательных путей (ΔОФВ<sub>1ИГХВ</sub>, в %) на холодовой стимул путём проведения стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [6]. Больным осуществлялся сбор об-

разцов индуцированной мокроты (ИМ) по стандартной методике под спирометрическим контролем [9], сбор спонтанно продуцируемой мокроты после проведения пробы ИГХВ. Цитологическое исследование мокроты выполнялось не позднее 2 часов после её получения по стандартной методике, при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с подсчётом не менее 400 клеток в 100 полях зрения в центральных и периферических частях препарата. Подсчитанное число клеток выражали в процентах. В утренние часы выполнялся забор периферической крови из пальца с целью определения абсолютного (в расчёте на 1 мкл крови) и относительного (при подсчете на 100 клеток, в процентах) количества эозинофилов.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения уровня статистической значимости различий использовали параметрический критерий (t) Стьюдента (парный, непарный), в случаях негауссовых распределений – непараметрический критерий Колмогорова-Смирнова, парный критерий Уилкоксона. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Для всех величин принимался во внимание минимальный уровень значимости (p) 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение**

По результатам анализа базовых значений клеточного состава ИМ в общей группе больных БА обнаружено повышенное процентное содержание эозинофилов и нейтрофилов (в среднем 9,8±1,07 и 48,9±1,53%, соответственно) (рис. 1). Кратковременное воздействие холодового триггера приводило к достоверному увеличению содержания этих клеток в мокроте (13,3±1,0%, p=0,011; 52,8±1,36%, p=0,022, соответственно). Кроме того, в ответ на пробу ИГХВ наблюдалось значимое усиление цитоза с 2,48±0,25 до 3,13±0,32% (p=0,0008).

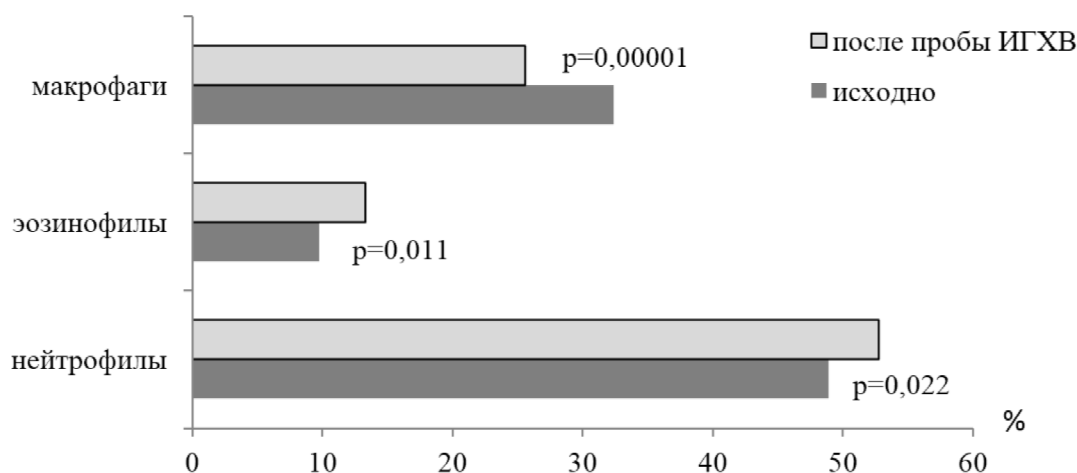


Рис. 1. Динамика показателей клеточного состава мокроты до и после пробы ИГХВ в общей группе больных БА.

Для того чтобы оценить характер клеточных изменений в мокроте у лиц с разными типами реакции на холодovou стимул, больные были объединены в 1 группу (33 больных) с ХГДП и 2 группу (61 больной) без признаков ХГДП ( $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}} = -18,4 \pm 1,3$  и  $-2,2 \pm 0,6\%$ , соответственно;  $p=0,00000001$ ).

При анализе исходных цитогрaмм у больных исследуемых групп прослеживались явления цитоза со статистически достоверным преобладанием его в мокроте пациентов 1 группы по отношению ко 2 группе

( $3,4 \pm 0,68$  и  $2,1 \pm 0,13\%$ , соответственно;  $p=0,02$ ), в ответ на холодovou бронхопровокацию цитоз значимо увеличивался только у лиц 2 группы ( $3,3 \pm 0,35$  и  $3,13 \pm 0,32\%$ , соответственно;  $p=0,0002$ ). Со стороны гранулоцитов и в 1, и во 2 группах прослеживались те же тенденции, что и в общей группе больных: воздействие холодного воздуха приводило к росту содержания этих эффекторных клеток в бронхиальном секрете (рис. 2).

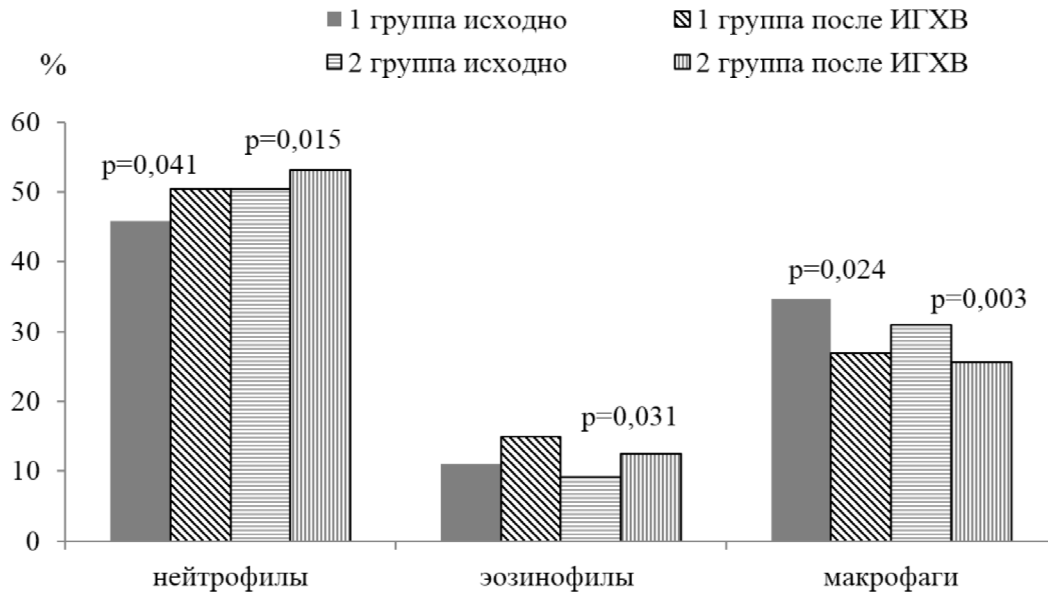


Рис. 2. Динамика показателей клеточного состава мокроты до и после пробы ИГХВ у больных 1 и 2 группы (p – парный критерий Уилкоксона).

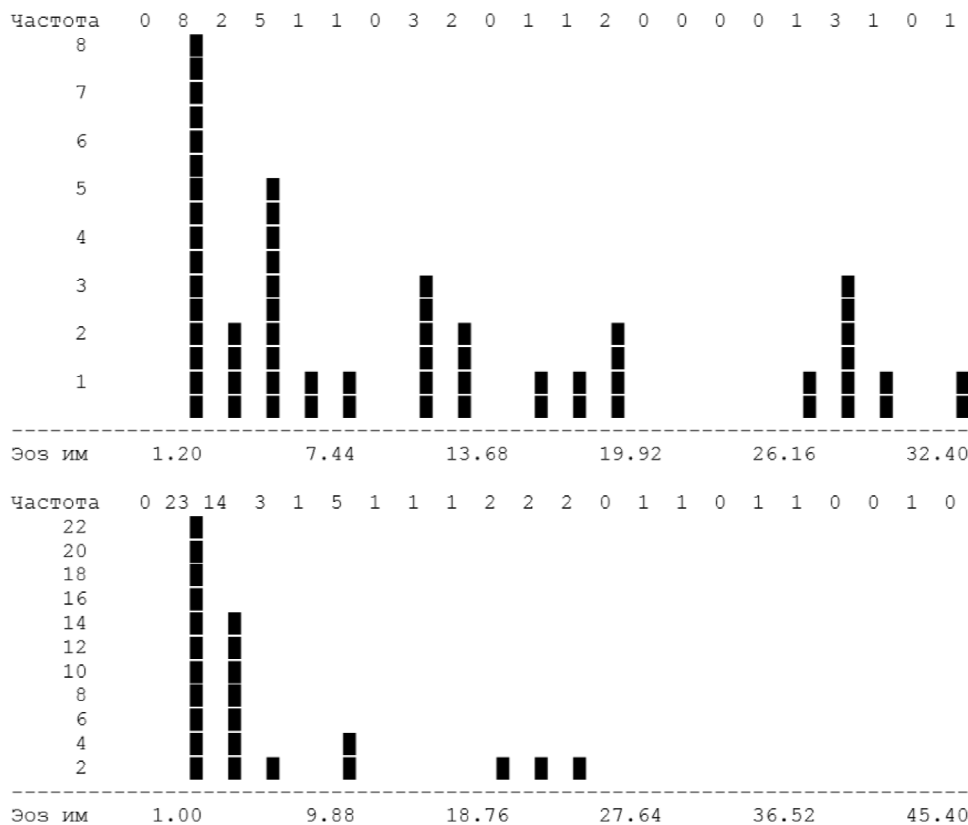


Рис. 3. Частота встречаемости эозинофилов в мокроте у больных 1 (верхняя гистограмма) и 2 групп (нижняя гистограмма).



Средние значения базового содержания эозинофилов в дыхательных путях, как в общей группе, так и при разделении пациентов по реакции на пробу ИГХВ, указывали на принадлежность воспалительного паттерна большинства больных к эозинофильному ( $\geq 2\%$  эозинофилов в клеточном составе мокроты) [10]. Менее 2% эозинофилов в мокроте присутствовало лишь у 19% больных 1 группы и у 15% больных 2 группы ( $\chi^2=0,25$ ;  $p>0,05$ ) (рис. 3), после пробы ИГХВ у этих больных (за исключением 3 больных 1 группы и 4 больных 2 группы) наблюдалось увеличение содержания эозинофилов в мокроте более 2%. В обеих группах воздействие холода приводило также к увеличению в мокроте нейтрофилов при относительном уменьшении числа макрофагов. Увеличение количества гранулоцитов мокроты по окончании пробы ИГХВ рассматривалось нами как свидетельство холод-индуцированной стимуляции локального воспаления в бронхах.

Отсутствие статистически достоверных межгрупповых различий в структурном ответе эозинофильного и нейтрофильного сегментов инфильтрата бронхов, скорее всего, было вызвано тем, что у 48% больных 1 группы и 66% больных 2 группы ( $\chi^2=1,95$ ;  $p>0,05$ ) противовоспалительное лечение носило бессистемный характер, либо отсутствовало, а у больных, получавших терапию, не приводило к адекватной коррекции воспаления и предполагаемому протективному противовоспалительному эффекту, являясь недостаточным в осуществлении дифференцированного подхода, учитывающего тип бронхиальной гиперреактивности. Эскалация эозинофильного и нейтрофильного воспаления у пациентов с отсутствием ХГДП, не получавших эффективную терапию на этапах, предшествующих исследованию, обусловила фактическое уравнивание воспалительных статусов бронхов больных с различными типами реакции дыхательных путей на ИГХВ.

По итогам холодовой бронхопровокационной пробы нами не обнаружены отличия в показателях гранулоцитарного звена воспаления дыхательных путей между пациентами 1 и 2 групп, что не исключает поиска этих различий в дальнейшем, при более углубленном исследовании воспалительного профиля бронхиального секрета в сочетании с изучением воспалительных реакций крови. Ввиду неконтролируемого течения астмы, исследуемые больные, в большинстве своём, имели эозинофильный характер воспаления бронхов, в отличие от смешанного, который мы наблюдали у больных тяжелой неконтролируемой БА с ХГДП. Смешанный фенотип характеризуется морфофункциональной активацией нейтрофилов, ассоциируется с прогрессированием симптомов болезни и нарушений вентиляционной функции лёгких [4]. Ранее нами было показано, что у лиц с высоким содержанием нейтрофилов в мокроте увеличение числа эозинофилов значимо влияло на проходимость дыхательных путей и величину реакции бронхов после ингаляции бронхолитика, что приводило к потере

контроля БА [3, 5]. Однако сопоставление данных цитогамм с клинко-функциональными параметрами в настоящем исследовании выявило некоторую диссоциацию: преобладающий эозинофильный тип воспаления не был определяющим в развитии и приумножении реакции бронхов на ИГХВ, а скорее был сопряжён с ухудшением клинических и патофизиологических проявлений астмы, ассоциированной с ХГДП.

Присутствие ХГДП у больных 1 группы, по сравнению со 2 группой, утяжеляло течение болезни, что характеризовалось достоверно более низкими показателями контроля над заболеванием, по данным вопросника АСТ, более значимыми нарушениями проходимости дистальных бронхов и высоким приростом ОФВ1 в ответ на пробу с бронхолитиком (табл. 1). Как было показано нами ранее, больные БА с ХГДП имеют трудности в достижении контроля над заболеванием, связанные с неэффективностью проводимой противовоспалительной терапии, персистенцией реакции дыхательных путей на холодное воздействие [13, 18]. Одной из причин может служить переход бронхиального воспаления с клеточно-органным на системный, организменный уровень. Для оценки влияния генерализованного воспаления на функциональное состояние дыхательных путей при неконтролируемом течении легкой БА была предпринята попытка найти взаимосвязь между ХГДП и особенностями клеточного состава периферической крови.

Существуют научные исследования, в которых доказано, что бронхоконстрикторный эффект находится в прямой зависимости от медиаторной активности эозинофилов. В результате дегрануляции эозинофилов происходит экзцитоз в ткани бронхов синтезированных в эозинофильных гранулах цистеиниловых лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>) [1, 8] и цитотоксичного эозинофильного катионного протеина (ECP), вызывающего деструкцию бронхиального эпителия [10]. Высокая концентрация тучных клеток и эозинофилов в слизистой оболочке дистальных бронхов коррелирует с развитием бронхиальной гиперреактивности [10, 21]. Тучные клетки продуцируют и секретируют IL-5, PAF – фактор агрегации тромбоцитов и стимуляции секреции гистамина, LTC<sub>4</sub>, вызывающий агрегацию и дегрануляцию нейтрофилов, а также активацию лейкоцитов и миграцию нейтрофилов и эозинофилов в очаг воспаления [10]. При этом индуцируется высвобождение ECP, который, в свою очередь, стимулирует тучноклеточный синтез и секрецию гистамина и простагландина D<sub>2</sub>, являющегося хемотактантом для эозинофилов и Th2 лимфоцитов посредством связывания рецептора CRTH2, регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [10, 17].

Найденные нами при исследовании лейкоцитарной формулы периферической крови больных 1 и 2 групп средние показатели относительного количества эозинофилов (табл. 2) свидетельствовали не в пользу генерализации эозинофильного воспаления. Данное обстоятельство с наибольшей вероятностью могло

быть обусловлено лёгким течением болезни у пациентов с ХГДП, сопровождающимся адаптивным ограничением локального воспалительного процесса. Что касается абсолютного количества эозинофилов, то, в отличие от процентной доли клеток в лейкоцитарной

формуле, не имеющей межгрупповых различий, содержание эозинофилов в расчёте на один микролитр крови больных с ХГДП было достоверно выше, чем в группе с отсутствием реакции бронхов на ИГХВ (табл. 2).

Таблица 1

**Функция внешнего дыхания и уровень контроля заболевания больных БА (M±m)**

Показатели	1 группа	2 группа	p
ОФВ <sub>1</sub> , %	91,3±2,7	98,0±2,4	0,08
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	73,7±1,5	76,6±1,1	0,08
МОС <sub>25-75</sub> , %	66,1±4,0	76,9±3,5	0,035
ΔОФВ <sub>1БЛ</sub> , %	16,8±3,7	8,4±1,1	0,006
АСТ, баллы	15,6±1,0	18,6±0,8	0,021

*Примечание:* БЛ – изменение показателя в ответ на введение бронхолитика.

Таблица 2

**Базовый уровень содержания эозинофилов в периферической крови больных БА (Me [Q1; Q3])**

Показатели	1 группа	2 группа	p
Эозинофилы, абсолютное количество в мкл	186,0 [156,0; 224,0]	129,0 [112; 192,0]	0,007
Эозинофилы, относительное количество (%)	3,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	>0,05

При сопоставлении клинико-функциональных и лабораторных данных было обнаружено, что значения суммарного показателя контроля над БА (АСТ, баллы) и базовые фактические величины проходимости мелких дыхательных путей (МОС<sub>75</sub>) у исследованных пациентов находились в обратной корреляционной зависимости от абсолютного количества эозинофилов в периферической крови ( $r=-0,33$ ;  $p=0,031$  и  $r=-0,31$ ;  $p=0,025$ , соответственно). Генерализация воспалительного процесса, стимулируемая генетически детерминированными особенностями иммуногенеза, супрессией иммунной и антиоксидантной защиты, может обуславливать рефрактерность к проводимой терапии, модулировать инертность снижения клинических проявлений астмы, потенцировать возможность обострений даже при лёгком течении болезни. По некоторым данным, при лёгкой астме тяжёлые обострения случаются в 30-40% случаях и требуют оказания экстренной помощи [11]. Терапия ИГКС уменьшает воспаление бронхов, но оказывает лишь незначительное влияние на структурное ремоделирование, и при прекращении лечения воспаление возвращается [11]. Уровни взаимосвязи между характером воспаления, ремоделированием дыхательных путей, критериями контроля и тяжести астмы все ещё далеки от понимания.

Выявление характера воспаления бронхиального секрета и профиля клеточных элементов периферической крови можно рассматривать не только с точки зрения общих диагностических позиций в аспекте прогноза клинического течения БА. По сути, данный подход является фенотип-ориентированным в плане назначения противовоспалительной терапии, принимая во внимание, как особенности клеточной органи-

зации бронхиального воспаления, так и показатели системной реакции организма, что позволяет персонализировать медикаментозную терапию больных БА, в том числе в зависимости от характера реакции на холодовой стимул.

Таким образом, больные с отсутствием контроля БА характеризуются индукцией гранулоцитарного клеточного воспаления в бронхах под влиянием холодового триггера. Снижение уровня контроля над заболеванием и функции внешнего дыхания у больных БА с ХГДП ассоциируется с увеличением абсолютного количества эозинофилов в периферической крови.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Княжеская Н.П. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: новые представления о противовоспалительной терапии бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. №1. С.61–64.
2. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. №2. С.2–11.
3. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В., Афанасьева Е.Ю. 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. Вып.58. С.8–14.
4. 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 тяжёлой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмоло-

гия. 2016. Т.26, №6. С.701–707. doi:10.18093/086901892016266701707

5. Пирогов А.Б., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Ульянычев Н.В. Профиль воспаления бронхов и особенности клинического течения лёгкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.70. С.8–14. doi:10.12737/article\_5c1261aedeeb84.53569846

6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

7. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // Пульмонология. 2015. Т.25, №1. С.5–18. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18

8. Barnes N. 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

9. 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

10. 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.10. doi: 10.1186/1465-9921-12-10

11. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations // Allergy. 2007. Vol.62, №6. P.591–604. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x

12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2018). URL: <http://www.ginasthma.com>.

13. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perelman J.M., Naryshkina S.V., Maltseva T.A. Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy // Eur. Respir. J. 2013. Vol.42, Suppl.57. P.400.

14. Levy M., Andrews R., Buckingham R., Evans H., Francis C., Houston R., Lowe, D., Nasser S., Paton J., Puri N., Stewart K., Thomas M. Why asthma still kills: The national review of asthma deaths (NRAD). Project Report. Royal College of Physicians, London - Royal College of Physicians. 2014. URL: <http://eprints.uwe.ac.uk/23453/1/why-asthma-still-kills-full-report.pdf>

15. Levy M. L. Asthma still kills: little change over five decades // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2014. №24. P.14029. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.29

16. Lockey R.F. Asthma phenotypes: an approach to the diagnosis and treatment of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014. Vol.2, №6. P.682–685. doi:10.1016/j.jaip.2014.09.008

17. Luster A.D., Tager A.M. T-cell trafficking in asthma:

lipid mediators grease the way // Nat. Rev. Immunol. 2004. Vol.4, №9. P.711–724. doi:10.1038/nri1438

18. Maltseva T.A., Pirogov A.B., Kolosov V.P., Naryshkina S.V., Ushakova E.V. Cell composition of induced sputum in patients with uncontrolled asthma and its participation in the formation of cold hyperresponsiveness // Eur. Respir. J. 2013. Vol.42, Suppl.57. P.401.

19. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R., Brightling C.E., Pavord I.D. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies // Lancet Respir. Med. 2016. Vol.4, №7. P.549–556. doi:10.1016/s2213-2600(16)30031-5

20. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E., Crimi N., Vignola A.M., Morelli P., Nicolini G., Fabbri L.M. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol.356, №20. P.2040–2052. doi:10.1056/nejmoa063861

21. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., Bonini S., Craig T.J., Pearlman D.S., Rundell K.W., Silvers W.S., Storms W.W., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A., Lang D.M., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles S.A., Wallace D., Henderson W., Schwartz L., Kaufman D., Nsouli T., Shieken L., Rosario N. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010. Vol.105, № 6. P.1–47. doi:10.1056/nejmoa063861

## REFERENCES

1. Knyazheskaya N.P. Leukotriene receptor antagonists: new concepts of anti-inflammatory therapy of bronchial asthma. Atmosfera. *Pul'monologiya i allergologiya* 2007; 1:61–64 (in Russian)

2. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2014; 2:2–11 (in Russian).

3. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zinov'ev S.V., Afanas'eva E.Yu. Phenotypical features of bronchial inflammation in patients with asthma with different types of airway response to hyposmolar and cold stimuli. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2015; 58:8–14 (in Russian).

4. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.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:10.18093/086901892016266701707

5. Pirogov A.B., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Ulyanychev N.V. Profile of bronchial inflammation and clinical features of mild bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2018; 70:8–14 (in Russian). doi:10.12737/article\_5c1261aedeeb84.53569846

6. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Air-

way hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).

7. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L., Aleksandrin V.A., Filippova N.A., Kryakunov K.N. Searching the truth: what is bronchial asthma? *Russian Pulmonology* 2015; 25(1):5–18 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>

8. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(2Pt.2):S73–76. doi:10.1164/ajrccm.161.supplement\_1.l1ta-15

9. 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

10. 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. doi: 10.1186/1465-9921-12-10

11. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62(6):591–604. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x

12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2017). Available at: <http://www.ginasthma.com>

13. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perelman J.M., Naryshkina S.V., Maltseva T.A. Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(57Suppl):400s.

14. Levy M., Andrews R., Buckingham R., Evans H., Francis C., Houston R., Lowe D., Nasser S., Paton J., Puri N., Stewart K., Thomas M. Why asthma still kills: The national review of asthma deaths (NRAD). Project Report. Royal College of Physicians, London-Royal College of

Physicians. 2014. Available at: <http://eprints.uwe.ac.uk/23453/1/why-asthma-still-kills-full-report.pdf>

15. Levy M. L. Asthma still kills: little change over five decades. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24:14029. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.29

16. Lockey R.F. Asthma phenotypes: an approach to the diagnosis and treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2(6):682–685. doi:10.1016/j.jaip.2014.09.008

17. Luster A.D., Tager A.M. T-cell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(9):711–724. doi:10.1038/nri1438

18. Maltseva T.A., Pirogov A.B., Kolosov V.P., Naryshkina S.V., Ushakova E.V. Cell composition of induced sputum in patients with uncontrolled asthma and its participation in the formation of cold hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(57Suppl.):401s

19. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R., Brightling C.E., Pavord I.D. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4(7):549–556. doi:10.1016/s2213-2600(16)30031-5

20. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E., Crimi N., Vignola A.M., Morelli P., Nicolini G., Fabbri L.M. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(20):2040–2052. doi:10.1056/nejmoa063861

21. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., Bonini S., Craig T.J., Pearlman D.S., Rundell K.W., Silvers W.S., Storms W.W., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A., Lang D.M., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles S.A., Wallace D., Henderson W., Schwartz L., Kaufman D., Nsouli T., Shieken L., Rosario N. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(6):1–47. doi:10.1056/nejmoa063861

Поступила 14.02.2019

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов,

кандидат медицинских наук, доцент,

старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov,

MD, PhD, Associate professor, Senior staff scientist of 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](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)