

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.248-036.18-08

DOI: 10.12737/article_5c1261aedeb84.53569846

ПРОФИЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А.Б.Пирогов, Ю.М.Перельман, А.Г.Приходько, Н.В.Ульянычев

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

РЕЗЮМЕ

Гетерогенность воспаления дыхательных путей обуславливает особенности клинического течения лёгкой бронхиальной астмы (БА) и контроля заболевания. Цель исследования – изучение взаимосвязи между клиничко-функциональными параметрами и формой бронхиального воспаления у больных лёгким персистирующим течением БА на фоне применения стандартной базисной противовоспалительной терапии. У 198 больных лёгким течением БА (средний возраст $41,5 \pm 0,7$ лет) на фоне поддерживающей терапии низкими дозами ингаляционного глюкокортикостероидного препарата (ИГКС в дозе ≤ 500 мкг/сутки по беклометазона дипропионату) определяли уровень контроля над заболеванием по данным вопросника Asthma Control Test (ACT), функцию внешнего дыхания, реакцию дыхательных путей на 3-минутную изокапническую гипервентиляцию холодным (-20°C) воздухом, проводили сбор индуцированной мокроты (ИМ). В цитограммах ИМ подсчитывали содержание клеточных элементов. Цитохимическим методом в нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитах ИМ определяли активность миелопероксидазы (МПО) (в пикселях). В 1 группу ($n=43$; 22%) включены пациенты с эозинофильным паттерном бронхиального воспаления, во 2 группу ($n=155$; 78%) – пациенты со смешанным паттерном воспаления.

Во 2 группе, по отношению к больным 1 группы, в воспалительном профиле инфильтрата на фоне высокого содержания нейтрофилов ($34,6 \pm 1,1$ и $10,8 \pm 0,5\%$, соответственно; $p=0,000001$), найден повышенный уровень эозинофилов ($17,0 \pm 1,1$ и $21,2 \pm 1,8\%$, соответственно; $p=0,048$), обнаружено более высокое внутригранулярное депонирование фермента МПО ($85,8 \pm 3,5$ и $77,0 \pm 3,2$ пикселей, соответственно; $p=0,057$). Смешанный тип воспаления с доминирующим нейтрофильным компонентом и наибольшей активностью МПО ассоциировался с более выраженными клиническими симптомами болезни и низким уровнем контроля над болезнью ($16,0 \pm 0,7$ и $18,7 \pm 0,4$ баллов ACT, соответственно; $p=0,004$), более значимым нарушением вентиляционной функции лёгких (ОФВ₁ $89,4 \pm 1,4$ и $97,9 \pm 2,2\%$, соответственно; $p=0,005$) и более выраженной степенью падения ОФВ₁ в ответ на холодную бронхопровокацию ($-10,1 \pm 1,1$ и $-3,4 \pm 1,1\%$; соответственно; $p=0,002$), что обусловлено недостаточным протективным противовоспалительным эффектом используемого режима базисной терапии. Предложено дискриминантное уравнение, которое может служить в качестве дополнительного критерия эффективности противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, паттерны воспаления бронхов, противовоспалительная терапия.

SUMMARY

PROFILE OF BRONCHIAL INFLAMMATION
AND CLINICAL FEATURES OF MILD
BRONCHIAL ASTHMAA.B.Pirogov, J.M.Perelman, A.G.Prikhodko,
N.V.Ul'yanychev*Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Heterogeneity of respiratory tract inflammation determines the clinical course and control of mild asthma. The aim of the research was to study the relationship between clinical and functional parameters and the form of bronchial inflammation in patients with mild persistent asthma against the background of standard basic anti-inflammatory therapy. In 198 patients with mild asthma (the mean age was 41.5 ± 0.7 years old) against the background of maintenance therapy with low doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS at a dose ≤ 500 mcg/day by beclomethasone dipropionate), there were determined the level of asthma control according to the questionnaire Asthma Control Test (ACT), lung function, airway reaction to 3-minute isocapnic hyper-ventilation with cold (-20°C) air; there was done the collection of induced sputum (IS). The content of cells in cytograms of IS was assessed. The activity of myeloperoxidase (MPO) (in pixels) was measured by cytochemical method in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. Group 1 ($n=43$; 22%) included patients with the eosinophilic pattern of bronchial inflammation, group 2 ($n=155$; 78%) included patients with mixed pattern of inflammation. In group 2, unlike the patients of group 1, in the inflammatory profile of infiltrate against the background of high neutrophil content (34.6 ± 1.1 and $10.8 \pm 0.5\%$, respectively; $p=0.000001$), there was found an increased level of eosinophils (17.0 ± 1.1 vs. $21.2 \pm 1.8\%$, respectively; $p=0.048$), and there was revealed a higher intragranular deposition of MPO (85.8 ± 3.5 vs. 77.0 ± 3.2 pixels, respectively; $p=0.057$). The mixed type of inflammation with the dominant neutrophil component and the greatest activity of MPO was associated with more pronounced clinical symptoms of the disease and low level of asthma control (16.0 ± 0.7 vs. 18.7 ± 0.4 ACT points, respectively; $p=0.004$), lung function decrease (FEV_1 was 89.4 ± 1.4 vs. $97.9 \pm 2.2\%$, respectively; $p=0.005$) and degree of FEV_1 drop in response to bronchial provocation by cold air (-10.1 ± 1.1 vs. $-3.4 \pm 1.1\%$, respectively; $p=0.002$), due to insufficient anti-inflammatory effect of the used controller therapy. A discriminant equation is proposed, which can serve as an additional criterion for the effectiveness of anti-inflammatory therapy.

Key words: asthma, bronchial inflammation patterns, anti-inflammatory therapy.

В настоящее время достигнуты очевидные успехи в диагностике и, главным образом, в лечении бронхиальной астмы (БА) – одного из наиболее распростра-

нённых среди взрослого населения заболеваний бронхо-лёгочной системы [1, 6, 15]. По данным доказательных исследований, расширены представления о гетерогенности природы и вариабельности течения БА, выделено несколько фенотипов, дифференцируемых по клиническим проявлениям болезни, ведущему триггеру и характеру воспаления дыхательных путей, и, как следствие, разработаны и представлены на рынке новые высокоэффективные и безопасные средства терапии [1, 6, 7, 15–17]. Предложенные рядом авторов программы и фармакологические модели позволяют у 40–75% пациентов достигнуть стабильного или, по меньшей мере, хорошего контроля над БА при низкой вероятности обострений болезни [10]. Вместе с тем, в условиях реальной клинической практики в общей лечебной сети около 60% больных БА не имеют адекватного контроля над симптомами астмы в ответ на предложенную стандартную терапию; потенциально предотвратимые факторы выявляются более чем в 60% изученных случаев смертей от астмы [13, 14]. Отмечается, что даже для пациентов с лёгкой интермиттирующей формой БА может быть характерно неконтролируемое течение и развитие тяжёлых обострений, вплоть до фатального исхода [11, 13, 14].

Терапевтические неудачи у значительной части больных БА обусловлены, помимо недостаточной комплаентности пациентов и социально-экономических причин, недооценкой врачом при выборе тактики лечения конкретного больного особенностей профиля воспаления бронхов. Клеточно-гуморальная характеристика и степень выраженности хронического воспаления в дыхательных путях определяются сложным взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды, что обуславливает в ряде случаев рефрактерность к проводимой терапии, моделирует инертность снижения клинических проявлений астмы, а также потенцирует возможность обострений не только при тяжелой трудно контролируемой БА, но и при лёгкой, хорошо контролируемой форме болезни [11]. Приводятся данные о возможной сопряжённости достижений высокой стабильности (низкой вариабельности) и контроля БА с минимизацией выраженности воспаления бронхов у пациентов с лёгким течением болезни [11].

Цитологический анализ мокроты больных БА дает представление о морфофункциональном статусе клеточных эффекторов воспаления слизистой оболочки крупных, средних и мелких бронхов – эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Данные о количестве и ферментативной активности гранулоцитарных пулов а отношении миелопероксидазы (МПО) положены в основу выделения воспалительных паттернов у больных БА и ассоциаций различных паттернов с клиническими параметрами тяжелой трудно контролируемой астмы [3]. МПО является показателем интенсивности воспалительного повреждения тканей как катализатор образования высоко реакционноспособных гипогалогенитов – активных форм галогенов [2]. Вопросы, касающиеся воспаления бронхов у пациентов с лёгкой

персистирующей БА, затронуты лишь в единичных исследованиях [11]. Необходимо более углублённое изучение у таких больных морфологической организации эффекторов воспаления – популяции гранулоцитов, составляющих базис структурных паттернов воспаления дыхательных путей, в аспекте влияния воспалительных фенотипов на формирование различных вариантов течения лёгкой формы астмы и достижения клинического контроля над заболеванием.

Цель настоящего исследования состояла в изучении взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами и формой бронхиального воспаления у больных БА лёгкого персистирующего течения на фоне стандартной базисной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 198 больных в возрасте от 39 до 50 лет (средний возраст $41,5 \pm 0,7$ лет), обоего пола (мужчин 87, женщин 111) с длительностью заболевания более 1 года и ранее установленным диагнозом лёгкой персистирующей БА, согласно критериям GINA [12].

Критериями включения пациентов в исследование были: мужской и женский пол, возраст ≥ 20 лет и ≤ 60 лет; показатель объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) более 80% от должного значения (установленный в рамках проведения спирометрии в течение 7 дней до включения в исследование); базовая поддерживающая терапия низкими дозами ингаляционного глюкокортикостероидного препарата (ИГКС в дозе ≤ 500 мкг/сутки по беклометазона дипропионату) в течение не менее 24 недель до момента проведения клинического осмотра, функционального тестирования и забора биологического материала.

Пациентам, включённым в исследование, выполнялось мониторингирование клинических симптомов астмы; исследование функции внешнего дыхания с анализом кривой поток-объём форсированного выдоха по стандартной методике при спирометрическом исследовании на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) ($ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{25-75}$) с оценкой реакции дыхательных путей на введение β_2 -агониста (сальбутамол) [5]; оценкой реакции дыхательных путей на холодовой стимул ($\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$) при стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [5]; сбор и цитологическое исследование микропрепаратов индуцированной мокроты (ИМ) по общепринятой методике [9].

Цитохимическое исследование активности фермента МПО эозинофильных и нейтрофильных гранулярных лейкоцитов проводилось в мазках ИМ по методу Грэхема-Кнолля [8] с докраской после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азур-2. Изображения микропрепаратов получали с помощью цифровой видеокамеры ДСМ 510 с системой захвата изображения. Для цифровой обработки изображений клеток использовали компьютерные программы Image Tool и Optika Vision Pro (Италия), Mac

Biophotonics Image S (США). На основании полученных данных рассчитывался средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (в пикселях).

Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с международными стандартами проведения спирометрического исследования, бронхолитическая терапия отменялась за 12 часов до предполагаемой процедуры.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Все пациенты были подробно информированы и 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).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными в процентах частотами. Для определения достоверности различий в выборках с нормальным распределением использовали непарный критерий Стьюдента (t), при отклонении распределения от нормального – непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К. Пирсона) для четырёхпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями 3,84 для 5%-й вероятности. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ по Пирсону, рассчитывали коэффициент корреляции (r). По данным дискриминантного анализа определяли дискриминантную функцию с вероятностью различий не менее 95%, строили дискриминантное уравнение. Для всех величин принимали во внимание уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для определения ассоциаций между параметрами клинических проявлений астмы и клеточным паттерном воспаления дыхательных путей, оцениваемым по количественному соотношению внутри популяции гранулоцитов, с учётом нижней границы допустимой нормы содержания в мокроте нейтрофилов, составляющей 16,5% [4], исследуемые больные БА были распределены в группы. В 1 группу (n=43) вошли пациенты с эозинофильным паттерном бронхиального воспаления ($\geq 2\%$ эозинофилов и $< 16,5\%$ нейтрофилов в цитограммах ИМ), во 2 группу (n=155) – пациенты со смешанным паттерном воспаления ($\geq 2\%$ эозинофи-

лов и $\geq 16,5\%$ нейтрофилов). При том, что во 2 группе, по отношению к больным 1 группы, в воспалительном профиле инфильтрата бронхов существенно превалировало число нейтрофилов ($34,6 \pm 1,1$ и $10,8 \pm 0,5\%$, соответственно; $p=0,000001$), уровень эозинофилов был также достаточно высоким ($17,0 \pm 1,1$ и $21,2 \pm 1,8\%$; $p=0,048$), на фоне этого регистрировалось снижение числа макрофагов в мокроте ($43,0 \pm 1,3$ и $62,8 \pm 2,5\%$; $p=0,000001$). Обращает на себя внимание, что уже при лёгкой стадии заболевания превалирующим фенотипом бронхиального воспаления у астматиков был смешанный, который присутствовал в 78% случаев, тогда как доля больных с эозинофильным паттерном составила 22%. Вариант с уровнем эозинофилов $\leq 2\%$ в исследуемой популяции больных с лёгкой формой БА не выявлен.

При исследовании активности МПО, содержащейся в цитоплазматических гранулах эозинофилов и нейтрофилов ИМ, у пациентов 2 группы по отношению к 1 группе было обнаружена тенденция к более выраженному внутригранулярному депонированию фермента ($85,8 \pm 3,5$ и $77,0 \pm 3,2$ пикселей, соответственно; $p=0,057$). Поскольку уровень концентрации и активности МПО внутри и вне гранулоцитов, продуцирующих фермент в лизосомах, зависит от потребности в генерации активных форм галогенов, можно предположить, что нарастание пероксидазного резерва гранулоцитов больных смешанной БА было связано с ускорением экзоцитоза и утилизации фермента, накоплением продуктов деятельности МПО – агрессивных галогенсодержащих реагентов – в экстрацеллюлярном пространстве. Судя по тенденции к повышению СЦК МПО при смешанном типе воспаления, рост уровня пероксидазосодержащих гранул в клетках-эффекторах свидетельствовал об активизации свободнорадикального окисления, эскалации окислительно-восстановительного дисбаланса и воспаления в бронхах,

иницируемых преимущественно нейтрофилами. По всей вероятности, именно за счёт высокого количества нейтрофилов реализовалась наибольшая провоспалительная активность пероксидазы. На ведущую роль содержания нейтрофилов в стимуляции активности МПО в эффекторных клетках указывала найденная во 2 группе корреляционная связь между количеством нейтрофилов и показателем СЦК МПО гранулоцитов ИМ пациентов ($r=0,26$; $p=0,015$).

Нами была проведена оценка клинических проявлений астмы: анализ частоты эпизодов затруднённого дыхания в дневное и ночное время, использование бронхолитиков короткого действия, особое внимание уделялось симптомам заболевания за последнюю неделю перед исследованием, также подсчитывалось количество обострений, связанных с болезнью за 6 месяцев. Как оказалось, больные БА, имевшие смешанный тип воспаления (2 группа), несмотря на получаемую базисную терапию ИГКС, чаще испытывали дыхательный дискомфорт и потребность в использовании препаратов неотложной помощи по сравнению с пациентами 1 группы, что непосредственно отражалось на результатах спирометрического исследования (табл.). Пациенты 2 группы имели более низкие значения параметров бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$ и $МОС_{25-75}$) и существенно более значимый прирост $ОФВ_1$ в ответ на пробу с β_2 -агонистом, они активнее реагировали на острую бронхопровокацию холодным воздухом. Частота встречаемости лиц с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей во 2 группе была достоверно выше, по сравнению с 1 группой (51,4 и 28,6%, $\chi^2=6,15$; $p<0,05$, соответственно). Согласно данным вопросника Asthma Control Test (ACT), у большинства представителей 2 группы отмечался существенно более низкий уровень контроля над заболеванием и большее число обострений астмы.

Таблица

Сравнительная клиничко-функциональная характеристика больных БА (M±m)

Показатели	1 группа	2 группа	p
Возраст, лет	39,1±1,0	45,6±1,3	p=0,005
Количество симптомов астмы за последние 7 дней до проведения исследования	2,3±0,2	3,1±0,3	p=0,047
Использование β_2 -агониста короткого действия за последние 7 дней (кол-во/сутки)	1,8±0,3	2,6±0,4	p=0,06
Количество обострений за предшествующие 24 недели до проведения исследования	1,2±0,1	1,3±0,2	
ACT, баллы	18,7±0,4	16,0±0,7	p=0,004
$ОФВ_1$, % долж.	97,9±2,2	89,4±1,4	p=0,005
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	75,7±1,1	71,9±0,7	p=0,009
$МОС_{25-75}$, % долж.	74,1±4,5	62,0±2,1	p=0,01
$\Delta ОФВ_{1Б}$, %	7,2±1,4	11,5±1,4	p=0,042
$\Delta ОФВ_1$ ИГХВ, %	-3,4±1,1	-10,1±1,1	p=0,002

Примечание: p – достоверность различий показателя между группами; ИГХВ – изменение показателя в ответ на пробу ИГХВ; Б – изменение показателя в ответ на введение β_2 -агониста.

Утверждение об интенсификации воспаления у больных со смешанным паттерном по сравнению с пациентами, в воспалительном паттерне которых преобладают эозинофилы, об усугублении клинических проявлений лёгкой БА за счёт увеличения числа и пероксидазной активности нейтрофилов, служит основанием для рассмотрения морфофункциональных показателей популяции гранулоцитов в качестве предикторов течения, а также терапии болезни. В обзоре мировых исследований, посвящённых морфологическому фенотипированию астмы и диагностическому значению фенотипов [7], изложены мнения о наибольшей частоте встречаемости нейтрофильного фенотипа воспаления во время обострения БА, тогда как в период ремиссии преобладает эозинофильный воспалительный фенотип, сопровождающий хороший ответ пациентов на лечение ИГКС и анти ИЛ-5 препаратами. В процессе противовоспалительной терапии отмечены очевидные сдвиги в клеточном составе мокроты пациентов, происходящие за счёт изменений содержания эозинофилов при стабильных количественных показателях пула нейтрофилов [4]. Следовательно, в противоположность сегменту нейтрофилов, приведённые данные позволяют интерпретировать параметры эозинофильного звена воспалительного профиля бронхов как возможного прогностического маркера успешности применения базисной противовоспалительной терапии.

Опираясь на представленное выше мнение, из обеих групп обследуемых выделены больные, достигшие контроля над астмой (≥ 20 баллов), согласно результатам опроса пациентов по АСТ ($22,9 \pm 0,5$ и $22,2 \pm 0,3$ баллов, соответственно) и лица показавшие плохой контроль над БА ($16,3 \pm 0,6$ и $13,2 \pm 0,3$ баллов; $p=0,004$). Оказалось, что у пациентов, успешно контролировавших астму, процент содержания эозинофилов в мокроте был достоверно ниже, чем в группах больных с отсутствием контроля заболевания (рис. 1). Мы обратили внимание, что в группе больных со смешанным воспалительным паттерном, даже при контролируемом течении показатели бронхиальной проходимости были значимо ниже, чем у лиц с эозинофильным типом мокроты, с достоверными различиями на уровне мелких дыхательных путей ($МОС_{25-75}$). Кроме того, этих больных активнее реагировали на пробу с β_2 -агонистом, а также кратковременную ингаляцию холодного воздуха при бронхопровокации (рис. 2). Как показал корреляционный анализ, у лиц с высоким содержанием нейтрофилов в мокроте, увеличение числа эозинофилов значимо влияло на проходимость дыхательных путей: $ОФВ_1$ и $МОС_{25-75}$ ($r=-0,32$; $p=0,034$; $r=-0,34$; $p=0,032$), величину реакции бронхов ($\Delta ОФВ_{1Б}$) после ингаляции бронхолитика ($r=0,41$; $p=0,006$) и потерей контроля (АСТ) над БА ($r=-0,17$; $p=0,022$).

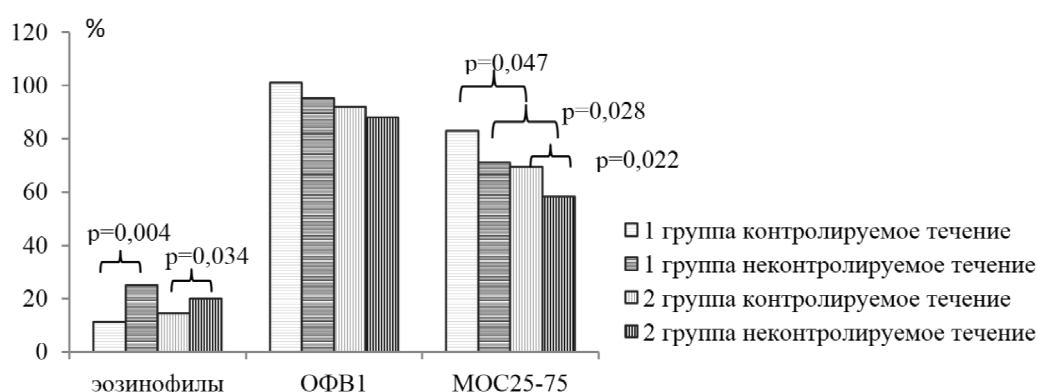


Рис. 1. Эозинофилы мокроты и бронхиальная проходимость у больных с контролируемым и неконтролируемым течением БА.

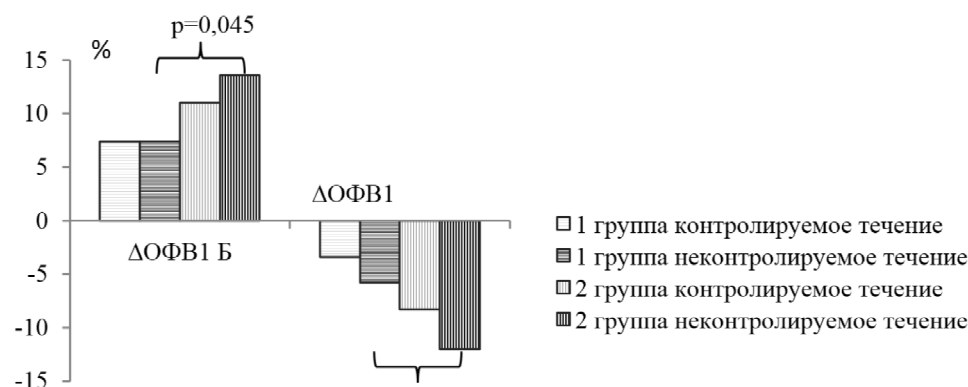


Рис. 2. Изменение ОФВ1 у больных с контролируемым и неконтролируемым течением БА после пробы с β_2 -агонистом и пробы ИГХВ.

В результате проведенного дискриминантного анализа, нами было построено дискриминантное уравнение, использование которого в реальной клинической практике может служить в качестве способа прогнозирования достижения уровня контроля лёгкой формы БА и позволит выбрать фенотип-ориентированный фармакотерапевтический режим ведения пациентов с эозинофильным паттерном воспаления дыхательных путей:

$$D=1,38 \times \text{Эозинофилы} (\%),$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 20,1. Превышение граничного значения свидетельствует о высокой вероятности отсутствия контроля и неэффективности назначенной базисной терапии. Вероятность различий выборок составила 97,86%, вероятность правильной классификации – 65,2%.

Таким образом, в общей популяции больных лёгким персистирующим течением БА воспаление слизистой оболочки дыхательных путей представлено двумя клеточными паттернами: эозинофильным (в 22% случаев) и смешанным (в 78% случаев). Смешанный, с доминирующим нейтрофильным пулом гранулоцитов, тип бронхиального воспаления у больных БА ассоциируется с более низким уровнем контроля заболевания, большей степенью реакции бронхов на провокацию холодным воздухом, по сравнению с эозинофильным фенотипом, что обусловлено недостаточным протективным противовоспалительным эффектом предложенного режима базисной терапии. Предложенное нами дискриминантное уравнение, построенное на основе оценки клеточного профиля ИМ, может служить в качестве дополнительного критерия эффективности базисной противовоспалительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. №2. С.2–11.
2. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // Вестник РАМН. 2010. №1. С.27–39.
3. 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 // Пульмонология. 2016. Т.26, №6. С.701–707. doi:10.18093/086901892016266701707
4. 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
5. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
6. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат, 2011. 344 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. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия: пер. с англ. / под ред. Н.С. Кисляк. М.: Медицина, 1983. 318 с.
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. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Peterson S., Ostlund O., Sears M.R., Jenkins C., Humbert M., Buhl R., Harrison T.W., Quirce S., O'Byrne P.M. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol.125, №3. P.600–608. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.033
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. 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>
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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

REFERENCES

1. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2014; 2:2–11 (in Russian).
2. Panasenko O.M., Sergienko V.I. Halogenizing stress and its biomarkers. *Vestnik Rossijskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2010; (1):27–39 (in Russian).
3. 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
4. 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* 2016; 61:16–24 (in Russian). doi:10.12737/21434
5. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway Hyperreactivity. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
6. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. Many-faced bronchial asthma. Diagnosis, treatment and prevention. St. Petersburg: Nordmedizdat; 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. Hayhoe F.G.J., Quaglino D. Haematological cytochemistry. Moscow: Meditsina; 1983 (in Russian).
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. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Peterson S., Ostlund O., Sears M.R., Jenkins C., Humbert M., Buhl R., Harrison T.W., Quirce S., O'Byrne P.M. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(3):600–608. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.033
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., Raheison 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. 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>

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

15. 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

16. 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

17. 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

Дополнительная информация.

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

Исследование проводилось без участия спонсоров.

Благодарность: Выражаем благодарность, кандидату медицинских наук, старшему научному сотруднику Зиновьеву Сергею Васильевичу за сотрудничество и помощь в обработке цитологического материала проведённого исследования.

Поступила 15.08.2018

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

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