

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Баранов Дмитрий Зафарович

«Роль аллергического и инфекционного воспаления в развитии
бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и их
сочетания»

3.1.29.

Пульмонология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Трофимов Василий Иванович

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы.....	17
1.2. Современные представления о патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких.....	36
1.3. Современные представления о формировании сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких.....	48
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. Общая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	54
2.2. Методы исследования.....	68
2.3. Статистический анализ.....	71
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	73
3.1. Показатели уровня периостина в группах обследованных больных.....	73
3.2. Показатели уровня прокальцитонина в группах обследованных больных.....	78
3.3. Показатели фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе в группах обследованных больных.....	85
3.4. Показатели уровня общего IgE в группах обследованных больных.....	89

3.5. Анализ других показателей воспаления, определяемых в крови, в группах обследованных больных	96
3.6. Анализ культур возбудителей по результатам посева мокроты в группах обследованных больных	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) являются самыми распространёнными заболеваниями дыхательной системы [43]. Прямые затраты, вызванные этими заболеваниями, связанные с оплатой госпитализации, обследования и лечения, а также не прямые расходы, обусловленные утратой трудоспособности пациентов, составляют значительное бремя для экономик стран по всему миру [149, 234].

Согласно документу «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (GINA) «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» 2020 года [155], бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Бронхиальная астма определяется наличием респираторных симптомов таких как хрипы, затруднение дыхания, заложенность в груди и кашель, которые изменяются с течением времени и по интенсивности, наряду с переменным ограничением экспираторного потока.

В настоящее время в мире насчитывается более 350 млн. больных бронхиальной астмой, и её распространённость продолжает возрастать, что особенно характерно для развивающихся стран [98]. В России она ежегодно возрастает на 7% [89]. По данным российского исследования расчётная заболеваемость астмой составляет около 103,2 новых случаев на 100 тысяч населения [108]. Среди взрослых людей её распространённость во всём мире варьирует от 1% до 21% по различным оценкам. По данным использования программы «Международного исследования астмы и аллергии у детей» (ISAAC) в России насчитывается около 7 млн. пациентов с этим заболеванием. По данным проведённого в России среди взрослых

людей исследования «Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями» (GARD) симптомы бронхиальной астмы выявлены у четверти участников исследования [89]. Оценочная распространённость бронхиальной астмы среди взрослых лиц младше 45 лет для разных стран составляет: Австралии 21,5%, Швеции 20,2%, Великобритании 18,2%, Нидерландов 15,3%, Бразилии 13%, Вьетнама 1%, Боснии-Герцеговины и Китая 1,4% [149]. В Европе средняя распространённость этого заболевания составляет 3,8% [108]. В Соединённых штатах Америки (США) среди взрослого населения этот показатель близок к 8,4% [149]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год бронхиальная астма становится причиной утраты 15 млн. лет жизни, изменённых или утерянных в связи с нетрудоспособностью (DALY), около 1,1% мирового ущерба из-за болезней [89, 164]. Бронхиальная астма ежегодно становится причиной смерти 250 – 345 тысяч человек по всему миру [43, 214]. В нашей стране показатель смертности от этого заболевания составляет около 2,3 случаев на 100 тысяч населения [108].

Согласно документу «Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни лёгких» (GOLD) «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» 2020 года [156], ХОБЛ – это распространённое заболевание, которое можно предотвращать и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока вследствие нарушений на уровне дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызываемых значимым воздействием вредных частиц или газов, на которые оказывают влияние факторы человеческого организма, включая нарушение развития лёгких.

Распространённость ХОБЛ в мире варьирует от 4% до 25% взрослого населения [77]. По данным исследования «Бремени обструктивной болезни

лёгких» (BOLD) ХОБЛ страдает 10% мирового населения старше 40 лет. В мире насчитывается около 210 млн. пациентов с ХОБЛ [43]. По данным российского исследования расчётная заболеваемость ХОБЛ составляет около 62,6 новых случаев на 100 тысяч населения [108]. Мировые распространённость и заболеваемость ХОБЛ отмечаются тенденцией к росту, причём наибольший рост отмечается среди женщин, что, возможно, обусловлено увеличением числа женщин, потребляющих табак [77, 200].

По данным метаанализа [200] исследований с общим количеством участников, превышающим 3 миллиона, распространённость ХОБЛ в общей популяции составила 13,09% для мужчин и 7,59% для женщин, в то время как для лиц старше 40 лет аналогичные показатели составили 14,71% и 8,7%, соответственно. Среди мужчин распространённость заболевания была наибольшей в Юго-Восточном азиатском регионе D (11,34%), наименьшей – в американском регионе B (6,44%). Для женщин наивысшие показатели отмечены для американского региона A (7,3%), наименьшие – для американского региона B (2,49%). В зависимости от величины среднего дохода распространённость ХОБЛ среди мужчин была максимальной в странах с доходом выше среднего (9%), минимальной – в странах с доходом ниже среднего (7,49%); для женщин максимальные значения отмечены для стран с высоким доходом (6,32%) и минимальные – для стран с доходом ниже среднего (2,98%). И для мужчин, и для женщин высшие показатели распространённости ХОБЛ зафиксированы среди городских жителей: 13,03% и 8,34%, соответственно.

В России распространённость ХОБЛ составляет около 14,5 – 15,3% населения [43, 108]. В США ХОБЛ страдают 10 – 16 млн. пациентов (около 4,6% населения) [43, 77]. В Европе распространённость ХОБЛ II – IV стадий составляет 4 – 10% взрослых людей. В Польше ХОБЛ страдают около 10,7% городского населения. Во Франции от ХОБЛ страдают около 1,48% населения. Около 4,1% индийской городской популяции поражено ХОБЛ. В

Южной Корее среди лиц старше 45 лет ХОБЛ страдают 25,8% мужчин и 9,6% женщин [77]. Данное заболевание является причиной утраты 2,6% DALY по всему миру [164]. ХОБЛ является единственным хроническим заболеванием, смертность от которого продолжает увеличиваться [77]. Такими темпами в ближайшие годы ХОБЛ станет третьей самой частой причиной смерти во всём мире. Ежегодно около 2,7 млн. человек во всём мире умирает от данного заболевания. В Европе смертность от ХОБЛ составляет 2,3 – 41,4 случаев на 100 тысяч населения. В США данный показатель составляет 18,6 случаев на 100 тысяч населения. Наивысшие показатели смертности от ХОБЛ приходятся на Китай (131,5), и Индию (102,3 случая на 100 тысяч населения). В России смертность от ХОБЛ составляет 16,2 случая на 100 тысяч населения [43].

В «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» 2020 года [155], равно как и в совместном документе GINA и GOLD 2017 года [144] отсутствует определение сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ (АСО) в силу клинической неоднородности АСО как такового. Предлагается следующее описание АСО [144]: персистирующее ограничение воздушного потока наряду с клиническими особенностями, согласующимися как с бронхиальной астмой, так и с ХОБЛ.

В настоящее время в мировом медицинском сообществе отсутствуют унифицированные критерии диагностики АСО. Предлагаются различные диагностические подходы, из них чаще используемыми являются испанские критерии, критерии Американского торакального общества (ATS) и совместного документа GINA и GOLD 2017 года. По данным совместного документа GINA и GOLD 2017 года [144] диагноз сочетания астма-ХОБЛ валиден в том случае, когда у одного пациента обнаруживается идентичное количество характеристик, предложенных в данном документе, свойственных как для бронхиальной астмы, так и для ХОБЛ. Испанские критерии предполагают у пациента с ХОБЛ диагноз АСО при наличии у

одного пациента двух больших или одного большого и двух малых критериев. К большим испанским критериям относятся: прирост объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более 15% и 400 мл после пробы с бронхолитиком; эозинофилия мокроты; наличие бронхиальной астмы в анамнезе. К малым испанским критериям относятся: повышение общего иммуноглобулина Е (IgE); прирост ОФВ₁ более 12% и 200 мл после пробы с бронхолитиком при двух и более измерениях; атопический анамнез [103].

Согласно рекомендациям ATS диагноз сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ правомочен при наличии у одного пациента всех трёх больших критериев и хотя бы одного малого критерия. К большим критериям ATS относятся персистирующее ограничение воздушного потока при возрасте 40 лет и старше; индекс курильщика более 10 пачка-лет или эквивалентное воздействие загрязнённого воздуха; документированное наличие бронхиальной астмы до 40 лет или обратимость обструкции при пробе с бронхолитиком более 400 мл. Малые критерии ATS включают в себя документированное наличие атопии или аллергического ринита; обратимость обструкции при пробе с бронхолитиком более 12% и 200 мл при двух измерениях; эозинофилию крови более 300/мкл [226].

Авторы исследования [226] провели сравнение частоты выявления АСО среди пациентов с ХОБЛ, включённых в «Корейское исследование подтипов ХОБЛ» (KOCOSS), на основании критериев ATS и модифицированных испанских критериев. Диагноз сочетания АСО у пациентов с ХОБЛ на основании модифицированных испанских критериев ставился при наличии одного большого критерия (прирост ОФВ₁ более 15% и 400 мл после пробы с бронхолитиком; наличие бронхиальной астмы в анамнезе) или двух малых критериев (повышение общего IgE более 100 МЕ/мл или атопический анамнез; эозинофилия крови выше 5%; прирост ОФВ₁ более 12% и 200 мл после пробы с бронхолитиком при двух и более

измерениях). При этом частота выявления сочетания астма-ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ по модифицированным испанским критериям составила 47,7%, в то время как по критериям ATS лишь 1,9%. Двадцатикратное различие в показателях распространённости АСО, основанных на разных критериях, среди одной и той же популяции иллюстрирует несостоятельность оценки истинного значения данного эпидемиологического показателя, поскольку разные авторы могут использовать отличные диагностические критерии.

Распространённость сочетания астма-ХОБЛ изучена недостаточно хорошо, и имеющиеся к настоящему времени данные мировой литературы противоречивы [103, 226, 233]. По данным Gibson и McDonald (2015г.) на долю АСО приходится до 20% всех бронхообструктивных заболеваний. Известно, что распространённость АСО, равно как и ХОБЛ, увеличивается с возрастом [103]. Мировую заболеваемость сочетанием астма-ХОБЛ оценить довольно трудно вследствие отсутствия надлежащих данных в литературе. Показатель заболеваемости для ряда стран составил: для Канады 210, для Дании 64, для Тайваня 70 новых случаев на 100 тысяч населения в год [164]. 3,2 – 61% пациентов с бронхиальной астмой имеют сочетание данного заболевания с ХОБЛ [103, 164]. У 3,3 – 66% пациентов с изначальной ХОБЛ позднее дополнительно диагностируется бронхиальная астма [226, 233].

В проведённом исследовании [196] авторы изучали распространённость сочетания астма-ХОБЛ в странах со средним и низким доходом. Они получили величину распространённости АСО среди лиц старше 35-45 лет в диапазоне от 0% в Сельском Пуно (Перу) до 7,8% в Матлабе (Бангладеш) со средним значением для всех включённых в исследование стран 3,8%. В данном исследовании АСО был диагностирован у 43,8% пациентов с ХОБЛ и 21,7% пациентов с бронхиальной астмой.

По данным проведённого «Латиноамериканского исследовательского проекта по обструктивным заболеваниям лёгких» (PLATINO) средняя

распространённость сочетания астма-ХОБЛ составила 1,8% [164]. По данным «Исследования респираторного здоровья европейского общества» (ECRHS) распространённость АСО составила 3,1% [196]. Анализ проведённого в США «Национального исследования здоровья и питания» (NHANES) среди лиц старше 40 лет выявил распространённость данной патологии 0,96%, среди астматиков – 14,6%, а среди пациентов с ХОБЛ – 12,59% [192]. Разброс значений распространённости сочетания астма-ХОБЛ в мировой популяции составляет 0,3 – 11,1% [164, 233].

С учётом вышеизложенных данных о высокой распространённости, существенном влиянии на трудоспособность пациентов представляется актуальным исследование механизмов патогенеза бронхообструктивных заболеваний: бронхиальной астмы, ХОБЛ и их сочетания.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы патогенеза бронхиальной астмы и ХОБЛ, несмотря на достаточное количество публикаций по данной тематике, нельзя считать полностью изученными. К настоящему времени стало очевидным, что считавшееся ранее универсальным механизмом развития бронхиальной астмы аллергическое воспаление не играет ведущей роли в ряде фенотипов заболевания. В связи с этим больше внимания уделяется вопросам изучения нейтрофильного, инфекционного воспаления при бронхиальной астме. В основе развития ХОБЛ лежит хроническое (преимущественно нейтрофильное и макрофагальное) воспаление в ответ на воздействие экзогенных веществ с участием вирусных и бактериальных возбудителей. Между тем аллергические компоненты воспаления при ХОБЛ, в частности бронхиальная гиперреактивность, всё более представляются важными для изучения, поскольку предрасполагают к развитию данного заболевания [102, 103, 233]. Сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ у одного пациента, которое интенсивно изучается на протяжении последних десяти лет, является новым собирательным термином для неоднородной группы

пациентов, имеющих признаки и того, и другого заболевания. Известно, что пациенты с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ характеризуются худшим качеством жизни по сравнению с каждым заболеванием по отдельности [103]. Вместе с тем сравнительно недавняя история изучения АСО, отсутствие консенсуса по критериям его диагностики обуславливают фрагментарность представлений о вопросах патогенеза сочетания астма-ХОБЛ и возможностях его предотвращения.

Цель работы – оценить значение аллергического и инфекционного воспаления в развитии бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетания, уточнить взаимоотношения инфекционного и аллергического компонентов воспаления при бронхообструктивных заболеваниях.

Задачи исследования:

1. Изучить возможную роль периостина в качестве маркера аллергического воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.
2. Оценить значение уровня прокальцитонина в качестве маркера инфекционного воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.
3. Исследовать взаимоотношения инфекционного и аллергического компонентов воспаления у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ.
4. Изучить возможность использования фракции оксида азота (II) в выдыхаемом воздухе (FeNO) для оценки аллергического и инфекционного воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.
5. Исследовать спектр микробных возбудителей в мокроте и их возможные связи с маркерами воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка спектра показателей (периостин и прокальцитонин крови, FeNO) у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием, их описательный, сравнительный и корреляционный анализ, что позволило уточнить роль аллергического и инфекционного воспаления при бронхообструктивных заболеваниях.

Впервые продемонстрировано участие периостина в аллергическом воспалении у пациентов с ХОБЛ, что позволило подтвердить данные о роли аллергического воспаления в патогенезе ХОБЛ.

Впервые продемонстрировано участие прокальцитонина в инфекционном воспалении у пациентов с бронхиальной астмой как в фазе выраженного обострения, так и в фазе стихающего/вялотекущего обострения, что позволило подтвердить наличие инфекционного воспаления при бронхиальной астме даже вне выраженного обострения.

Впервые продемонстрированы взаимоотношения прокальцитонина с участниками аллергического воспаления (эозинофилы крови) у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ, что позволило выявить следующие особенности воспаления при АСО: при высоком уровне инфекционного воспаления проявления аллергического воспаления минимальны, и наоборот.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный в настоящем исследовании диагностический подход позволяет оценить наличие и степень выраженности аллергического воспаления у пациентов с ХОБЛ на основании определения уровня периостина крови, что уточняет данные о патогенезе аллергического воспаления при данном заболевании и может способствовать рациональному назначению терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) таким пациентам.

Также разработанный диагностический подход может способствовать оценке наличия и степени выраженности инфекционного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой не только в фазу выраженного обострения, но и при вялотекущем/стихающем обострении на основании определения уровня прокальцитонина крови, что расширяет имеющиеся представления об особенностях патогенеза инфекционного воспаления при бронхиальной астме и позволит рационально подойти к назначению антибактериальной терапии таким пациентам.

Разработанный диагностический подход для комплексной оценки воспаления у пациентов с АСО на основании определения периостина и прокальцитонина крови, FeNO позволит установить ведущий компонент воспаления у данного пациента и рационально подойти к назначению соответствующей терапии.

Результаты работы внедрены в лечебную практику терапевтического отделения №2 клиники научно-исследовательского института (НИИ) ревматологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе кафедры терапии госпитальной им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в программах обучения студентов, а также слушателей цикла постдипломного образования.

Методология и методы исследования

Методология настоящего исследования включает в себя применение общенаучных теоретических и экспериментальных методов, в т.ч. анализа, синтеза, классификации, эксперимента, сравнения. Объектом исследования

являются пациенты с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием. Предметом исследования являются вопросы патогенеза бронхиальной астмы, ХОБЛ и их сочетания, взаимоотношений инфекционного и аллергического компонентов воспаления при бронхообструктивных заболеваниях. В работе использованы следующие методы исследований: клинический (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр), лабораторные, инструментальные, статистический (описательный, сравнительный, корреляционный).

Положения, выносимые на защиту

1. При бронхиальной астме наряду с аллергическим воспалением имеет место инфекционное воспаление. При ХОБЛ наряду с инфекционным воспалением имеет место аллергическое воспаление. Выраженность аллергического и инфекционного воспаления при бронхиальной астме, ХОБЛ и их сочетании варьирует у различных больных индивидуально.
2. Периостин участвует у ряда пациентов с ХОБЛ в развитии аллергического воспаления и может служить его маркёром у данной категории пациентов.
3. Прокальцитонин участвует в развитии инфекционного воспаления у ряда пациентов с бронхиальной астмой и АСО и может служить его маркёром у данных категорий пациентов.
4. Такие маркёры воспаления как периостин и прокальцитонин могут быть использованы для количественной оценки активности аллергического и инфекционного воспаления, соответственно, поскольку они связаны с усилением воспаления при обострении бронхиальной астмы, ХОБЛ и АСО.
5. Аллергическое и инфекционное воспаление при сочетании астма-ХОБЛ характеризуются следующими взаимоотношениями: при высоком уровне инфекционного воспаления проявления аллергического воспаления минимальны, и наоборот.

Степень достоверности и апробация результатов

Уровень достоверности результатов, полученных в настоящей работе, обусловлен применением современных методов диагностики, адекватных для решения поставленных задач, репрезентативным объёмом выборки, статистической обработкой с использованием непараметрических методов, логической согласованностью полученных данных.

Результаты диссертации доложены на конгрессах: «XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания» в 2020 году и «XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания» в 2021 году (г. Москва), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» в 2021 году (г. Санкт-Петербург), «XVI Национальном конгрессе терапевтов» в 2021 году (г. Москва).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии РФ.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автором лично был осуществлён подготовительный этап исследования: постановка цели и задач, анализ литературы по теме диссертации. Автор непосредственно участвовал во включении пациентов в исследование, их клиническом обследовании, сборе и систематизации лабораторных и инструментальных исследований. Автором лично выполнялось определение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе. Автором лично составлена электронная база данных, проведён статистический анализ. Автор принимал участие в подготовке публикаций по теме исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой характеристике больных и методам исследования, двух глав

собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Работа изложена на 176 страницах печатного текста, содержит 14 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 239 источников, из них 120 отечественной и 119 зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы

Бронхиальная астма относится к хроническим заболеваниям, в развитии которых принимают участие внутренние факторы, обусловленные активностью ряда генов, сложно взаимодействующие с факторами внешней среды [8, 35]. В конечном счёте такое взаимодействие приводит к развитию и поддержанию воспаления в бронхах, сопровождающемуся бронхиальной гиперреактивностью и дыхательными нарушениями по обструктивному типу.

Взаимодействие организма человека с внешними для него факторами начинается еще во внутриутробном периоде, причём с учётом высокой его уязвимости к многочисленным средовым факторам внешнее воздействие в анте- и перинатальном периодах может оказаться ключевым для развития бронхиальной дисфункции. Перинатальная патология, обусловленная повреждением центральной нервной системы (ЦНС), способна оказывать непосредственное влияние на мышечный тонус бронхов и клеточное воспаление при бронхиальной астме. Чувствительные волокна нехолинергической неадренергической нервной системы при стимуляции не только способны влиять на активность вагусной иннервации дыхательных путей, но и выделяют нейропептиды, из которых наиболее изученными в вопросах патогенеза бронхиальной астмы являются нейрокинин А и субстанция Р. Данные вещества выделяются нервными окончаниями под воздействием внешней стимуляции, например, аэроаллергенами, а также под влиянием медиаторов воспаления. Предполагается, что нейропептиды способны выделяться также эпителиальными клетками слизистой и иммунными клетками. Основной эффект нейрокинаина А опосредован стимуляцией рецепторов 2-го типа на гладкомышечных клетках

дыхательных путей и проявляется бронхоспазмом. Преимущественный механизм влияния субстанции Р на воспаление обусловлен стимуляцией рецепторов 1-го типа. Так, субстанция Р повышает выработку интерлейкинов 1, 3, 6, 10, 12 и фактора некроза опухоли (TNF) α лёгочными макрофагами. Стимуляция последних субстанцией Р приводит к усилению хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов в дыхательные пути. Субстанция Р усиливает интерлейкин (IL)-4-обусловленный синтез IgE, миграцию Т-хелперов в дыхательные пути, активацию мастоцитов. Воздействие субстанции Р на рецепторы 1-го типа подслизистых желёз приводит к усилению секреции слизи, а на такие же рецепторы сосудистой стенки – к расширению сосудов и повышению их проницаемости, что способствует отёку слизистой и закупорке бронхов [4].

Пациенты с бронхиальной астмой зачастую указывают на отягощённую наследственность по данному заболеванию, что свидетельствует о генетической предрасположенности к этой болезни. Благодаря современным достижениям в области молекулярной генетики получены данные о возможном участии в развитии бронхиальной астмы изменений генов интерлейкинов (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF)), TNF, рецепторов к IgE и IL-4, адренорецепторов. Обсуждается возможная роль генов хитиназы и хитиназоподобных белков, металлопротеазы, генов утилизации ксенобиотиков в развитии бронхиальной астмы и ремоделировании бронхиальной стенки. Наличие сразу нескольких мутаций, предрасполагающих к формированию бронхиальной астмы, увеличивает шанс развития заболевания в несколько раз [35, 42]. У многих пациентов дебют бронхиальной астмы приходится на детский или подростковый возраст, что обусловлено особенностями функционирования дыхательной системы в детском возрасте: богато развитой сетью кровеносных сосудов, благодаря чему легко развивается

отёк слизистой оболочки, тенденцией к повышенному слизиобразованию вследствие гиперплазии слизистых желёз [8]. При этом в детском и подростковом возрастах распространённость бронхиальной астмы выше среди пациентов мужского пола, а во взрослом состоянии наблюдается обратное соотношение [94].

У мужчин меньшая распространённость бронхиальной астмы, вероятно, связана с протективным действием мужских половых гормонов, которые обладают перmissiveм действием в отношении симпатoadреналовой системы и тем самым уменьшают выраженность бронхоспазма. У взрослых мужчин, страдающих бронхиальной астмой, нередко выявляются гормональные нарушения, связанные с недостаточностью тестостерона и нарушением циркадного ритма выделения эстрадиола. Предполагается, что тестостерон может обладать ингибирующим влиянием на эозинофилопоз и дифференцировку В-лимфоцитов, тем самым уменьшая выраженность аллергического воспаления. Андрогены могут замедлять выведение из организма кортизола вследствие конкурентного взаимодействия во время метаболизма. Действием тестостерона может объясняться уменьшение частоты заболевания после пубертата у мальчиков и тенденция к её увеличению в пожилом возрасте [38].

Значительная распространённость бронхиальной астмы среди женщин, вероятно, связана с отличием их гормонального статуса. Два основных женских половых гормона: эстроген и прогестерон – оказывают сложное, в ряде случаев противоположное действие на бронхиальную проходимость. У некоторых пациенток дисбаланс данных гормонов является ведущей причиной развития бронхиальной астмы, в таком случае говорят о дизовариальном клинико-патогенетическом варианте заболевания. Считается, что эстроген обладает преимущественно бронхоконстрикторным влиянием. Под действием этого гормона

происходит преимущественная активация Т-хелперов 2-го типа, что сопровождается аллергическим воспалением в бронхах. Предполагается, что эстроген может стимулировать антиген-представляющую функцию дендритных клеток, а также выработку IgE плазмócитами и дегрануляцию тучных клеток. Кроме того, эстроген способен подавлять функцию холинэстеразы, что ведёт к более интенсивному воздействию ацетилхолина на миоциты бронхов и вызывает бронхоспазм. Вместе с тем, стимуляция эстрогеном респираторных эпителиоцитов приводит к увеличению выработки ими оксида азота NO, обладающего бронходилатирующим действием. У девочек с ранним менархе выше шанс развития бронхиальной астмы во взрослом состоянии, что также может быть связано с длительной и, возможно, более интенсивной экспозицией женских половых гормонов. Дисбаланс в системе женских половых гормонов, проявляющийся нерегулярным месячным циклом, также способен приводить к развитию бронхиальной астмы с возрастом. Эстроген, являясь стероидным гормоном, может связываться с рецепторами других стероидных гормонов – глюкокортикоидных – и таким образом препятствовать развитию их противовоспалительного действия. Данный механизм действия может обуславливать худший ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) у пациенток с существенно повышенным уровнем эстрогена, например, на фоне ожирения, поскольку жировая ткань является альтернативным источником эстрогена. Влияние недостаточности эстрогена на пациенток с бронхиальной астмой является дискуссионным. С одной стороны, заместительная гормональная терапия эстроген-содержащими препаратами способствует длительному поддержанию ремиссии у таких пациенток. С другой стороны, терапия препаратами на основе эстрогена у женщин в менопаузе может ухудшать течение бронхиальной астмы и в ряде случаев способствовать её позднему дебюту. Прогестерон, как считается, обладает бронходилатирующим действием. Наряду с этим, стимуляция рецепторов

прогестерона уменьшает мукоцилиарный клиренс за счёт замедления сокращения ресничек [94].

Контакт с потенциальными аэроаллергенами, реализуемый после рождения ребёнка, может приводить к реагированию иммунной системы на чужеродные антигены [67]. Наиболее значимыми аэроаллергенами для развития бронхиальной астмы служат бытовая пыль (в этой группе ведущая роль принадлежит антигенам клеща), эпидермальные (шерсть животных) и пыльцевые антигены, при этом у большинства больных отмечается сенсibilизация к двум и более антигенам [106]. Главная роль в первичном распознавании и запуске иммунных реакций принадлежит покровному эпителию дыхательных путей, осуществляющему свою барьерную функцию. Эпителиоциты респираторного тракта имеют на своей поверхности Toll-подобные рецепторы. У пациентов с atopической бронхиальной астмой отмечается усиленная экспрессия генов данных рецепторов. Связавшись с данными рецепторами, протеаз-содержащие антигены в ряде случаев способствуют выделению эпителиальными клетками цитокинов, которые запускают в иммунокомпетентных клетках развитие воспаления через активацию Т-хелперов (CD4+) 2-го типа, что приводит к запуску классического эозинофильного IgE-опосредованного воспаления [28, 207].

К цитокинами, секретуемым эпителиальными клетками дыхательных путей, относятся IL-5, IL-25, IL-33, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Находящиеся в слизистой оболочке дыхательных путей дендритные клетки после контакта с антигеном презентуют его с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) II класса наивным Т-хелперам. Под воздействием TSLP дендритные клетки выделяют цитокин OX40L, относящийся к семейству TNF, способствующий после презентации антигена наивным Т-хелперам (Th0)-лимфоцитам превращению последних в Т-хелперы второго типа (Th2)-клетки.

Преимущественно Th2-путь активации Т-хелперов происходит при слабом связывании презентированного антигена с Т-клеточным рецептором и низкой концентрации антигена, в то время как его высокая концентрация и сильное взаимодействие с Т-клеточным рецептором приводит к дифференцировке Th0 в Т-хелперы первого типа (Th1)-лимфоциты. Недостаточность воздействия Т-регуляторных лимфоцитов также приводит к дифференцировке наивных Т-хелперов в Th2-клетки. TSLP увеличивает продолжительность жизни активированных Т-хелперов 2-го типа. Последние выделяют медиаторы, к которым относятся IL-4, IL-5, IL-13, IL-25. IL-4, выделяемый активированными Th2-лимфоцитами, способствует дальнейшему развитию Th0-клеток по Th2 пути развития и усиливает секрецию провоспалительных цитокинов Т-хелперами 2-го типа, замыкая тем самым порочный круг. IL-33 стимулирует привлечение в очаг воспаления Th2-клеток и секрецию ими IL-5. IL-4 и IL-13 блокируют дифференцировку лимфоцитов по Th1 пути с помощью ингибирования выделения IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-8 в ответ на стимуляцию липополисахаридами [93, 109, 130, 207].

IL-4, IL-5, IL-13, TSLP стимулируют созревание В-лимфоцитов, превращение их в секретирующие плазмциты и синтез последними IgE после взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками. Ключевая роль в индукции созревания эозинофилов из гемопоэтических стволовых клеток (CD34+) в красном костном мозге принадлежит IL-5; IL-3 и GM-CSF также принимают участие в стимуляции развития эозинофилов [55, 58, 101, 207, 218]. Под воздействием IL-5 эозинофилы выделяют активные формы кислорода и азота (в т.ч. NO), которые запускают повреждение тканей путём оксидативного и нитрозативного стресса. Лежащий в основе этого процесса дисбаланс между системами антиоксидантной защиты и окисления с явным преобладанием последнего приводит к активации протеолиза. Повреждение гликопротеинов клеточных мембран ведёт к

нарушению рецепторного восприятия клетками сигналов. Окислительное повреждение испытывают на себе многие клетки, включая эпителиоциты бронхов, что вкупе со стимуляцией выделения лейкотриена C₄ тучными клетками ведёт к усиленному цитокиновому ответу, обуславливающему прогрессирование воспаления. Перекисное окисление липидов вызывает нарушение трансмембранного транспорта кислорода в эндотелиоцитах лёгочных капилляров, что усугубляет гипоксию, обусловленную обструктивными изменениями. Оксидативный стресс способен влиять на воспаление также путём индукции провоспалительных генов. Возможными механизмами такого влияния являются активация ядерного фактора транскрипции активированных В-лимфоцитов (NF-κB) и изменение степени ацетилирования белков-гистонов, что приводит к увеличению синтеза медиаторов воспаления. Оксидативный стресс рассматривается в качестве возможной причины стероидорезистентности у больных бронхиальной астмой, его активность хорошо коррелирует с тяжестью заболевания. Предполагается, что дефицит антиоксидантной системы может приводить к аутоиммунным реакциям против повреждённых свободными радикалами эпителиальных антигенов, что может вносить свой вклад в воспаление при бронхиальной астме [47, 75, 96, 190].

NO способен не только поддерживать воспаление путём нитрозативного стресса, но и вносить вклад в развитие бронхиальной обструкции. Его воздействие усиливает отёк слизистой бронхиальной стенки и образование слизи. Стимуляция хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов оксидом азота II способствует персистированию бронхиального воспаления [39, 105, 113, 170].

IL-5 также ответственен за миграцию лейкоцитов в дыхательные пути. Выделяемый эозинофилами эозинофильный катионный белок и другие токсичные белковые продукты оказывают повреждающее действие на эпителиоциты дыхательных путей, стимулируют синтез и высвобождение

медиаторов воспаления тучными клетками, модулируют активность фибробластов. Эозинофилы способны выделять такие интерлейкины, как IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, трансформирующий фактор роста, TNF, лейкотриены. IL-4 и IL-13 стимулируют экспрессию на эндотелиальных клетках сосудистой молекулы клеточной адгезии (VCAM)-1, что обеспечивает миграцию и накопление эозинофилов в дыхательных путях. IL-4 стимулирует пролиферативную активность тучных клеток и секрецию ими медиаторов воспаления. IL-33 способствует созреванию тучных клеток, а также выделению мастоцитами и базофилами цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF), хемокинов (С-С-конец связывающего лиганда (CCL)1) и факторов роста. Поступление аэроаллергена в воздухоносные пути сенсibilизированного к нему человека приводит к связыванию его со специфическими IgE, расположенными на мембране тучных клеток, а также базофилов и других эффекторов аллергического воспаления. При связывании двух антигенов с одним IgE происходит активация рецепторного комплекса, что приводит к выделению биологически активных веществ таких как гистамин и других, а также провоспалительных цитокинов (IL-33), способных вызывать локальный отёк за счёт снижения тонуса сосудов и усиливать воспалительный ответ в дыхательных путях. Кроме того, IgE может оказывать стимулирующее влияние на гладкомышечные клетки бронхов, что приводит к секреции ими провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, TNF α , TSLP), хемокинов (CCL5, CCL11, С-Х-С-связывающего лиганда (CXCL)10), а также способствует гипертрофии и сокращению миоцитов [36, 62, 85, 109, 190, 207].

TSLP, IL-5, IL-13 способствуют гиперплазии бокаловидных клеток и субэпителиальному фиброзу – двум процессам, обуславливающим прогрессивное снижение проходимости бронхов. Снижение ответа на глюкокортикоидную терапию также может быть присуще IL-13. IL-4 и IL-

13 стимулируют экспрессию гена муцина, что обуславливает гиперсекрецию слизи. IL-25 стимулирует миграцию клеток-предшественников эндотелиоцитов в очаг воспаления, тем самым участвуя в ангиогенезе. Известно, что находящиеся в очаге воспаления эозинофилы способны усиливать миграцию Т-лимфоцитов в дыхательные пути, усиливая тем самым течение аллергического процесса [207, 218].

Выделяемый респираторными эпителиоцитами, фибробластами, мастоцитами и эндотелием периостин является важной сигнальной и структурной молекулой, участвующей в патогенезе аллергического воспаления и бронхиальной обструкции. Периостин, связываясь с респираторным эпителием, стимулирует выделение им TSLP – важного медиатора аллергического воспаления. На эозинофилы крови периостин действует в качестве хемотактической молекулы, что приводит к усилению эозинофильного воспаления. Также периостин стимулирует фиброзные процессы в нижних дыхательных путях, участвуя в формировании межклеточного матрикса как структурная молекула и активируя мезенхимальную трансформацию клеток эпителия в качестве сигнального пептида [119, 125, 198, 203].

Немаловажную роль в воспалении при бронхиальной астме играют производные арахидоновой кислоты. Сама арахидоновая кислота является продуктом расщепления фосфолипидов клеточной мембраны под действием цитозольной фосфолипазы A₂. Метаболизм данной кислоты возможен с участием двух ферментных систем: циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы (ЛОГ). Биотрансформация арахидоновой кислоты ЦОГ-путём возможна с участием различных изоферментов: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3. Из них последняя представлена в центральной нервной системе, ЦОГ-1 является основным изоферментом периферических тканей, а ЦОГ-2 активируется при воспалении и стимулируется липополисахаридами, IL-1, TNF. Наиболее активным метаболитом ЦОГ-пути является простагландин

(PG)D₂, который выделяется активированными тучными клетками, эозинофилами. PGD₂ способствует привлечению в очаг воспаления Т-хелперов 2-го типа, эозинофилов, базофилов, повышает проницаемость сосудистой стенки. Воздействуя на эозинофилы, PGD₂ стимулирует их дегрануляцию. Вместе с тем другой простагландин (E₂) обладает бронходилатирующим и антифибротическим эффектом [116, 207].

Активация ЛОГ-пути приводит к синтезу лейкотриенов (LT). IL-4 повышает активность синтазы LTC₄, что приводит к усилению выработки LTC₄ и других цистеиновых лейкотриенов (LTE₄, LTD₄) – его производных в эозинофилах, базофилах, тучных клетках и макрофагах. IL-4 и IL-13 повышают экспрессию рецепторов 1-го типа цистеиновых LT, воздействие на которые приводит к спазму гладких мышц бронхов, увеличению секреции слизи и отёку сосудистой стенки. Стимуляция рецепторов 2-го типа цистеиновых LT обуславливает миграцию эозинофилов в дыхательные пути, повышенную сосудистую проницаемость и развитие фиброза. LTE₄, воздействуя на рецепторы 3-го типа, также способен повышать сосудистую проницаемость и секрецию слизи бокаловидными клетками. Ряд пациентов, страдающих бронхиальной астмой, имеют повышенную экспрессию синтазы LTC₄, а также рецепторов 2-го типа на тучных клетках и эозинофилах. Приём такими пациентами аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) приводит к угнетению ЦОГ-пути, уменьшению синтеза PGE₂. Накопление исходного субстрата (арахидоновой кислоты) приводит к повышенному образованию лейкотриенов, что вкупе с дефицитом PGE₂ приводит к усилению бронхоспазма – манифестации фенотипа аспириновой бронхиальной астмы. Помимо НПВС продукты с высоким содержанием природных салицилатов (яблоки, вишня, клубника) также могут быть причиной бронхоспазма у предрасположенных пациентов. Классическим проявлением респираторного заболевания, индуцированного НПВС, является аспириновая триада – сочетание бронхиальной астмы,

полипозного риносинусита и непереносимости НПВС. Считается, что у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой чаще возникает потребность в базисной терапии системными кортикостероидами, регистрируются вызванные инфекционными агентами обострения, а также быстрее развивается необратимый компонент бронхообструкции. Кроме того, обострения бронхиальной астмы у пациентов с непереносимостью НПВС чаще приводят к развитию астматического статуса [47, 116, 207].

Необходимо отметить, что Т-хелперы 2-го типа не являются единственными участниками иммунной системы, способными запускать каскад аллергического, в том числе эозинофильного воспаления. Альтернативный путь аллергического воспаления опосредуется облигатными представителями слизистой дыхательных путей врождёнными лимфоидными клетками второго типа (ILC2). В ответ на контакт с аллергенами респираторные эпителиоциты выделяют IL-25, IL-33, TSLP, которые активируют ILC2. Активированные ILC2 способны выделять медиаторы, опосредующие развитие аллергического воспаления: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. PGD₂ способен увеличивать секрецию провоспалительных цитокинов ILC2 и миграцию данных клеток в очаг воспаления, повышая экспрессию на поверхности клеток рецепторов к IL-25 и IL-33. LTE₄ потенцирует стимулирующее влияние PGD₂ на ILC2. Для TSLP было показано участие в формировании гормон-резистентного фенотипа бронхиальной астмы путём формирования устойчивых к терапии глюкокортикостероидами ILC2 [28, 82, 130, 190, 207].

Известно, что у некоторых пациентов с бронхиальной астмой преобладающими эффекторными воспалительными клетками служат не эозинофилы, а нейтрофилы. При нейтрофильном фенотипе бронхиальной астмы основными регуляторами воспаления являются Т-хелперы семнадцатого типа (Th17). К стимулам, определяющим дифференцировку Т-лимфоцитов в Th17-клетки, относятся IL-1 β , IL-6, IL-21, TNF. Т-хелперы

17-го типа, натуральные киллеры (NK)-клетки, тучные клетки, а также врождённые лимфоидные клетки третьего типа (ILC3) способны выделять интерлейкины 17A и 17F. В результате воздействия последних эпителиальные клетки дыхательных путей выделяют такие колониестимулирующие факторы, как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), GM-CSF, а также IL-6, IL-8, хемокины CXCL6, CXCL1, способствующие привлечению нейтрофилов в дыхательные пути. IL-8 усиливает миграцию нейтрофилов в область воспаления. LTB₄ стимулирует нейтрофильный хемотаксис, а также агрегацию и дегрануляцию данных клеток. Нейтрофилы выделяют медиаторы воспаления, включая нейтрофильные миелопероксидазу, эластазу, участвующие в развитии бронхообструктивного синдрома. IL-17A, IL-17F, IL-22 повышают пролиферативную активность гладких мышц дыхательных путей, что может приводить к усилению бронхоспазма. Необходимо также добавить, что нейтрофильное воспаление в большей степени характеризует обострение бронхиальной астмы, в то время как стабильное течение заболевания определяется преимущественно эозинофильным компонентом воспаления. Нейтрофильный фенотип бронхиальной астмы плохо реагирует на лечение кортикостероидами, что отличает его от классического эозинофильного [35, 82, 95, 101, 106, 207, 218].

Возможной причиной неадекватного ответа лимфоцитов на внешние факторы с развитием аллергического воспаления в бронхах является изменение мембраны лимфоцитов, а, следовательно, и их способности к рецепторному взаимодействию и ответу на сигналы. Так, авторы [30] исследовали особенности фосфолипидов мембраны лимфоцитов у пациентов с астматическим статусом и отметили нарушение нормальной структуры бислоя и распад фосфолипидов.

Нарушение нормальной работы лёгочных макрофагов также может приводить к прогрессированию воспаления при бронхиальной астме. Так, авторами [6] было показано снижение фагоцитарной активности лёгочных макрофагов у больных бронхиальной астмой детей. Была отмечена сниженная лизосомальная активность данных клеток, что указывает на нарушение бактерицидной функции макрофагов. Под воздействием IL-33 происходит преимущественная селекция M2-типа альвеолярных макрофагов, секретирующих хемокины CCL24 и CCL17, способствующие развитию аллергического воспаления [109, 207].

Одним из механизмов регуляции иммунного ответа при бронхиальной астме является паракринная секреция биологически активных веществ, в частности адипокинов [59]. Одним из представителей данного семейства является апелин, который вырабатывается в ответ на гипоксию, обусловленную дыхательными нарушениями, и обладает ингибирующим влиянием на воспалительный процесс. Противовоспалительное действие апелина обусловлено подавлением клеточного звена иммунитета, снижением сосудистой проницаемости, уменьшением процессов перекисного окисления липидов. В исследовании [56] указывается на отрицательные взаимосвязи уровней апелинов и эффекторов воспаления (эозинофилов, нейтрофилов) в мокроте, что согласуется с ингибирующим влиянием данного адипокина на воспаление.

В качестве возможного фактора развития полипозного риносинусита и бронхиальной обструкции рассматривается вирусная и бактериальная инфекция, в частности, вызванная *S. aureus* [116]. Риновирус увеличивает выделение IL-33 клетками слизистой оболочки дыхательных путей. Респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, Эпштейна-Барр способны вызывать синтез специфичных антител класса IgE [109, 190]. Показана [47, 207] возможность индукции образования риновирусом нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) путём выделения в

межклеточное пространство двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и нейтрофильной эластазы во время вирус-индуцированного обострения заболевания. NET может способствовать привлечению в очаг воспаления дендритных клеток.

У ряда пациентов, страдающих ожирением, бронхиальная астма развивается в зрелом возрасте и характеризуется худшим ответом на ингаляционную противовоспалительную терапию, что привело к выделению фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированного с ожирением. Было отмечено, что у детей, родившихся с избыточной массой тела или недоношенными с последующим быстрым приростом массы тела, чаще развивается бронхиальная астма по сравнению с частотой этого заболевания в общей популяции. Возможной причиной сочетанной патологии называют дефекты генов TNF, рецептора витамина D, а также β_2 -адренорецептора. Алиментарная недостаточность витаминов E и C во время беременности и в детском возрасте, выявляющаяся у многих пациентов с ожирением, как предполагается, может выступать в качестве причины развития бронхиальной астмы за счёт снижения естественной антиоксидантной системы организма и преобладания явлений оксидативного стресса. Повышение уровня адипокинов (лептина, адипонектина), которое отмечается при ожирении, также сопровождается системным провоспалительным действием данных веществ, приводит к нарушению баланса Th1/Th2-ответа, развитию аллергического воспаления в дыхательных путях. При рассмотрении сочетания ожирения и бронхиальной астмы следует также учитывать механическое ограничение экскурсии грудной клетки во время дыхания при избыточном развитии жировой ткани. Снижение массы тела у лиц с сочетанием бронхиальной астмы и ожирения сопровождается уменьшением выраженности дыхательных нарушений [57, 94].

У большинства пациентов с бронхиальной астмой физическая нагрузка и вдыхание холодного воздуха выступают в качестве триггеров нарушения проходимости дыхательных путей. Между тем у ряда пациентов физическая нагрузка служит единственным или главным этиологическим фактором развития бронхообструкции, что привело к выделению фенотипа бронхиальной астмы физического усилия. В качестве ведущего механизма дыхательных нарушений у таких пациентов рассматривается большой минутный объём вентиляции, характерный для тахипноэ на фоне физической нагрузки, который приводит к активному испарению жидкости с поверхности слизистой бронхов. В результате этого концентрация осмотически активных веществ в слизистой оболочке возрастает, что приводит к неспецифической дегрануляции эозинофилов и тучных клеток и высвобождению биологически активных веществ (гистамина, лейкотриенов), опосредующих сужение просвета бронхов. Дополнительным механизмом бронхообструкции во время физической нагрузки может служить вдыхание охлаждённого воздуха, под воздействием которого происходит вазоконстрикция сосудов слизистой оболочки бронхов. После прекращения физической нагрузки слизистая бронхов согревается, что приводит к расширению сосудов, отёку слизистой и сужению просвета бронхов. Последний механизм также лежит в основе бронхообструкции, характерной для выделяемого некоторыми авторами фенотипа холодовой бронхиальной астмы. Вместе с тем при данном варианте заболевания воздействие холода также приводит к повышению цитоза мокроты за счёт эозинофилов и/или нейтрофилов, что указывает на участие данных клеток в воспалении, присущем холодовой бронхиальной астме. Для данного варианта бронхиальной астмы характерным является повышением тонуса парасимпатической нервной системы [71, 97, 115].

Не только ILC2, но и врождённые лимфоидные клетки других типов способны вносить свой вклад в патогенез бронхиальной астмы. Так, после

контакта слизистой бронхов с респираторными вирусами под воздействием IL-12 и IL-15 происходит стимуляция врождённых лимфоидных клеток первого типа (ILC1), в результате которой последние выделяют γ -интерферон (IFN γ). Данный интерферон активирует макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты, участвующие в противовирусном иммунном ответе. С учётом того, что самой частой причиной обострений бронхиальной астмы является респираторная вирусная инфекция, можно допустить участие ILC1 в формировании вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы [82, 110].

У пожилых больных бронхиальной астмой зачастую отмечается худший контроль заболевания по сравнению с младшей возрастной группой. Возможной причиной этого служит уменьшение с возрастом содержания эластических волокон в стенке мелких бронхов, что обуславливает их раннее закрытие на выдохе и ухудшает экспираторные характеристики, сниженные вследствие бронхообструкции. Именно поражение мелких бронхов (менее 2 мм в диаметре) может играть ключевую роль в сохранении бронхообструктивного синдрома на фоне получения базисной терапии у больных бронхиальной астмой [84].

У ряда пациентов с профессиональной бронхиальной астмой бронхообструктивный синдром развивается в результате местного раздражающего действия вдыхаемых веществ. Возможными механизмами патогенеза профессиональной бронхиальной астмы являются неспецифическая стимуляция дегрануляции тучных клеток, а также блокирование β_2 -адренорецепторов [16].

Инфекционные агенты могут выступать причиной воспалительных, в том числе аллергических процессов, в нижних дыхательных путях, которые ведут к формированию бронхиальной астмы. Контакт слизистой дыхательных путей с микроорганизмами (бактериями, вирусами, грибами) начинается с самого детства и продолжается в течение всей жизни. В то же

время значение взаимодействия микро- и макроорганизма остаётся до конца не ясным. Гигиеническая гипотеза патогенеза бронхиальной астмы гласит, что развитие данного заболевания может быть связано с ограниченным контактом с бактериальными антигенами в детском возрасте, в результате чего снижается активация и экспрессия Toll-подобных рецепторов на эпителии дыхательных путей и иммунных клетках, что может нарушать соотношение Т-хелперов 1-го и 2-го типов. Данные рецепторы играют ключевую роль в распознавании инфекционных аллергенов и активации воспаления. В европейских исследованиях («Профилактике аллергии – факторов риска сенсibilизации у детей, связанных с сельским хозяйством и антропософским образом жизни» (PARSIFAL) и «Продвинутом мультидисциплинарном исследовании для идентификации генетических и относящихся к окружающей среде причин астмы в Европейском сообществе» (GABRIELA)) было показано, что дети, которые воспитывались на фермах, а значит, были в большей степени подвержены экспозиции инфекционных и неинфекционных антигенов по сравнению со своими сверстниками, живущими в городских условиях, имели ниже показатели заболеваемости бронхиальной астмой. Аналогичные выводы были получены в американской популяции при сравнении амишей, с преимущественно сельским укладом жизни, и гуттеритов, живущих в условиях, приближенных к городским. Возможным механизмом протективного действия инфекционных антигенов в отношении развития бронхиальной астмы является активность фермента A20, подавляющего экспрессию транскрипционного фактора NF-κB, участвующего в индукции воспаления эпителиальными клетками. Также следует отметить, что у пациентов с бронхиальной астмой, имеющих большее видовое бактериальное разнообразие в образцах мокроты, отмечалась меньшая выраженность эозинофильного воспаления. Колонизация кишечника у детей бактериями родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella*, *Rothia* способна, по-видимому, уменьшать риск развития бронхиальной астмы за

счёт продукции короткоцепочечных жирных кислот, которые потенциально способны уменьшать активность клеточного воспаления [82, 148, 197, 227].

Бронхиальная астма характеризуется нарушением нормального микробного состава слизистой нижних дыхательных путей, который у здоровых людей может быть представлен бактериями *Veillonella*. У астматиков преобладающими бактериями, колонизирующими нижние дыхательные пути, являются *H. influenzae*, *Neisseria sp.*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus sp.*, *S. pneumoniae*. Инфекция *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* может участвовать в персистенции воспаления в нижних дыхательных путях у больных бронхиальной астмой [72, 182, 194, 227]. Было показано [182], что бактерии рода *Haemophilus* могут быть ассоциированы с нейтрофильным воспалением у пациентов с бронхиальной астмой. Одним из возможных респираторных вирусов, участвующих в патогенезе бронхиальной астмы, является риновирус. В развитии обострений бронхиальной астмы могут участвовать различные бактерии и вирусы (риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, пневмококк, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*). При вирус-индуцированном обострении бронхиальной астмы возрастает бронхиальная гиперреактивность под воздействием возросших ваготонических влияний, снижения активности нейтральной эндопептидазы. Предполагается, что персистенция инфекции (в том числе риновирусной, респираторно-синцитиальной, герпетической, вызванной золотистым стафилококком) способна изменять баланс ответа Т-хелперов в сторону Th2, создавая предпосылки для развития аллергического воспаления в дыхательных путях. Помимо этого инфекционные агенты могут выступать аэроаллергенами, запускающими аллергическую реакцию [37, 72, 110, 147, 227]. Сенсibilизация к грибковым антигенам (рода *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Alternaria*) способна запускать аллергическое воспаление посредством Th2, Th17-путей, а также активации ILC2 [197]. Риновирусная инфекция может изменять активность молекулы

межклеточной адгезии (ICAM)-1. Инфекционное воспаление может нарушать барьерную функцию слизистой бронхов и облегчать контакт с аэроаллергеном. Помимо этого респираторная инфекция (вирусная, а также вызванная *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*), повреждая эпителий, нарушает мукоцилиарный клиренс, способствуя более длительному контакту слизистой с предполагаемым аллергеном. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов с бронхиальной астмой приводит к возрастанию частоты и тяжести приступов бронхиальной астмы и утяжелению течения заболевания [72, 88, 110]. Показана роль риновирусной, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а также парагриппа в развитии свистящего дыхания у детей, что в последующем зачастую приводит к развитию бронхиальной астмы [37]. Бактериальная инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, у детей в последующем может приводить к появлению свистящего дыхания и развитию бронхиальной астмы [227]. Между респираторной вирусной инфекцией и развитием сенсibilизации к аэроаллергенам обычно проходит 1-2 месяца. При вирус-индуцированном воспалении у больных бронхиальной астмой возрастает экспрессия на поверхности респираторных эпителиоцитов ключевых молекул, запускающих каскад воспаления при бронхиальной астме, – Toll-подобных рецепторов, преимущественно 2-го и 3-го типов. Респираторная вирусная инфекция также способна увеличивать уровень IL-10 в дыхательных путях [14, 110]. В исследовании [37] указывается, что у детей с наличием бронхиальной астмы и верифицированной герпетической инфекцией по сравнению с астматиками без вирусной инфекции отмечается более высокий уровень таких показателей аллергического воспаления как эозинофилии крови и мокроты, уровня общего IgE. Возможным механизмом прогрессирования обструктивных нарушений при вирус-индуцированном обострении бронхиальной астмы является снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов на гладкомышечных клетках и повышение бронхиального тонуса [110].

В свою очередь пациенты с атопией в большей степени подвержены острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), чем здоровые люди, что может быть связано с повреждением слизистой дыхательных путей при воспалении и облегчением проникновения патогенов через повреждённую слизистую. Свой вклад может вносить и наблюдающийся при атопии дисбаланс в системе Т-хелперов с возможным дефицитом секреции интерферонов. Последние, являясь важным участником противовирусного иммунитета, активируют Toll-подобные рецепторы на поверхности респираторных эпителиоцитов, что приводит к апоптозу инфицированных вирусами клеток и предотвращению вирусной диссеминации [14, 37, 110].

1.2. Современные представления о патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких

Согласно современным взглядам на развитие ХОБЛ это заболевание является мультифакториальным с сочетанным воздействием внутренних и внешних причин, среди последних решающая роль отводится загрязнению вдыхаемого воздуха вредными веществами с последующим присоединением инфекции на скомпрометированные нижние дыхательные пути. У ряда пациентов постулируется наследственная предрасположенность к развитию ХОБЛ [87, 120].

Единственным доказанным наследственным дефектом, способствующим развитию ХОБЛ, является дефицит α_1 -антитрипсина. У данных пациентов отмечается Z-аллель гена ингибитора сериновых протеаз (SERPIN)A1, экспрессия которого происходит преимущественно в макрофагах и клетках печени. α_1 -антитрипсин относится к естественным ингибиторам протеазной системы. В случае его дефицита повышенная активность протеаз вызывает деструкцию эластина – элемента матрикса лёгких, что приводит к разрушению межальвеолярных перегородок и

формированию эмфиземы лёгких. Врождённый дефицит α_1 -антитрипсина встречается сравнительно редко, однако может приводить к раннему дебюту (младше 40 лет) эмфизематозного фенотипа ХОБЛ. Наследственная предрасположенность к развитию ХОБЛ также может быть обусловлена особенностями генов β_2 -адренорецепторов, н-ацетилхолиновых рецепторов, глутатион-S-трансферазы, микросомальной эпоксигидролазы, супероксиддисмутазы и матриксных металлопротеиназ у ряда пациентов [2, 7, 18, 61, 124, 165].

Врождённая предрасположенность к развитию ХОБЛ не ограничивается лишь наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина. Дети, матери которых во время беременности подвергались воздействию продуктов табакокурения, имеют повышенный риск развития ХОБЛ во взрослом состоянии. Такая фенотипическая особенность пациентов как бронхиальная гиперреактивность, по некоторым данным, также является предрасполагающим фактором для развития ХОБЛ и по степени влияния на его развитие уступает только табакокурению. К факторам риска, манифестным в детском возрасте и определяющим возможность развития ХОБЛ у взрослых, относятся низкая масса тела при рождении, а также частые респираторные инфекции у детей [18, 92].

Главным фактором риска развития ХОБЛ является табакокурение. Большое значение имеет активное курение, хотя пассивное вдыхание продуктов сгорания табака также влияет на развитие ХОБЛ. Вероятно, воздействие курения на нижние дыхательные пути является мультимодальным. Важное значение имеет действие компонентов табачного дыма на респираторный эпителий. Содержащиеся в дыме NO_2 , NO , фенолы, семихиноны, супероксид-анион, эпоксиды, пероксиды, пероксинитрит и пероксинитраты вызывают повреждение эпителиоцитов, нарушение мукоцилиарного клиренса, что затрудняет эвакуацию из дыхательных путей реактогенных частиц и микроорганизмов. Воздействие

поллютантов воздуха на нижние дыхательные пути также увеличивает секрецию муцинов (MUC) 5AC и 5B за счёт стимуляции экспрессии соответствующих генов. Усиление выработки слизи бокаловидными клетками, равно как и нарушение её нормальной структуры вследствие присутствия в ней клеточного дебриса способствует прогрессированию обструктивных нарушений и росту бактерий. Факторы экологической агрессии могут стимулировать рецепторы окончаний волокон блуждающего нерва, тем самым участвуя в патогенезе нейрогенного воспаления [7, 18, 22, 87, 120, 126, 151].

Содержащиеся в табачном дыме свободные радикалы способны к прямому повреждающему действию, а другие компоненты дыма увеличивают синтез оксидантов в дыхательных путях. Так, в ответ на стимуляцию макрофаги выделяют активные формы кислорода. Антиоксидантная система представлена супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой, церулоплазмином. Гипоксия, возникающая в результате обструктивных нарушений при ХОБЛ, приводит к усилению образования свободных радикалов, обладающих высокой реакционной способностью и запускающих окислительные реакции. Компоненты табачного дыма способны ингибировать экспрессию транскрипционного ядерного фактора, родственного эритроидному фактору-2, (Nrf)2, что приводит к уменьшению синтеза антиоксидантов. Впоследствии нарушается баланс оксидантов и антиоксидантной системы в нижних дыхательных путях, способствуя развитию оксидативного стресса с последующим перекисным окислением липидов клеточных мембран, белков, ДНК и прогрессированием воспаления. Выделяющееся при деструкции клеток, а также содержащееся в табачном дыме ионизированное железо катализирует окисление молекул, внося свой вклад в оксидативный стресс. Оксиданты табачного дыма запускают воспалительные реакции путём увеличения экспрессии провоспалительных генов за счёт индукции

NF- κ B. Оксидативный стресс запускает апоптоз эпителия. Гендерные факторы имеют особенности влияния на патогенез ХОБЛ: у женщин эстрогены индуцируют лёгочные цитохромы P450 (CYP)1A1, 1B1, которые увеличивают выработку оксидантов из компонентов табачного дыма, усиливая воспаление. Термическое воздействие вдыхаемого горячего воздуха при курении также может играть роль в усилении воспаления [2, 9, 17, 40, 61, 80, 151].

Привлечённые в очаг воспаления макрофаги и нейтрофилы выделяют протеолитические ферменты, разрушающие основную мембрану клеток и компоненты внеклеточного матрикса, в том числе структурные белки межальвеолярных перегородок – коллаген и эластин. Протеолизу также могут подвергаться полипептиды антимикробной защиты, что делает пациентов уязвимыми перед бактериальной инфекцией. Основными ферментами с протеазной активностью, выделяемыми нейтрофилами, являются сериновые протеазы: нейтрофильная эластаза, катепсин G, протеиназа 3. Деградация катепсином G белка переноса фосфолипидов, обладающего противовоспалительным действием за счёт ингибирования синтеза и секреции цитокинов макрофагами, вносит вклад в прогрессирование воспаления. Помимо своего непосредственного деструктивного действия в отношении компонентов внеклеточного матрикса сериновые протеазы способны индуцировать повышенную секрецию слизи, активируя рецепторы эпителиального ростового фактора, что усугубляет бронхообструкцию. К выделяемым макрофагами ферментам относятся матриксные металлопротеиназы (MMP): MMP-2, MMP-9, MMP-12. Некоторые бактерии (к примеру, *P. aeruginosa*) также способны выделять протеолитические ферменты. Важное значение имеет также наблюдающийся у ряда пациентов дефицит веществ с антипротеазной активностью (например, тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP)-1; секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов (SLPI)). Возможной причиной

дефицита участников антипротеазной системы является их инактивация вследствие оксидативного стресса. Уменьшение SLPI у пациентов с ХОБЛ показано на фоне риновирусной инфекции. Сериновые протеазы также индуцируют апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток [10, 17, 90, 124, 126, 180, 212].

Под действием оксидативного стресса, а также протеазной агрессии происходит некроз клеток, ускорение их апоптоза, лизис элементов межклеточного матрикса. Образующиеся при этом фрагменты в силу снижения фагоцитарной активности макрофагов не утилизируются и могут распознаваться иммунной системой как чужеродные антигены, что обеспечивает возможность аутоиммунной агрессии. Было показано значение антител к эластину и коллагену в патогенезе эмфиземы лёгких у больных ХОБЛ, что позволяет рассматривать её как аутоиммунное заболевание. Кроме того, у ряда пациентов с ХОБЛ описано формирование антиядерных, антинейтрофильных и антиэндотелиальных антител [2, 27, 66, 124].

Несмотря на то, что вклад курения в патогенез ХОБЛ является бесспорным, более половины курильщиков со значимым индексом курения никогда не заболевают ХОБЛ. Вместе с тем у многих пациентов даже после прекращения курения сохраняется активность воспаления в нижних дыхательных путях. Данные обстоятельства требуют других объяснений развития заболевания. Немаловажную роль в развитии данной патологии играет инфекция нижних дыхательных путей. Известно, что нарушение мукоцилиарного клиренса, вызванное табакокурением, облегчает взаимодействие вирусов и бактерий с респираторным эпителием. Сниженное содержание неспецифических антимикробных полипептидов (элафина, лизоцима, лактоферрина, SLPI, сурфактантных протеинов) характерно для слизистой дыхательных путей при ХОБЛ. Одновременно с этим у многих пациентов с ХОБЛ наблюдается нарушение фагоцитоза

альвеолярных макрофагов – другого звена врождённого иммунитета. Снижение фагоцитарной активности макрофагов зачастую рассматривается с точки зрения теории ускоренного старения лёгких, поскольку нарушение элиминационной функции фагоцитов характерно для процесса старения. Аномальные макрофаги при ХОБЛ экспрессируют на своей поверхности дефектные рецепторы хемокинов (к примеру, D6). Такие изменения неспецифического иммунитета способствуют колонизации слизистой респираторными вирусами и бактериями. Основными вирусами, участвующими в обострении и прогрессировании ХОБЛ являются риновирус, респираторно-синцитальный вирус, аденовирус, метапневмовирус, вирусы гриппа и парагриппа, коронавирусы. Показано, что вирусная инфекция повреждает респираторный эпителий и может нарушать активацию и фагоцитарную активность макрофагов путём уменьшения на их поверхности Toll-подобных рецепторов и макрофагального рецептора с коллагеновой структурой (MARCO). Вирус гриппа А может поражать нейтрофилы и NK-клетки, ингибируя секрецию воспалительными клетками цитокинов. Одновременно вирусная инфекция способствует поляризации Т-хелперного ответа по 1-му типу. Такие локальные изменения иммунного ответа создают предпосылки для бактериальной инфекции в нижних дыхательных путях [2, 7, 12, 18, 27, 142, 179, 212, 235].

Основными бактериальными агентами, характерными для ХОБЛ, являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Для пациентов с III-IV стадиями, а также при наличии бронхоэктазов ещё одним бактериальным патогеном, участвующим в воспалении при ХОБЛ является *P. aeruginosa* [1, 20, 79, 111, 114, 179, 219]. Рядом авторов [142, 186] допускается обобщающая гипотеза, основанная на анализе полимеразной цепной реакции (ПЦР) мокроты и бронхоальвеолярного лаважа, что у пациентов с терминальными стадиями ХОБЛ в микробиоме преобладают бактерии

Proteobacteria и *Actinobacteria*, в то время как доля *Firmicutes* и *Bacteroidetes* уменьшается. Туберкулёз органов дыхания также может быть одним из факторов, предрасполагающих к развитию ХОБЛ. У многих пациентов и в обострении, и в стабильную фазу выявляется смешанная флора, с участием различных вирусов и бактерий, составляющих микробиом бронхов и лёгких. При этом выраженная бактериальная нагрузка даже вне обострения, предположительно, ассоциирована с большей тяжестью воспаления, обструктивных нарушений и резистентностью к терапии ИГКС [142, 179].

Ключевым фактором усиления воспалительного процесса при обострении является появление новых видов или штаммов микроорганизмов в нижних дыхательных путях. Показано, что по мере прогрессирования заболевания видовое разнообразие респираторного микробиома при ХОБЛ снижается. На видовое разнообразие микробиома влияет также клиническая группа заболевания: так, для пациентов с частыми обострениями характерно меньшее разнообразие микроорганизмов, что, возможно, связано с интенсивным назначением антибактериальной терапии данным пациентам [79, 142, 179, 186, 212]. Бактериальная инфекция способна облегчать развитие вирусного поражения вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса, усиления слизиобразования, выделения расщепляющих иммуноглобулин А (IgA) протеаз, экспрессии молекул-рецепторов (ICAM-1, Toll-подобных рецепторов) для вирусов в ходе воспаления, что замыкает порочный круг взаимного усиления вирусной и бактериальной инфекции нижних дыхательных путей. Инфекционная природа обострений ХОБЛ по разным наблюдениям имеет место в 50-80% случаев, из которых до 50% приходится на долю бактерий, а около 30% – на вирусы. Инфекционные агенты отвечают не только за развитие преобладающего числа обострений, но и за

поддержание воспаления в клинически стабильную фазу [114, 179, 189, 212].

При ХОБЛ инфекционное воспаление может быть обусловлено внутриклеточными возбудителями, которые благодаря своему расположению способны ускользать от надзорной функции иммунной системы и обеспечивать персистирование воспаления [19, 189]. Возможными участниками воспаления при ХОБЛ могут быть герпес-вирусы, например, цитомегаловирус и вирус Эбштейна-Барр, антитела острой фазы к которым были повышены у участников проведённого исследования [19].

Стимуляция Toll-подобных рецепторов на поверхности респираторного эпителия компонентами табачного дыма, продуктами клеточной деградации и инфекционными агентами приводит к выделению эпителиоцитами IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , GM-CSF, трансформирующего фактора роста β (TGF- β). В ответ на инфекционный процесс в нижние дыхательные пути мигрируют клетки-участники воспаления: макрофаги и нейтрофилы. Привлечённые в дыхательные пути макрофаги в ответ на стимуляцию компонентами табачного дыма или инфекционное воздействие выделяют медиаторы воспаления: IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN γ , TNF α , макрофагальные воспалительные протеины (MIP), хемоаттрактантные хемокины CCL2, CXCL1, CXCL9, CXCL10, CXCL11. CXCL1 и CCL2 стимулируют миграцию моноцитов в дыхательные пути, усиливая макрофагальное воспаление. Макрофаги пациентов с ХОБЛ обладают сниженной чувствительностью к ГКС, что может быть связано со сниженной активностью деацетилазы гистонов [15, 66, 90, 118, 124, 126, 189]. Было показано [21], что на ранних стадиях ХОБЛ преобладает макрофагальное воспаление, в то время как при тяжёлой и крайне тяжёлой ХОБЛ решающую роль играют нейтрофилы.

Бактериальная инфекция приводит к выработке прокальцитонина моноцитами, в т.ч. за счёт стимуляции IL-1 β и TNF α . Воздействуя как хемотактический пептид на моноциты, прокальцитонин способствует их накоплению в нижних дыхательных путях, усиливая тем самым инфекционное воспаление. Последнее также опосредовано выделением моноцитами IL-1 β и IL-8, TNF α в ответ на стимуляцию прокальцитонином [129, 141, 193, 224, 230].

Выделяемый эпителиальными клетками и макрофагами IL-8 способствует хемотаксису нейтрофилов к очагу воспаления. IL-8, MIP, CCL2 активируют синтез селектинов в эндотелии. IL-1 β , TNF α индуцируют экспрессию на эндотелии адгезионной молекулы E-селектина, что увеличивает миграцию нейтрофилов из сосудистого русла в дыхательные пути и лёгкие. IL-6 воздействует на эндотелиальные клетки, стимулируя их к выделению хемоаттрактантов, в результате чего увеличивается миграция в область воспаления макрофагов и Т-лимфоцитов. Хемокины CXCL9, CXCL10, CXCL11 служат для привлечения в очаг воспаления Т-лимфоцитов. Компоненты табачного дыма способствуют усилению экспрессии молекулы адгезии С-Х3-С-связывающего лиганда (CX3CL)1, а также VCAM-1 на клетки эндотелия, с которыми взаимодействуют лейкоциты из кровеносного русла [15, 26, 90, 126]. Увеличение молекул межклеточной адгезии ICAM-1, ICAM-3 при курении характерно и для сывороточных форм данных молекул, что было продемонстрировано в ряде исследований [46, 49, 50]. Вместе с тем авторами исследований было показано снижение содержания растворимых молекул адгезии и активации лейкоцитов в крови и сывороточного ингибитора апоптоза у пациентов с индексом курения свыше 30 пачка-лет. В качестве возможного объяснения такого снижения сывороточных форм молекул адгезии авторами исследования [49] высказывается гипотеза о подавлении макролидами и/или системными стероидами продукции и выделения ICAM на фоне частых

курсов терапии у пациентов с длительным стажем курения, которые приводили к подавлению нейтрофильного воспаления. Известно, что ICAM-1 обеспечивает миграцию лейкоцитов в лёгкие, а также является рецептором для риновируса. При этом нарушение миграции и активации иммунорегуляторных клеток создаёт условия для персистенции инфекции в дыхательных путях [46, 49, 50].

Под действием IL-6 угнетается процесс апоптоза T-лимфоцитов. Регуляторная функция IL-6 заключается в переключении T-хелперного ответа на созревание Th17-клеток. При стимуляции IL-6 и контакте МНС II класса дендритной клетки, несущей антиген, с T-клеточным рецептором наивных T-хелперов CD4⁺ лимфоциты приобретают свойства клеток 17-го типа. К основным медиаторам воспаления, продуцируемым Th17-клетками, относятся IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26. IL-17F и IL-22 участвуют в регуляции неспецифической защиты эпителия дыхательных путей с помощью модуляции выработки антибактериальных полипептидов. IL-17A также влияет на респираторный эпителий, увеличивая синтез и секрецию IL-8 [5, 15].

Антигенами, стимулирующими активацию адаптивного иммунитета, могут выступать как экзогенные факторы (продукты загрязнения вдыхаемого воздуха, микроорганизмы), так и эндогенные – собственные изменённые под действием окислительной или протеолитической агрессии клетки и их компоненты. Воздействуя на фибробласты, IL-6 увеличивает их пролиферативную активность, а также синтез коллагена и фибронектина, что приводит к развитию фиброза в бронхиальном дереве и лёгких. Развитию фиброза также способствует воздействие TGF- β , эндотелина, выделяемых макрофагами и эпителиальными клетками [15, 27, 126].

Усиление нейтрофильного воспаления может достигаться путём выделения ILC3 IL-17 и IL-22. Нейтрофилы при ХОБЛ обладают повышенной чувствительностью к компонентам табачного дыма. Помимо

стимулирующего влияния компонентов табачного дыма на хемотаксис и активацию нейтрофилов необходимо принимать во внимание также способность свободных радикалов табачного дыма вызывать полимеризацию актина нейтрофильных гранулоцитов, что приводит к снижению деформируемости данных клеток и увеличению адгезии в лёгочных сосудах. Повышенное накопление нейтрофилов в нижних дыхательных путях приводит к значительному выделению ими IL-8 и активных форм кислорода, усиливающих воспаление и оксидативный стресс у пациентов [17, 27, 126].

Презентация антигенов дендритными клетками наивным Т-хелперам может приводить к накоплению клона Т-хелперов 1-го типа. Модулирующим влиянием на формирование Th1-лимфоцитов обладает секретируемый дендритными клетками IL-12. Активированные Th1-клетки выделяют цитокины и хемокины, с помощью которых происходит пополнение пула воспалительных клеток в дыхательных путях. Важным фактором прогрессирования воспаления при ХОБЛ, вероятно, является нарушение функции Т-регуляторных клеток, которые в норме подавляют чрезмерную презентацию антигена и тем самым ограничивают воспаление. У пациентов с ХОБЛ отмечается уменьшение количества Т-регуляторных лимфоцитов [27, 34, 87].

У пациентов с частыми обострениями преимущественно инфекционного генеза показана активация эозинофильного воспаления в бронхах, играющая роль в развитии обострения. При этом эозинофилы выделяют ряд характерных воспалительных стимулов, одним из которых является эозинофильный катионный белок, обладающий хемотаксическим свойством в отношении нейтрофилов, эозинофилов и базофилов [31].

Для всех пациентов с ХОБЛ характерно увеличение в воспалительном секрете дыхательных путей Т-киллеров (CD8+). Т-киллеры за счёт выделения перфоринов и гранзимов активируют апоптоз эпителиальных

клеток. На участие в воспалении при ХОБЛ В-лимфоцитов указывает формирование лимфоидных фолликулов в стенках дыхательных путей. Избыточная продукция, созревание и выживание В-клеток опосредованы такими стимуляторными молекулами, как лигандом, индуцирующим пролиферацию (APRIL), и фактором, активирующим В-клетки (BAFF). В результате клональной пролиферации сенсibilизированных к собственным антигенам В-лимфоцитов в лимфоидных фолликулах созревает значительное количество плазматических клеток, опосредующих аутоиммунное воспаление при ХОБЛ. Секретируемые плазматическими иммуноглобулины G (IgG) поступают в кровоток, где, связываясь с изменёнными антигенами, формируют иммунные комплексы, после чего происходит опосредованное комплементом повреждение лёгочной ткани [21, 27, 66, 126].

Компоненты дыма имитируют клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC). Последние обладают высокоактивной синтазой оксида азота, что может приводить к повышенной продукции NO и стимулированию оксидативного стресса. Помимо этого расщепление L-аргинина MDSC способствует истощению его запасов и уменьшению синтеза фрагмента T-клеточного рецептора, что снижает защитные возможности приобретённого иммунитета [27].

Клеточными участниками воспаления при ХОБЛ также являются NK-клетки. IFN γ , выделяемый различными клетками воспаления (макрофагами, NK-клетками, T-хелперами 1-го типа), увеличивает экспрессию молекул MHC II класса на дендритных клетках, что способствует персистенции воспалительной реакции. Помимо этого IFN γ подавляет высвобождение макрофагами, T-хелперами и В-лимфоцитами IL-10, обладающего выраженной противовоспалительной активностью. IL-10 способен подавлять продукцию цитокинов и матриксных металлопротеиназ участниками воспаления за счёт ингибирования NF- κ B [118].

Воздействие на нижние дыхательные пути продуктов сгорания твёрдого бытового топлива, нефтепереработки, угольной пыли, тяжёлых металлов, пестицидов, летучих органических соединений, озона также способно выступать причинным фактором воспаления при ХОБЛ. При этом сочетанное воздействие табакокурения и загрязнения вдыхаемого воздуха на работе или в быту приводит к потенцированию действия каждого фактора. Факторы экологической агрессии, декомпенсация сопутствующих заболеваний, низкая приверженность назначенному лечению ответственны за развитие обострений заболевания, не связанных с инфекцией. Наличие в рабочем пространстве пыли различного генеза в концентрации, превышающей 10 мг/м^3 , потенциально способно приводить к развитию ХОБЛ. Мелкодисперсные частицы представляют наибольший потенциал в отношении развития данной патологии, поскольку способны проходить через дистальные дыхательные пути и осаждаться непосредственно в лёгких, вызывая воспаление [1, 13, 20, 29, 126, 161].

1.3. Современные представления о формировании сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких

Сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ по многим клиническим характеристикам занимает промежуточное положение между бронхиальной астмой и ХОБЛ, в то время как по влиянию симптомов заболевания на качество жизни значительно превосходит оба заболевания по-отдельности. Данное обстоятельство наводит на мысль, что сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ, возможно, не является простой суммой клинических, лабораторных и функциональных проявлений двух заболеваний, а представляет собой сложное взаимодействие патологических процессов при бронхиальной астме и ХОБЛ. В связи с этим представляет большой интерес понимание патогенеза АСО. Между тем, несмотря на значительное

внимание, уделяемое в последнее десятилетие изучению сочетания астма-ХОБЛ, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют исчерпывающие сведения относительно механизмов патологического взаимодействия бронхиальной астмы и ХОБЛ, которые приводят к возникновению их сочетания. Отчасти это обусловлено значимой гетерогенностью самого сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ [102, 103, 177].

Взгляды на вопросы общности патогенеза бронхиальной астмы и ХОБЛ и возможности сочетания двух заболеваний у одного пациента описаны задолго до того, как был введён термин АСО. В 1961 году голландский учёный Ogié выдвинул теорию, позже названную «голландской гипотезой», согласно которой бронхиальная астма и ХОБЛ, которая тогда разделялась на хронический бронхит и эмфизему лёгких, являются разными стадиями или проявлениями одного и того же заболевания. Взаимодействие внутренних и внешних факторов приводит к тому или иному клиническому проявлению бронхообструктивного континуума. Действительно, и бронхиальная астма, и ХОБЛ являются воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей, сопровождающимися бронхиальной обструкцией, в связи с чем уместно предположить наличие общих патогенетических механизмов, что, в конечном счёте, может привести к формированию у одного пациента сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ [32, 163, 225].

Вопросы генетической основы для формирования сочетания астма-ХОБЛ являются спорными, однако с учётом перекрёста ряда клеток, участвующих в поддержании воспаления, а также рецепторных комплексов при бронхиальной астме и ХОБЛ генетическая предрасположенность к АСО не исключена. Согласно проведённым генетическим исследованиями, у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ могут быть идентифицированы следующие общие причинно-связанные гены. Ген дезинтегрин и

металлопротеазы 33 (ADAM33) экспрессируется в эпителиальных клетках, связан с ремоделированием дыхательных путей и влияет на дыхательные нарушения как при бронхиальной астме, так и при ХОБЛ. Экспрессия гена орозомукоид-подобного белка 3 (ORMDL3) повышает восприимчивость детей к вирусной респираторной инфекции, которая является фактором риска для развития бронхиальной астмы и ХОБЛ [163, 171].

В исследовании Hardin и соавт. (2014г.) были обнаружены особенности экспрессии гена транскрипционного фактора 5 из блока высококомобильной группы, относящейся к пол-определяющему региону Y, (SOX5) у пациентов с АСО. Известно, что ген SOX5 вовлечён в развитие лёгких. Особенности экспрессии гена SOX5 у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ позволили предположить первичность развития у пациентов бронхиальной астмы с последующим формированием необратимого компонента бронхообструкции на фоне нарушения развития лёгких [209].

Kaneko и соавт. [171] (2013г.) изучали возможные общие генетические механизмы, лежащие в основе развития как бронхиальной астмы, так и ХОБЛ. В своём исследовании они пришли к заключению, что путь, связанный с активацией рецепторов ариловых углеводов (AhR), способен запускать каскад воспаления как при бронхиальной астме, так и при ХОБЛ. AhR относится к транскрипционным факторам, активация которого ксенобиотиками (в т.ч. компонентами табачного дыма), приводит к дегрануляции тучных клеток, включая выделение IL-17, который может участвовать в патогенезе нейтрофильного воспаления при сочетании астма-ХОБЛ.

Одним из ключевых процессов, предрасполагающих к формированию ХОБЛ, является нарушение физиологического развития лёгких. Пика своего развития лёгкие достигают примерно к 22 годам, именно в этом возрасте значения таких спирометрических характеристик, как ОФВ₁ максимальны. В дальнейшем происходит непрерывное снижение спирометрических

показателей, т.е. сам возраст служит фактором риска уменьшения $ОФВ_1$. В тех случаях, когда максимально возможные величины $ОФВ_1$ не были достигнуты к 22 годам, даже процесс физиологического старения лёгких может привести к критическому снижению данной величины и развитию ХОБЛ. Известно, что низкая масса тела при рождении и инфекционные поражения дыхательной системы в детстве служат причинами, по которым максимум спирометрических характеристик не достигается, что определяет данных людей в группу риска ХОБЛ. Такие факторы риска как детские инфекции нижних дыхательных путей, бронхиальная гиперреактивность и низкая масса тела при рождении предрасполагают к развитию и бронхиальной астмы, и ХОБЛ, что может приводить к возникновению их сочетания [91, 122, 163, 169, 229].

Клиническая неоднородность пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ обуславливает необходимость изучения возможных механизмов формирования АСО при различных вариантах заболевания. Rhee [216] (2014г.) выделила 4 фенотипа сочетания астма-ХОБЛ: (А) возникшая в раннем возрасте атопическая бронхиальная астма, на которую в дальнейшем накладывается ХОБЛ; (В) тяжёлая неэозинофильная бронхиальная астма, осложняющаяся ХОБЛ; (С) фенотип, сочетающий в себе признаки как бронхиальной астмы (предрасположенность к атопическим заболеваниям), так и ХОБЛ (табакокурение); (D) ХОБЛ с выраженным эозинофильным воспалением и обратимостью бронхиальной обструкции. Близким к данной классификации является выделение 4 паттернов сочетания астма-ХОБЛ: курящие пациенты с эозинофильным воспалением; пациенты с нейтрофильной бронхиальной астмой; пожилые пациенты с бронхиальной астмой с ремоделированием дыхательных путей и необратимой бронхообструкцией; пациенты, страдающие бронхиальной астмой с детства и имеющие необратимую бронхообструкцию вследствие курения [209].

Развитие ХОБЛ на фоне персистирующей с детства бронхиальной астмы может быть обусловлено нарушением нормального развития лёгких на фоне постоянного воспаления в нижних дыхательных путях. Тяжёлая неэозинофильная бронхиальная астма близка к ХОБЛ патогенетически, поскольку характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением и значительной ролью активной бактериальной инфекции нижних дыхательных путей. В этой связи курящие пациенты с бронхиальной астмой также относятся к категории риска развития сочетания астма-ХОБЛ. При активном и/или длительно сохраняющемся воспалении при бронхиальной астме развивается ремоделирование стенки бронхов, что влечёт за собой частичную или полную утрату к обратимости бронхообструкции – характерную черту ХОБЛ [3, 103, 204].

Описывая ряд патогенетически общих механизмов для бронхиальной астмы и ХОБЛ, необходимо принимать во внимание и имеющиеся значительные различия двух заболеваний. Согласно «британской гипотезе», выдвинутой в 1965 году Fletcher в качестве альтернативы «голландской», бронхиальная астма и ХОБЛ есть не что иное, как два принципиально различающихся заболевания, имеющие ряд клинически сходных признаков. С точки зрения британской гипотезы возникновение сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ у одного пациента является простым совпадением. Фенотип ХОБЛ с выраженным эозинофильным воспалением и обратимой бронхообструкцией может служить примером, когда у пациента с отягощённым атопическим фоном вследствие воздействия экзогенных факторов развиваются обструктивные нарушения, которые могут выступать триггером для манифестации скрытой бронхиальной гиперреактивности, обуславливающей обратимость бронхиальной обструкции [163, 178, 216].

В ряде исследований [60, 102, 103, 153] пациенты с АСО характеризовались преимущественно нейтрофильным воспалением, а также

значительным бактериальным присутствием в бронхах, определяемым культуральными или иммунологическими методами. Данные результаты наводят на мысль о возможном вкладе бактериального воспаления с участием нейтрофилов в патогенез сочетания астма-ХОБЛ.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе кафедры терапии госпитальной им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Исследование состоит из двух частей: ретроспективной и проспективной. Ретроспективная часть исследования выполнялась в 2018-2019гг. и заключалась в анализе историй болезни пациентов, госпитализированных в клинику в указанные годы. Отбор историй болезни производился случайным образом. Проспективная часть исследования выполнялась в 2019-2020гг. и характеризовалась включением в исследование пациентов, госпитализированных в клинику. Отбор пациентов вёлся по мере их поступления в клинику. Все пациенты, включённые в проспективную часть исследования, подписывали добровольное информированное согласие. Отбор пациентов и методы исследования одобрены локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Критериями включения пациентов в исследование являлись следующие:

1. Наличие у пациента диагноза бронхиальной астмы, ХОБЛ или их сочетания
2. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании

Критериями исключения пациентов из исследования являлись следующие:

1. Диагностированное у пациента интерстициальное заболевание лёгких

2. Диагностированное у пациента онкологическое заболевание при отсутствии установленной ремиссии
3. Тяжёлое состояние пациента, при котором невозможно качественное выполнение функциональных исследований
4. Повторное включение пациента в данное исследование
5. Внелёгочные проявления инфекции

Диагноз бронхиальной астмы устанавливался в соответствии с рекомендациями GINA «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» [155]. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» [156]. Диагноз сочетания астма-ХОБЛ устанавливался в соответствии с испанскими критериями (2012г.) [103].

В ретроспективной части исследования проанализированы истории болезни 83 пациентов. В проспективную часть исследования включено 99 пациентов. Суммарно в исследование вошли 182 пациента: 78 мужчин (43%) и 104 женщины (57%). Диагноз изолированной бронхиальной астмы установлен у 72 пациентов (39%), изолированной ХОБЛ – у 54 пациентов (30%), сочетания астма-ХОБЛ – у 56 пациентов (31%). Распределение мужчин и женщин среди пациентов с разными диагнозами и сравнение частот приведены в таблице 1. Здесь и далее в таблицах статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. Среди пациентов с изолированной бронхиальной астмой доля женщин была выше по сравнению с ХОБЛ, различия статистически значимы.

Возраст пациентов варьировал от 18 до 88 лет. Индекс курения (I) рассчитывался по формуле (1):

$$I=Y \times C/20, \tag{1}$$

где Y – длительность курения, лет;

C – количество выкуриваемых сигарет в сутки.

Индекс курения варьировал от 0 до 126 пачка-лет.

Таблица 1 – Гендерные характеристики пациентов исследования

Пол	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	χ^2	Статистическая значимость
Мужчины, человек (%)	22 (31%)	30 (56%)	26 (46%)	8,3	p=0,02 p ₁₋₃ =0,13 p₁₋₂=0,01 p ₂₋₃ =0,34
Женщины, человек (%)	50 (69%)	24 (44%)	30 (54%)		

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле (2):

$$\text{ИМТ} = \text{M} / \text{H}^2, \quad (2)$$

где M – масса, кг;

H – рост, м.

ИМТ изменялся в диапазоне от 17,1 до 45,2 кг/м². Характеристики возраста, индекса курения и ИМТ в зависимости от патологии и пола приведены в таблицах 2-3.

Как видно из таблицы 2, пациенты с изолированной ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ были старше и имели больший стаж курения, чем пациенты с изолированной бронхиальной астмой. Обследованные мужчины имели больший стаж курения и меньший ИМТ по сравнению с женщинами. Гендерных различий в возрасте выявлено не было, что следует из таблицы 3.

Таблица 2 – Характеристики возраста, индекса курения и ИМТ в зависимости от патологии

Показатель	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
Возраст, лет (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	54 [42;64]	67 [60;73]	65 [58;71]	31,2	p<0,0001 p₁₋₃=0,0003 p₁₋₂=0,0002 p₂₋₃=0,14
Индекс курения, пачка-лет (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	0 [0;3]	35 [5;50]	32 [12;43]	44,5	p<0,0001 p₁₋₃=0,0003 p₁₋₂=0,0002 p₂₋₃=0,53
ИМТ, кг/м ² (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	27,8 [24,4;31,3]	26,3 [24,0;31,2]	27,2 [23,8;31,5]	0,2	p=0,93

Таблица 3 – Характеристики возраста, индекса курения и ИМТ в зависимости от пола

Показатель	Мужчины	Женщины	z_T критерия Манна-Уитни	Статистическая значимость
Возраст, лет (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	62 [48;70]	64 [55;69]	1,1	p=0,29
Индекс курения, пачка-лет (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	37 [16;48]	0 [0;15]	41,6	p<0,0001
ИМТ, кг/м ² (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	26,2 [23,8;30,2]	28,0 [24,2;32,0]	6,1	p=0,01

У большинства обследованных пациентов с бронхиальной астмой преобладал смешанный клинико-патогенетический вариант заболевания (по классификации Г.Б. Федосеева) [106], данные представлены на рисунке 1.

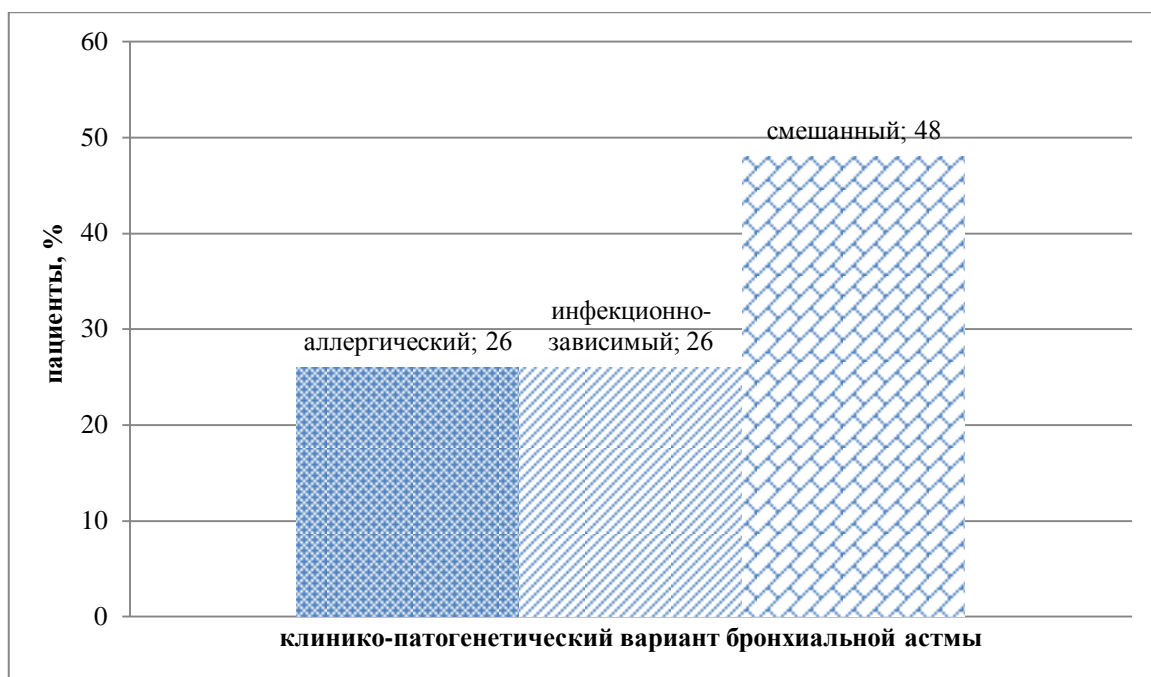


Рисунок 1 – Распределение преобладающих клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы

У пациентов, включённых в проспективную часть исследования с диагнозами изолированной бронхиальной астмы и АСО, анализировали длительность течения бронхиальной астмы. В обеих группах вместе взятых этот показатель варьировал от значений менее одного года (дебют бронхиальной астмы) до 54 лет. Медиана астматического анамнеза для изолированной бронхиальной астмы составила 5 [3;12] лет, для астмы-ХОБЛ – 13 [5;22] лет ($p=0,02$).

У пациентов, включённых в проспективную часть исследования, дополнительно анализировались тяжесть течения бронхиальной астмы и ХОБЛ и клиническая группа ХОБЛ, которые оценивались согласно рекомендациям GINA «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» и GOLD «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких», данные приведены на рисунках 2-4 [155, 156].

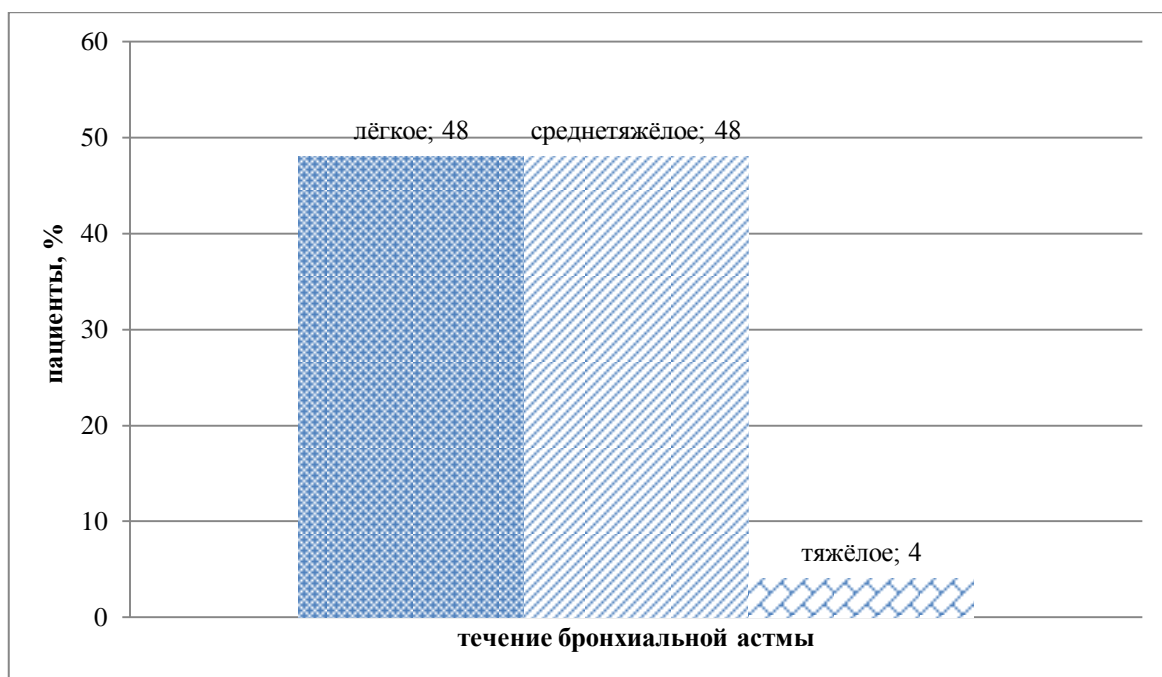


Рисунок 2 – Распределение пациентов проспективной части исследования в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы

Как следует из рисунка 2, среди пациентов с бронхиальной астмой преобладали имеющие лёгкое или среднетяжёлое течение заболевания, пациентов с тяжёлым течением заболевания было меньше. Пациенты с лёгким течением бронхиальной астмы госпитализировались в клинику в связи с обострением основного заболевания и необходимостью коррекции терапии.

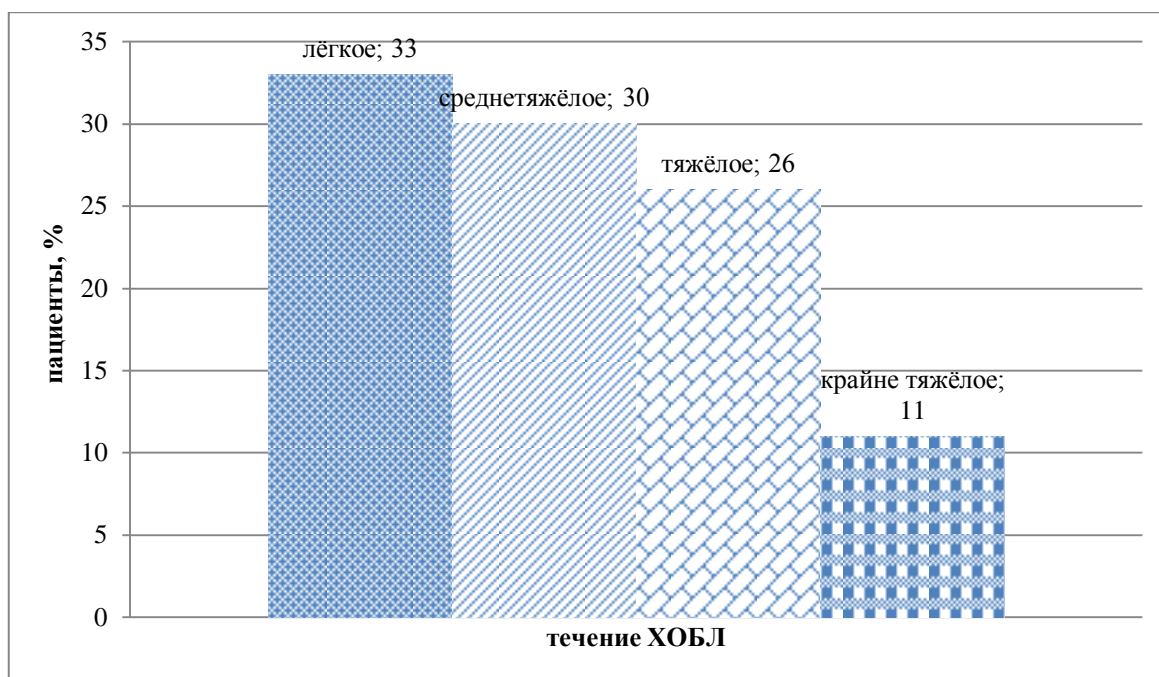


Рисунок 3 – Распределение пациентов проспективной части исследования в зависимости от течения ХОБЛ

Как видно из рисунка 3, среди обследованных нами пациентов преобладали лица с лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой ХОБЛ, в то время как пациентов с терминальной ХОБЛ было сравнительно мало.

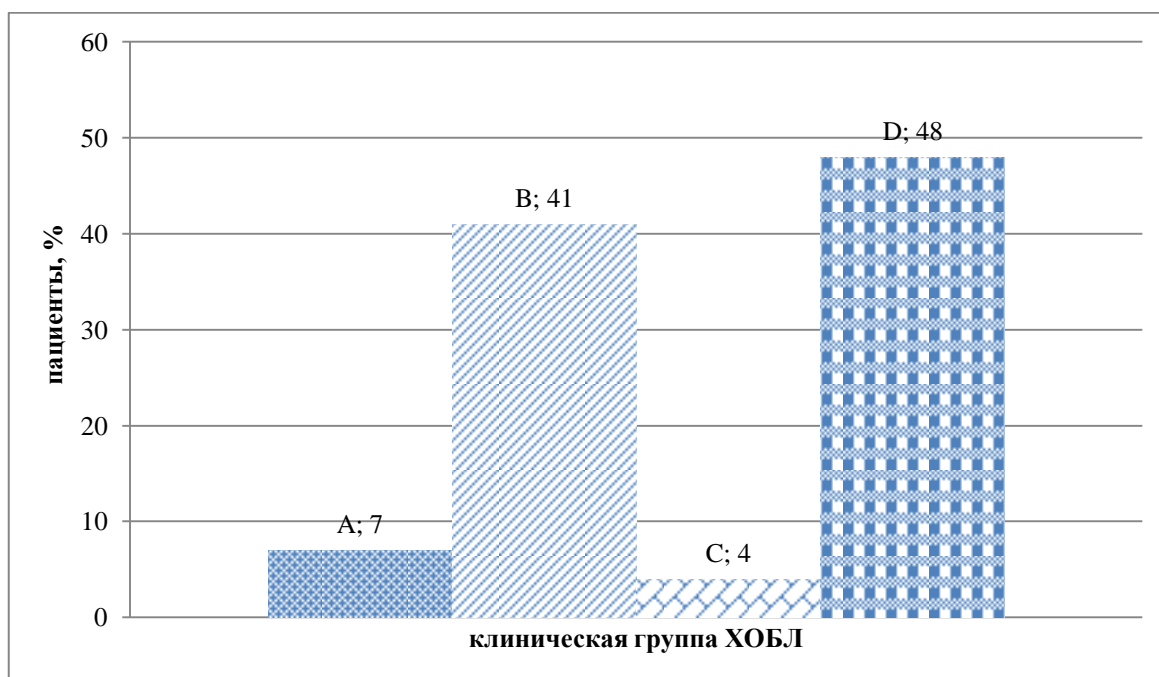


Рисунок 4 – Распределение пациентов проспективной части исследования в зависимости от клинической группы ХОБЛ

Данные рисунка 4 указывают на то, что большинство пациентов с ХОБЛ относились к группе D, меньшинство – к группе C, пациенты с группами A и B занимали промежуточное положение. Вероятной причиной преобладания клинической группы D ХОБЛ служит то, что у ряда пациентов с ранними стадиями по GOLD отмечались выраженные клинические проявления и частые обострения заболевания.

Все обследованные пациенты поступали в клинику в фазе обострения заболевания. У пациентов проспективной части исследования проанализированы следующие клинические параметры:

1. Наличие сенсibilизации к различным аллергенам, подтверждённое анамнестическими, клиническими, лабораторными данными
2. Наличие инфекционного процесса в нижних дыхательных путях в течение месяца, предшествовавшего госпитализации, или во время текущей госпитализации, подтверждённое анамнестическими, клиническими, лабораторно-инструментальными данными
3. Выраженность обострения при госпитализации (выраженное обострение или вялотекущее/стихающее обострение), которая оценивалась по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных

Данные приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, среди пациентов с бронхиальной астмой отмечена большая распространённость аллергических проявлений по сравнению с ХОБЛ и астмой-ХОБЛ. Более выраженное обострение наблюдалось у пациентов с АСО и ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой по клиническим признакам (нарастание одышки, усиление кашля, увеличение объёма выделяемой мокроты и появление её гнойности) и данным спирометрии.

Таблица 4 – Распределение пациентов проспективной части по ряду клинических признаков

Категория пациентов	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма - ХОБЛ (3)	χ^2	Статистическая значимость
Пациенты с отягощённым аллергологическим анамнезом, человек (%)	24 (73%)	11 (41%)	17 (44%)	8,2	p=0,02 p₁₋₃=0,03 p₁₋₂=0,04 p₂₋₃=0,82
Пациенты, переносящие респираторную инфекцию, человек (%)	15 (45%)	9 (33%)	13 (33%)	1,4	p=0,50
Пациенты в фазе выраженного обострения заболевания, человек (%)	8 (24%)	21 (78%)	25 (64%)	19,5	p<0,0001 p₁₋₃=0,001 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,23

52 из 99 пациентов проспективной части (бронхиальная астма 9 пациентов, ХОБЛ – 14, АСО – 29) во время госпитализации получали системную глюкокортикостероидную терапию, 96 пациентам проспективной части проводилась небулайзерная и/или ингаляционная терапия ГКС. У 32 из 99 пациентов проспективной части (бронхиальная астма 3 пациента, ХОБЛ – 13, АСО – 16) в течение госпитализации проводилась антибактериальная терапия. Мы проанализировали объём получаемой пациентами терапии ГКС и антибактериальными препаратами для того, чтобы соотнести полученные данные о предполагаемых маркёрах аллергического и инфекционного воспаления с необходимостью назначения соответствующей терапии. Данные приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение потребности в глюкокортикостероидной и антибактериальной терапии у пациентов с различными заболеваниями

Показатель терапии	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
Длительность системной терапии ГКС, дней (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	0 [0;3]	6 [0;8]	7 [4;10]	17,2	p=0,0002 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,03 p ₂₋₃ – н/д
Суммарная доза системной ГКС-терапии (в пересчёте на дексаметазон, мг) (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	0 [0;16]	30 [0;42]	38 [20;46]	17,5	p=0,0002 p₁₋₃=0,0003 p₁₋₂=0,04 p ₂₋₃ =0,16
Длительность антибактериальной терапии, дней (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	0 [0;0]	0 [0;7]	0 [0;7]	11,8	p=0,003 p₁₋₃=0,004 p₁₋₂=0,004 p ₂₋₃ =0,89
Среднесуточная доза ингаляционной + небулайзерной ГКС-терапии (в пересчёте на будесонид, мкг/сутки) (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	900 [600; 1140]	1140 [820; 1640]	1300 [1000; 1640]	9,1	p=0,01 p₁₋₃=0,01 p ₁₋₂ =0,22 p ₂₋₃ =0,16

Как видно из таблицы 5, пациенты с сочетанием астма-ХОБЛ требовали больших продолжительности и объёма терапии системными ГКС, большей продолжительности антибактериальной терапии, а также большего объёма ингаляционной/небулайзерной терапии ГКС по сравнению

с пациентами с бронхиальной астмой. Пациенты с ХОБЛ требовали больших продолжительности и объёма системной терапии ГКС, большей продолжительности антибактериальной терапии по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой.

Мы сравнили показатели функциональных исследований у пациентов с различными диагнозами, данные приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение показателей функции внешнего дыхания и давления в лёгочной артерии у пациентов с различными диагнозами

Функциональные показатели	Бронхиальная астма	ХОБЛ	Астма-ХОБЛ	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
ОЕЛ до пробы, л (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	5,66 [4,86;6,54]	6,53 [5,46;8,40]	6,93 [5,84;8,14]	14,3	p=0,0008 p₁₋₃=0,0006 p₁₋₂=0,03 p₂₋₃=0,90
ООЛ до пробы, % к должному (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	107,4 [96,0;121,6]	150,3 [123,4;202,7]	162,7 [131,2;187,5]	55,4	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,68
ООЛ/ОЕЛ до пробы, % к должному (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	102,2 [91,0;114,0]	133,5 [119,7;157,8]	136,6 [116,2;156,0]	55,5	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,87
ФЖЕЛ до пробы, % к должному (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	100,9 [89,1;110,8]	72,4 [61,1;95,0]	77,8 [69,8;90,5]	51,9	p<0,0001 p₁₋₃=0,0003 p₁₋₂=0,0002 p₂₋₃=0,36
Прирост ФЖЕЛ после пробы, %	2,15 [0,32;5,31]	4,16 [-0,75;7,64]	13,9 [7,03;20,34]	47,6	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,29

Функциональные показатели	Бронхиальная астма	ХОБЛ	Астма-ХОБЛ	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
(Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])					p₂₋₃=0,0003
ОФВ ₁ до пробы, % к должному (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	96,4 [85,6;108,2]	55,6 [39,6; 78,6]	55,8 [42,8; 71,3]	83,6	p<0,0001 p₁₋₃=0,0003 p₁₋₂=0,0002 p₂₋₃=0,67
Прирост ОФВ ₁ после пробы, мл (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	190 [115;306]	80 [40;150]	290 [240;470]	64,5	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,0001
Прирост ОФВ ₁ после пробы, % (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	7,55 [4,68;12,47]	6,68 [2,63; 10,00]	20,86 [15,77; 35,54]	69,4	p<0,0001 p₁₋₃=0,0003 p₁₋₂=0,07 p₂₋₃=0,0002
СОС ₂₅₋₇₅ до пробы, % к должному (Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	58,4 [42,3;77,2]	18,6 [11,5; 31,7]	16,3 [11,3; 25,6]	89,1	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,74
Прирост СОС ₂₅₋₇₅ после пробы, %	27,51 [16,45;43,09]	2,00 [-14,59; 17,22]	36,87 [21,50; 70,90]	46,0	p<0,0001 p₁₋₃=0,06 p₁₋₂=0,0003

Функциональные показатели	Бронхиальная астма	ХОБЛ	Астма-ХОБЛ	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
(Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])					p₂₋₃=0,0002
Индекс Генслера до пробы, % (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	73,43 [69,04;76,64]	53,38 [40,96; 64,01]	50,18 [42,43; 58,30]	97,4	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,72
Прирост индекса Генслера после пробы, % (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	5,75 [2,85;7,96]	1,12 [-3,54; 5,47]	10,89 [6,60; 15,72]	45,8	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,0001
Raw до пробы, см водного столба/л/с (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	2,17 [1,48;2,77]	5,87 [3,80; 7,53]	5,39 [3,60; 7,89]	32,7	p<0,0001 p₁₋₃=0,0003 p₁₋₂=0,0002 p₂₋₃=0,83
SGaw до пробы, % к должному (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	113,6 [83,2;147,3]	42,7 [17,3; 75,5]	37,3 [20,0; 56,4]	69,8	p<0,0001 p₁₋₃=0,0002 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,69
Прирост SGaw после пробы, % (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	46,18 [19,92;77,27]	33,33 [11,76; 65,31]	70,00 [38,89; 136,84]	13,8	p=0,001 p₁₋₃=0,007 p₁₋₂=0,33 p₂₋₃=0,002

Функциональные показатели	Бронхиальная астма	ХОБЛ	Астма-ХОБЛ	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
P_aO_2 , мм рт.ст. (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	79,5 [76,8;84,2]	75,3 [69,7; 78,0]	76,8 [73,1; 82,6]	19,5	p<0,0001 p₁₋₃=0,02 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,09
P_aCO_2 , мм рт.ст. (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	38,0 [37,1;39,1]	37,8 [35,3; 39,3]	37,8 [35,9; 39,6]	0,2	p=0,89
Расчётное давление в лёгочной артерии, мм рт.ст. (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	30 [27;32]	34 [28;40]	32 [28;37]	4,4	p=0,11

Данные таблицы 6 указывают на то, что пациенты с АСО характеризовались более выраженными обструктивными нарушениями и большим приростом показателей после пробы с бронхолитиком (кроме

прироста $СОС_{25-75}$) по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой. У пациентов с ХОБЛ были обнаружены более выраженные и стойкие обструктивные нарушения с меньшим приростом показателей после пробы с бронхолитиком по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой. Пациенты с АСО продемонстрировали больший прирост показателей после пробы с бронхолитиком по сравнению с пациентами с ХОБЛ. У пациентов с изолированной бронхиальной астмой регистрировались лучшие показатели оксигенации артериальной крови по сравнению с пациентами с ХОБЛ и АСО.

2.2. Методы исследования

Всем пациентам, госпитализированным в клинику, выполнялись стандартные для пациентов с бронхообструктивной патологией лабораторные и инструментальные методы исследований. В настоящем исследовании анализу подвергались следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), абсолютного и относительного содержания нейтрофилов и эозинофилов, фибриноген и С-реактивный белок (С-РБ) в сыворотке крови, общий анализ мокроты и посев мокроты, – которые выполнялись у всех госпитализированных пациентов. У пациентов ретроспективной части исследования с диагнозами бронхиальной астмы и АСО дополнительно определялся общий IgE в сыворотке крови. У пациентов, включённых в проспективную часть исследования, определялись общий IgE, периостин и прокальцитонин в сыворотке крови.

Из данных инструментальных исследований проанализированы определяемые у всех пациентов показатели спирометрии и бодиплетизмографии: общая ёмкость лёгких (ОЕЛ) до пробы с бронхолитиком, остаточный объём лёгких (ООЛ) до пробы с

бронхолитиком, ООЛ/ОЕЛ до пробы с бронхолитиком, форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) до пробы с бронхолитиком, прирост ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком, ОФВ₁ до пробы с бронхолитиком, прирост ОФВ₁ после пробы с бронхолитиком, средняя объёмная скорость форсированного выдоха (СОС₂₅₋₇₅) до пробы с бронхолитиком, прирост СОС₂₅₋₇₅ после пробы с бронхолитиком, индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ) до пробы с бронхолитиком, прирост индекса Генслера после пробы с бронхолитиком, сопротивление дыхательных путей (Raw) до пробы с бронхолитиком, специфическая проводимость дыхательных путей (SGaw) до пробы с бронхолитиком, прирост SGaw после пробы с бронхолитиком, парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_aO₂), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (P_aCO₂).

Спирометрия и бодиплетизмография выполнены на базе лаборатории физиологии внешнего дыхания НИИ ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра (НКИЦ) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Исследования выполнялись утром на приборе «MasterScreen» (Германия). В качестве бронхолитического средства использовали 400 мкг фенотерола или 400 мкг вентолина.

Всем пациентам проспективной части исследования определялась FeNO. Определение оксида азота в выдыхаемом воздухе проводилось у пациентов утром. За 8 часов до исследования исключалось использование ингаляционной и небулайзерной терапии пациентами. Перед определением FeNO проводилась оценка уровня оксида азота в помещении исследования. Измерение оксида азота воздуха осуществляли аппаратом «NObreath» (Великобритания). Непосредственно перед дыхательным манёвром пациент делал глубокий вдох через рот, после чего, плотно обхватив загубник прибора губами, выдыхал через рот. Длительность выдоха определялась индикатором на панели прибора. Исследование выполнялось трижды у каждого пациента, в таблицу вносили среднее арифметическое трёх

измерений. Единица измерения FeNO – миллиардная объёмная доля (ppb) оксида азота в выдыхаемом воздухе.

По показаниям пациентам выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ) и анализировалось расчётное давление в лёгочной артерии. Эхокардиографическое исследование выполнялось на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Исследование выполнялось на аппарате «Vivid 7 Pro» (Китай).

Кровь у пациентов для исследования забиралась в начале госпитализации утром натощак из локтевой вены в вакутейнеры с красной крышкой (с активатором свёртывания). После забора крови вакутейнеры помещали в холодильник с температурным режимом минус 2°С – минус 8°С на 30 минут. Затем кровь центрифугировали при комнатной температуре в течение 15 минут при 3000 оборотах/минуту. Образовавшуюся сыворотку отделяли от сгустка крови и помещали в эппендорфы. Клинический анализ крови, определение фибриногена, С-РБ у всех пациентов, а также общего IgE у пациентов ретроспективной части исследования выполнялись в отделении лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Образцы сыворотки, предназначенные для определения общего IgE, периостина и прокальцитонина у пациентов проспективной части исследования, замораживались и хранились при температуре минус 20°С. Определение общего IgE, периостина и прокальцитонина у пациентов проспективной части исследования производилось на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Использовались реагенты компании «БиоХимМак» (г. Москва) для определения общего IgE (кат. № 413-9003), периостина (кат. № SK00072-08), прокальцитонина (ELH-PROCALC-1). Определение у пациентов проспективной части исследования общего IgE, периостина и прокальцитонина осуществлялось методом иммуноферментного анализа

(ИФА) согласно официальным инструкциям производителя. Использованный в исследовании набор для определения периостина способен выявлять 1-ю и 3-ю изоформы данного белка. Поскольку определение общего IgE проводилось разными лабораториями и реагентами у пациентов ретроспективной и проспективной частей исследования, мы сравнили их значения с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимого различия получено не было ($p=0,24$), и впоследствии мы анализировали общий IgE у пациентов ретроспективной и проспективной частей исследования в качестве единого показателя.

Мокроту пациенты сдавали утром в стерильную ёмкость. Общий и бактериологический анализ мокроты осуществлялись в отделении лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

2.3. Статистический анализ

Данные внесены в таблицу «Excel» («Microsoft office 2010»). Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программы «SAS Enterprise Guide» (версия 6.1). Для представления данных применялась описательная статистика, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($[Q_{25}; Q_{75}]$). Статистический анализ осуществлялся с использованием непараметрических методов. Для сравнения частот использовались критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Сравнение двух групп осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни, трёх и более групп – с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимого различия между тремя и более группами проводилось попарное сравнение показателей между двумя подгруппами, при этом статистическая достоверность корректировалась с помощью поправки Холма-Бонферрони для множественных сравнений. При отсутствии необходимости попарного сравнения для ряда подгрупп

последнее не проводилось, в таблицах использовалось обозначение «нет данных» (н/д). Корреляцию между показателями оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена. Для исследуемых параметров проводился корреляционный анализ с маркерами воспаления (лейкоцитами крови, эозинофилами крови и мокроты, нейтрофилами крови и мокроты, СОЭ, С-РБ, фибриногеном), показателями бронхиальной обструкции (ОФВ₁, приростом ОФВ₁ (%) после пробы, индексом Генслера, СОС₂₅₋₇₅, Raw), а также характеристиками проводимой в стационаре глюкокортикостероидной (среднесуточные дозы системных и ингаляционных ГКС) и антибактериальной (продолжительность) терапии. Статистически значимыми считались результаты при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Показатели уровня периостина в группах обследованных больных

Для мужчин всех групп медиана периостина составила 613 [416;1551] нг/мл, для женщин – 675 [434;1953] нг/мл, z_T критерия Манна-Уитни=-0,2, $p=0,86$. Проведено сравнение уровней периостина между пациентами с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием, результаты представлены на рисунке 5. Межквартильный размах периостина при бронхиальной астме составил [496;8237], при ХОБЛ [407;1183], при астме-ХОБЛ [407;973], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=7,5, $p=0,02$.

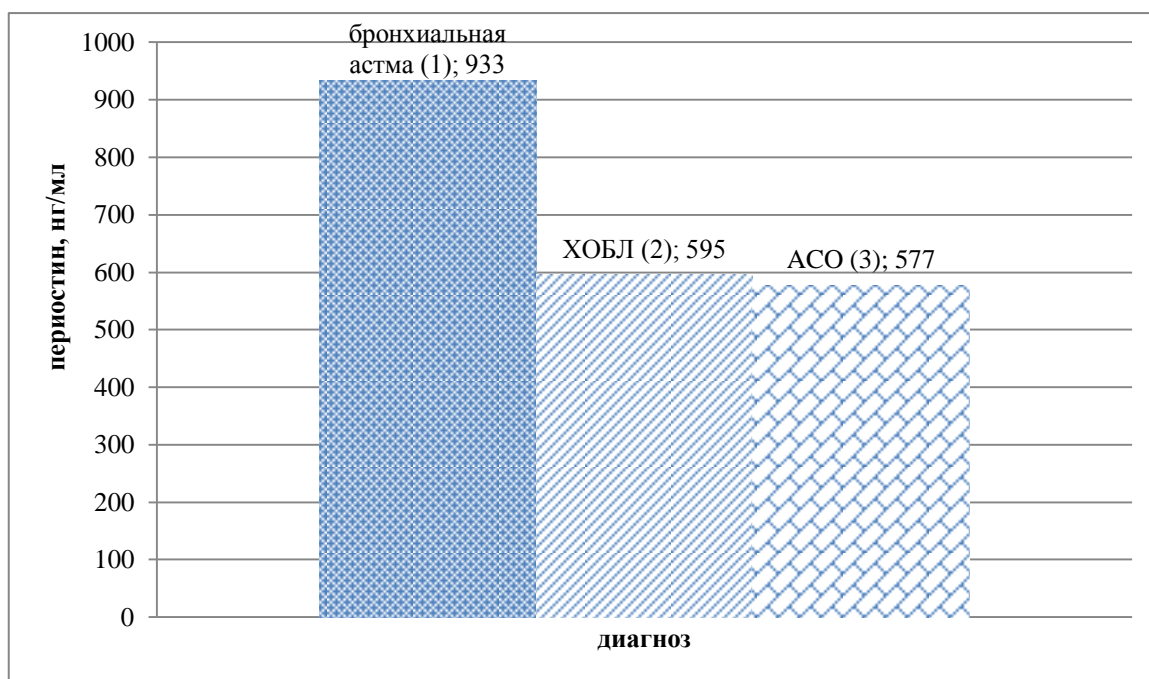


Рисунок 5 – Значения периостина у пациентов с различными заболеваниями

Согласно данным рисунка 5, у пациентов с бронхиальной астмой уровень периостина был достоверно выше по сравнению с пациентами с ХОБЛ ($p_{1-2}=0,04$) и АСО ($p_{1-3}=0,02$).

У пациентов с бронхиальной астмой мы провели корреляционный анализ периостина, значимые результаты представлены на рисунке 6 (r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p – вероятность ошибки I рода).

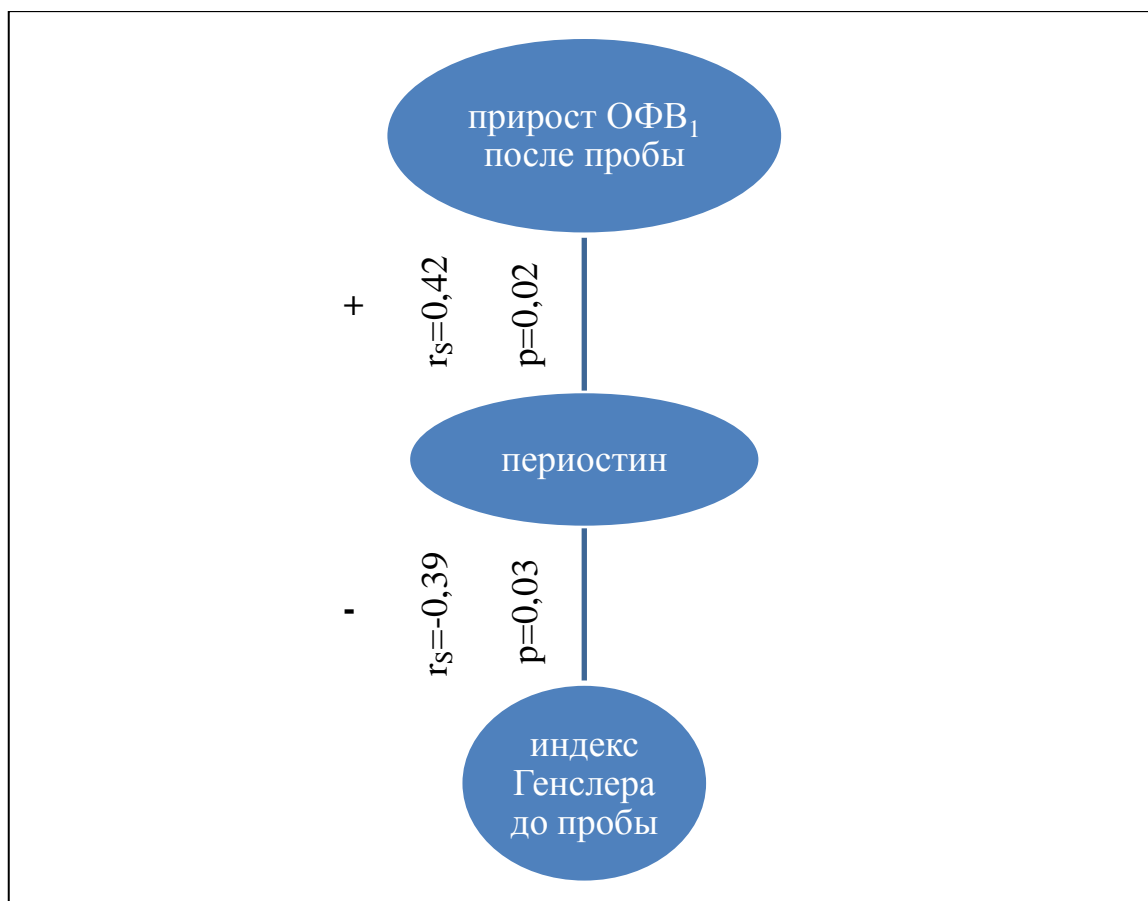


Рисунок 6 – Значимые корреляции периостина у пациентов с бронхиальной астмой

Как видно из рисунка 6, в группе изолированной бронхиальной астмы отмечены положительная корреляция периостина с приростом ОФВ₁ после пробы, отрицательная – с индексом Генслера до пробы.

Проводилось сравнение уровня периостина у пациентов в зависимости от клинко-патогенетического варианта бронхиальной астмы, данные представлены на рисунке 7. Межквартильный размах периостина при превалировании аллергической бронхиальной астмы составил [630;29860], инфекционно-зависимой [407;586], при смешанном варианте [532;13796], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=7,7, $p=0,02$.

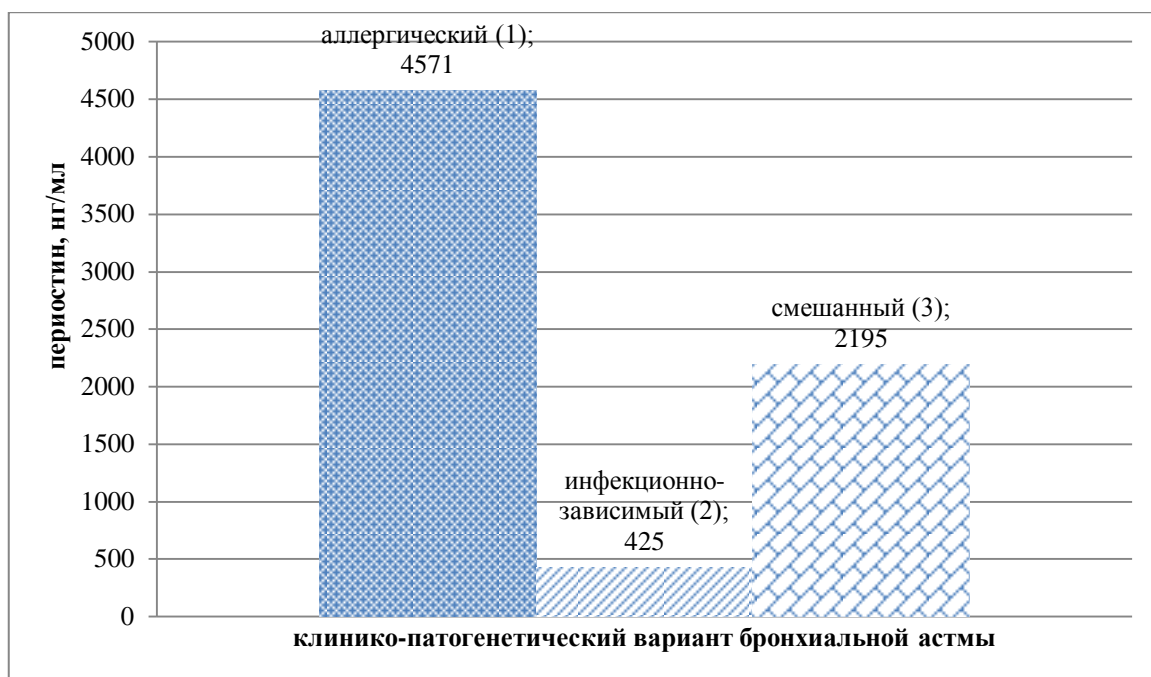


Рисунок 7 – Значения периостина в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы

В соответствии с данными рисунка 7, у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы уровень периостина был статистически значимо выше по сравнению с инфекционно-зависимым вариантом заболевания ($p_{1-2}=0,03$). У пациентов со смешанным фенотипом бронхиальной астмы уровень периостина был статистически значимо выше по сравнению с инфекционно-зависимым вариантом заболевания ($p_{2-3}=0,03$). Различий уровня периостина между аллергической и смешанной бронхиальной астмой ($p_{1-3}=0,60$) не выявлено.

У пациентов с бронхиальной астмой был проведён корреляционный анализ периостина в подгруппах с разными фенотипами заболевания. У пациентов с бронхиальной астмой в подгруппе с преобладанием аллергического фенотипа выявлены положительная корреляция периостина с приростом $ОФВ_1$ после пробы ($r_s=0,81$, $p=0,0004$), отрицательные корреляции с $ОФВ_1$ ($r_s=-0,60$, $p=0,02$) и индексом Генслера ($r_s=-0,63$, $p=0,02$) до пробы. В подгруппе с преобладанием инфекционно-зависимой бронхиальной астмы по мере увеличения периостина отмечено увеличение

потребности в объёме терапии ИГКС ($r_s=0,97$, $p=0,001$). В подгруппе смешанной бронхиальной астмы получена положительная корреляция периостина со значением Raw до пробы ($r_s=0,73$, $p=0,04$).

Мы провели корреляционный анализ периостина у пациентов со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы. У пациентов со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы получены положительные корреляции периостина с уровнем общего IgE ($r_s=0,54$, $p=0,04$) и FeNO ($r_s=0,56$, $p=0,04$), отрицательные корреляции – с СОС_{25-75} ($r_s=-0,58$, $p=0,03$) и индексом Генслера ($r_s=-0,61$, $p=0,02$) до пробы.

Проведённый корреляционный анализ периостина у пациентов с различными клиническими группами ХОБЛ показал, что у пациентов с клинической группой В выявлена положительная корреляция периостина с приростом ОФВ_1 после пробы ($r_s=0,77$, $p=0,009$).

При сравнении значений периостина у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ в зависимости от наличия в анамнезе сенсбилизации к различным аллергенам мы отметили тенденцию к повышению этой молекулы в подгруппе пациентов с бронхиальной астмой с аллергией в анамнезе, которая, однако, не достигала статистической значимости ($p=0,13$). Тогда мы исключили пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата (артритический, остеопенический синдромы) в анамнезе для того, чтобы исключить возможное влияние других заболеваний [63, 133, 173] на уровень периостина у пациентов с бронхиальной астмой, после чего провели повторное сравнение значений периостина. В таблице 7 приведены данные с поправкой на возможное влияние на уровень периостина заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациентов с бронхиальной астмой.

Таблица 7 – Значения периостина (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ в зависимости от наличия в анамнезе аллергии

Диагноз	Аллергия		z _T критерия Манна-Уитни	Статистическая значимость
	Да	Нет		
Бронхиальная астма	1119 [532;8078]	425 [407;586]	-2,5	p=0,01
ХОБЛ	929 [595;2950]	425 [398;711]	2,0	p=0,04

Как видно из таблицы 7, при бронхиальной астме и ХОБЛ отмечен более высокий уровень периостина у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом по сравнению с пациентами без аллергии в анамнезе.

Мы сравнили значения периостина у пациентов с бронхиальной астмой при выраженном и вялотекущем обострении, данные представлены на рисунке 8. Межквартильный размах периостина при выраженном обострении составил [6589;49239], при вялотекущем обострении [470;4028], z_T критерия Манна-Уитни=2,6, p=0,01.

По данным рисунка 8, при выраженном обострении бронхиальной астмы уровень периостина был достоверно выше по сравнению с пациентами с вялотекущим обострением.

Корреляционный анализ периостина у пациентов с вялотекущим обострением в группе АСО позволил выявить положительную корреляцию со среднесуточной дозой терапии системными ГКС ($r_s=0,60$, $p=0,05$).

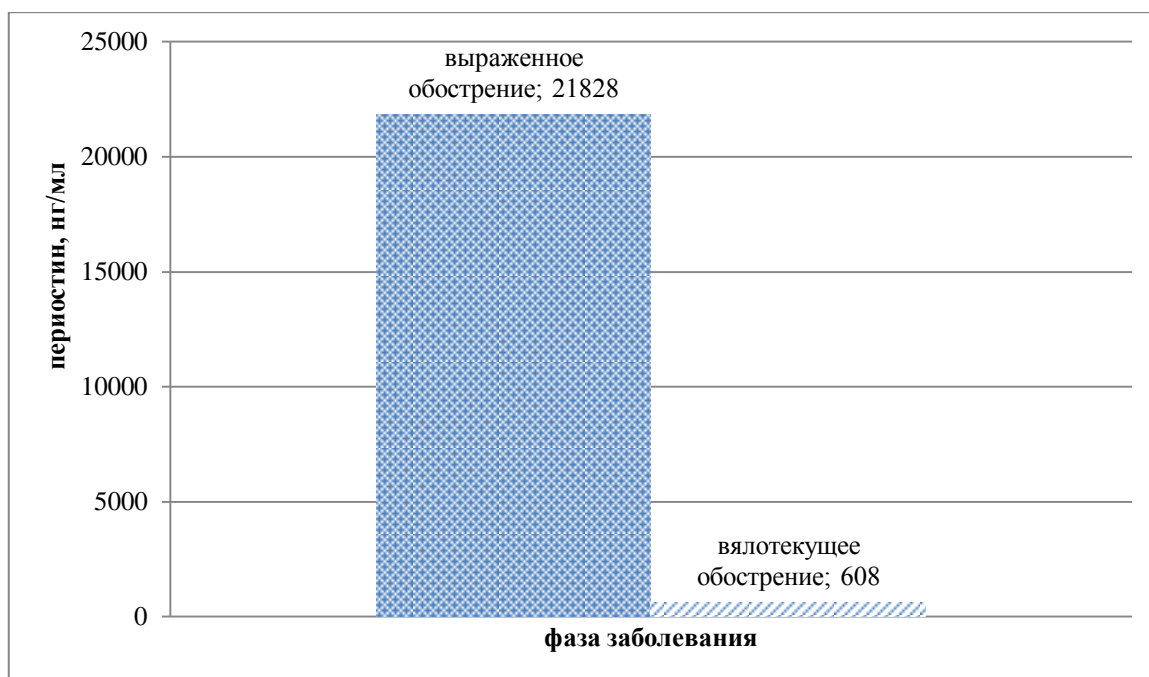


Рисунок 8 – Значения периостина у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от выраженности обострения заболевания

3.2. Показатели уровня прокальцитонина в группах обследованных больных

Для мужчин медиана прокальцитонина составила 0,08 [0,04;25,61] пг/мл, для женщин – 0,08 [0,08;25,61] пг/мл, z_T критерия Манна-Уитни=-1,0, $p=0,33$. Проведено сравнение уровней прокальцитонина между пациентами с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием, результаты представлены на рисунке 9. Межквартильный размах прокальцитонина при бронхиальной астме составил [0,08;25,61], при ХОБЛ [0,08;41,05], при астме-ХОБЛ [0,08;41,05], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=1,4, $p=0,49$.

Статистически значимо уровень прокальцитонина между пациентами всех трёх групп не различался, однако из рисунка 9 отчётливо видно, что уровень прокальцитонина при ХОБЛ был выше, чем при бронхиальной астме, хотя статистически значимого различия получено не было ($p=0,27$). С учётом того, что 15 пациентов с бронхиальной астмой переносили респираторную инфекцию в течение госпитализации или за месяц до неё,

мы сравнили значения прокальцитонина у пациентов с бронхиальной астмой без инфекции и пациентов с ХОБЛ, результаты сравнения представлены на рисунке 10. Межквартильный размах прокальцитонина при бронхиальной астме без инфекции составил [0,08;0,08], при ХОБЛ [0,08;41,05], z_T критерия Манна-Уитни=-2,2, $p=0,03$.

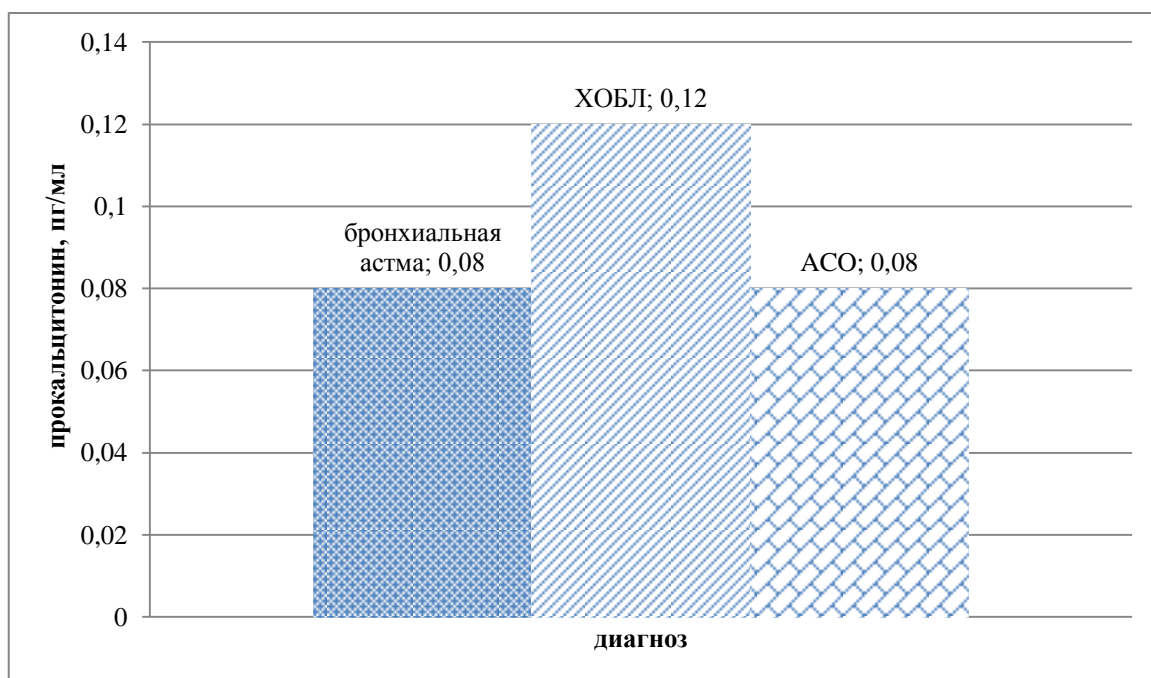


Рисунок 9 – Значения прокальцитонина у пациентов с различными заболеваниями

Как видно из рисунка 10, у пациентов с бронхиальной астмой без инфекции уровень прокальцитонина оказался статистически значимо ниже по сравнению с прокальцитонином при ХОБЛ.

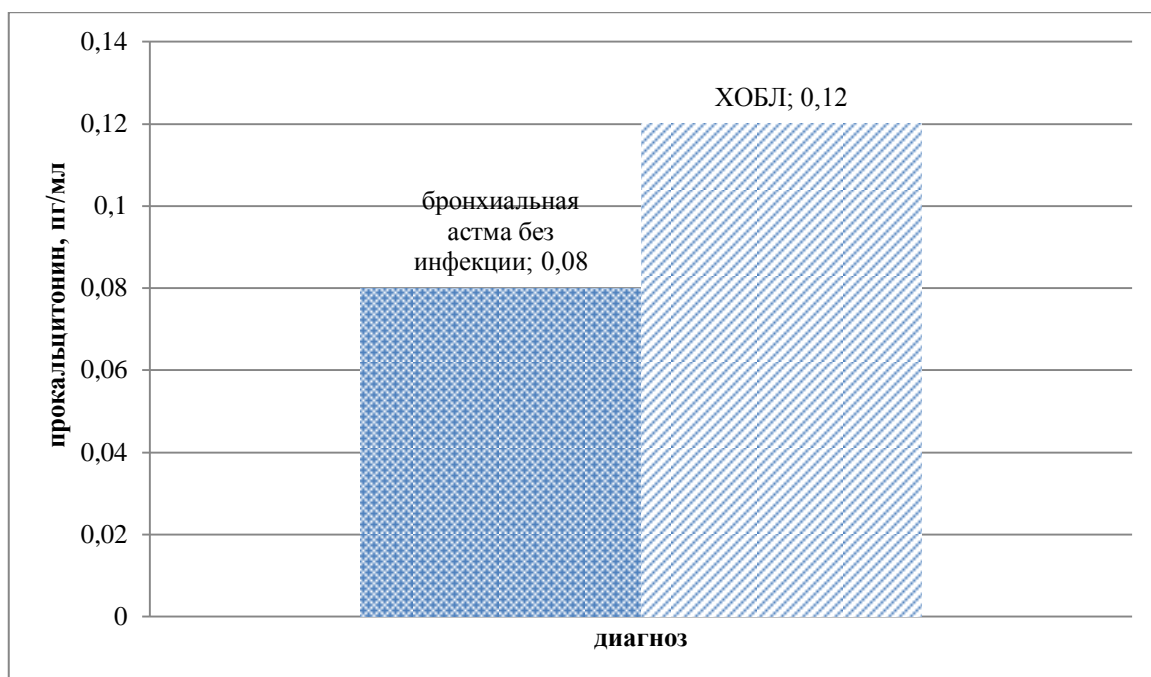


Рисунок 10 – Значения прокальцитонина у пациентов с бронхиальной астмой без инфекции и ХОБЛ

Мы провели корреляционный анализ прокальцитонина в группе АСО, значимые результаты представлены на рисунке 11 (r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p – вероятность ошибки I рода).

Рисунок 11 иллюстрирует, что в группе АСО отмечены положительная корреляция прокальцитонина с относительным содержанием нейтрофилов крови, отрицательные – с абсолютным и относительным содержанием эозинофилов крови.

Проводилось сравнение уровня прокальцитонина у пациентов в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы, данные представлены на рисунке 12. Межквартильный размах прокальцитонина при превалировании аллергической бронхиальной астмы составил [0,08;0,08], инфекционно-зависимой [0,08;55,31], при смешанном варианте [0,04;41,05], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=5,5, $p=0,07$.

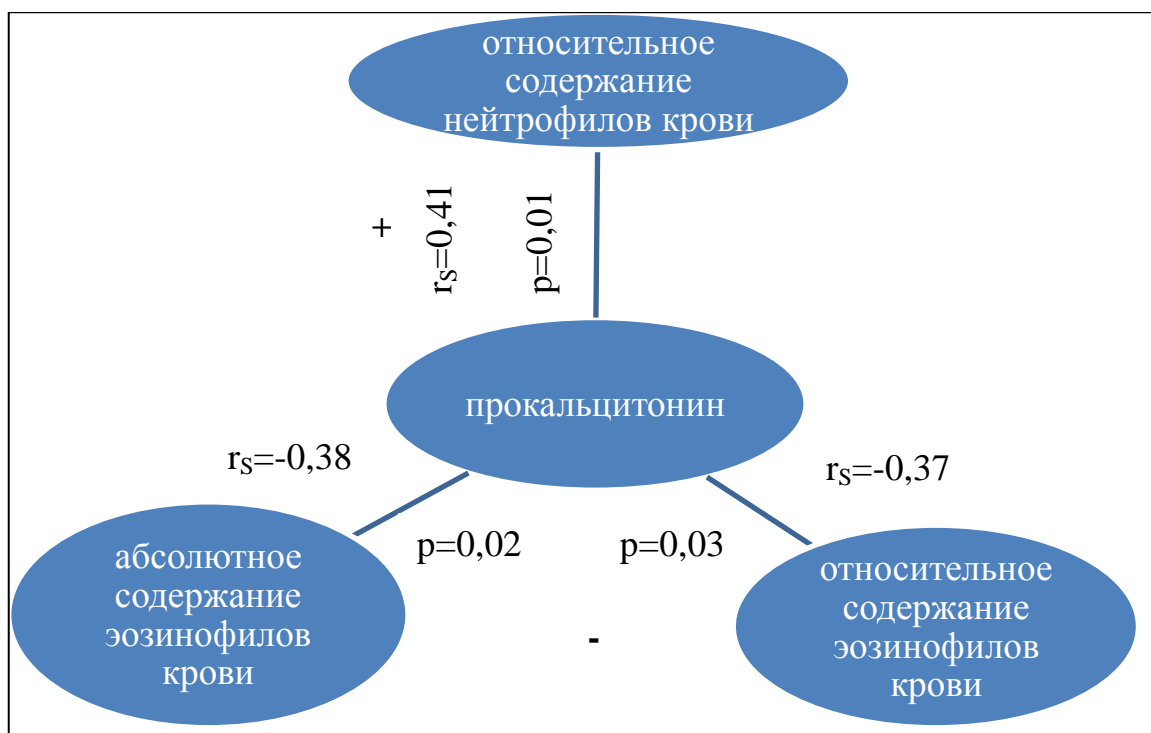


Рисунок 11 – Значимые корреляции прокальцитонина у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ



Рисунок 12 – Значения прокальцитонина в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы

Как видно из рисунка 12, при сравнении всех трёх подгрупп отмечена следующая тенденция, не достигающая статистической значимости: у пациентов с бронхиальной астмой максимальные значения прокальцитонина отмечены при инфекционно-зависимом фенотипе заболевания, минимальные – при аллергическом, пациенты со смешанным фенотипом занимали промежуточное положение. Тогда мы сравнили значения прокальцитонина при инфекционно-зависимом и аллергическом фенотипе бронхиальной астмы, различия оказались статистически значимыми (z_T критерия Манна-Уитни=2,6, $p=0,01$).

Проведённый корреляционный анализ прокальцитонина в подгруппах с различным течением бронхиальной астмы заболевания продемонстрировал его отрицательные корреляции с абсолютным ($r_s=-0,52$, $p=0,05$) и относительным ($r_s=-0,56$, $p=0,03$) содержанием эозинофилов крови у пациентов с лёгким течением.

Корреляционный анализ прокальцитонина в подгруппах пациентов с разным течением ХОБЛ дал следующие результаты: у пациентов с тяжёлой ХОБЛ выявлена положительная корреляция прокальцитонина с уровнем фибриногена ($r_s=0,77$, $p=0,04$).

Значения прокальцитонина у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от наличия активного инфекционного процесса в нижних дыхательных путях во время госпитализации, а также в течение месяца накануне госпитализации приведены на рисунке 13. Межквартильный размах прокальцитонина при наличии инфекции составил [0,08;55,31], при отсутствии таковой [0,08;0,08], z_T критерия Манна-Уитни=2,1, $p=0,04$.

В соответствии с данными рисунка 13, у пациентов с бронхиальной астмой с переносимой инфекцией уровень прокальцитонина был достоверно выше по сравнению с пациентами без инфекции.

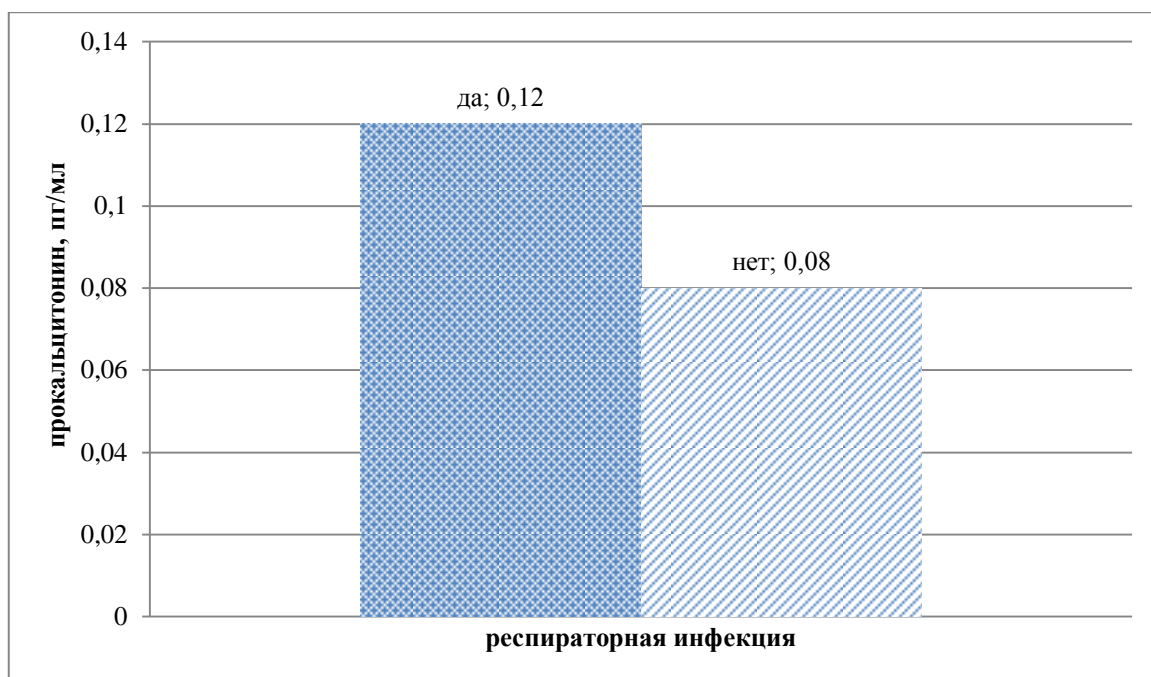


Рисунок 13 – Значения прокальцитонина у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от наличия в анамнезе респираторной инфекции

Мы провели корреляционный анализ прокальцитонина у пациентов с ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ, переносящих респираторную инфекцию. Данные представлены в таблице 8 (r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p – вероятность ошибки I рода).

Как видно из таблицы 8, у пациентов, переносящих инфекцию, в группе ХОБЛ обнаружены положительные корреляции прокальцитонина с показателями СОЭ, С-РБ и фибриногена; в группе АСО – положительные корреляции прокальцитонина со значениями лейкоцитов и абсолютным содержанием нейтрофилов крови.

Таблица 8 – Корреляционный анализ прокальцитонина с показателями инфекционного воспаления у пациентов с ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ, переносящих респираторную инфекцию

Показатель	ХОБЛ		Астма-ХОБЛ	
	r_s	p	r_s	p
Лейкоциты крови ($10^9/л$)	0,66	p=0,053	0,70	p=0,02
Нейтрофилы крови ($10^9/л$)	0,58	p=0,12	0,64	p=0,04
Нейтрофилы крови (%)	0,53	p=0,14	0,50	p=0,12
СОЭ (мм/ч)	0,68	p=0,04	-0,50	p=0,12
С-РБ (мг/л)	0,73	p=0,03	-0,40	p=0,25
Фибриноген (г/л)	0,78	p=0,04	-0,44	p=0,20

При сравнении значений прокальцитонина у пациентов с ХОБЛ с выраженным и вялотекущим обострением межквартильный размах прокальцитонина в первом случае составил [0,08;55,31], а при вялотекущем обострении [0,04;3,78], z_T критерия Манна-Уитни=-1,9, p=0,05 (см. рисунок 14). Оказалось, что при выраженном обострении ХОБЛ уровень прокальцитонина был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с вялотекущим обострением.

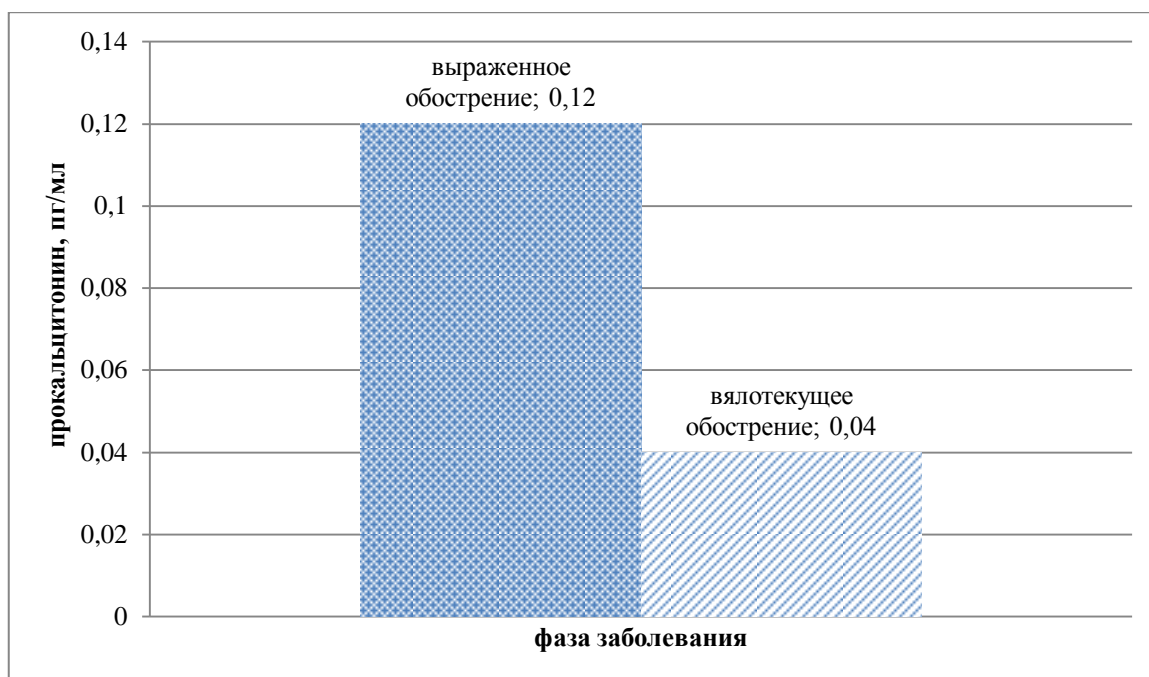


Рисунок 14 – Значения прокальцитонина у пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности обострения заболевания

3.3. Показатели фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе в группах обследованных больных

Для мужчин медиана FeNO составила 13 [7;16] ppb, для женщин – 9 [7;16] ppb, z_T критерия Манна-Уитни=0,4, $p=0,69$. Проведено сравнение уровней оксида азота между пациентами с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием, результаты представлены на рисунке 15. Межквартильный размах FeNO при бронхиальной астме составил [6;14], при ХОБЛ [8;18], при астме-ХОБЛ [7;20], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=4,2, $p=0,12$.

Несмотря на то, что при сравнении всех трёх групп уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе значимо не различался, мы отметили тенденцию к повышению этого показателя у пациентов с ХОБЛ. Мы провели сравнение уровня FeNO у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, при этом у пациентов с ХОБЛ уровень данного показателя был

статистически значимо выше по сравнению с бронхиальной астмой: Z_T критерия Манна-Уитни=2,0, $p=0,04$.

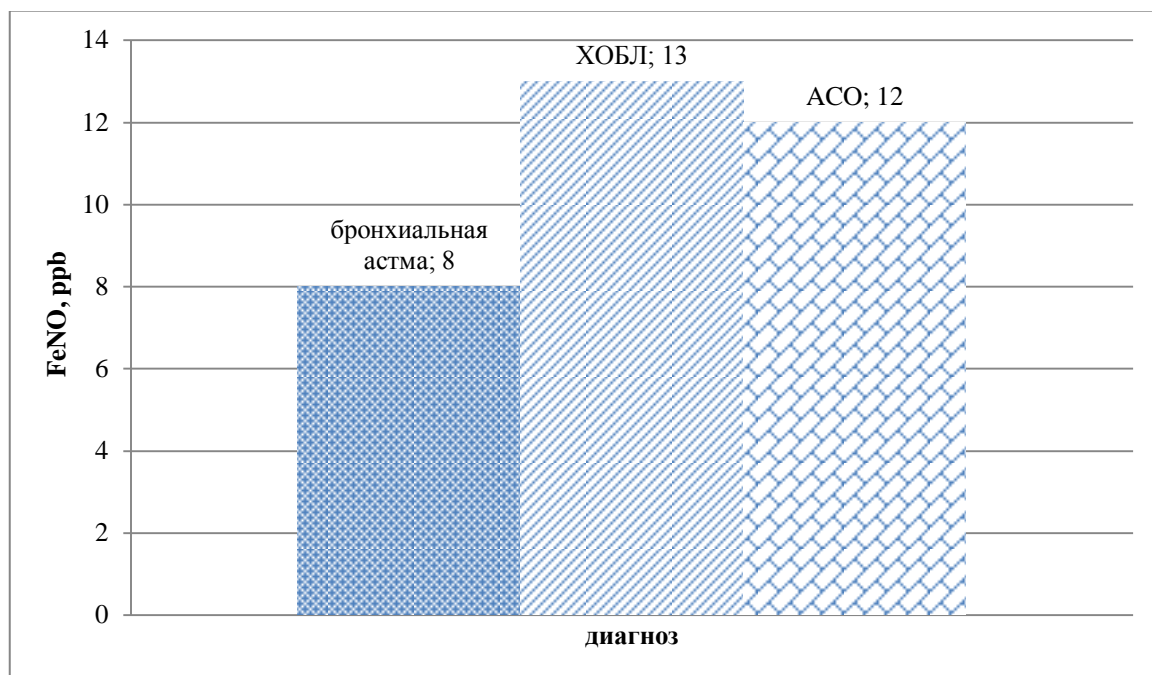


Рисунок 15 – Значения FeNO у пациентов с различными заболеваниями

В группах пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием астма-ХОБЛ мы провели корреляционный анализ фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе. В группе изолированной бронхиальной астмы отмечены положительные корреляции FeNO с уровнем лейкоцитов ($r_s=0,40$, $p=0,02$), абсолютным содержанием нейтрофилов крови ($r_s=0,38$, $p=0,03$) и показателем фибриногена ($r_s=0,48$, $p=0,009$). У пациентов с АСО выявлены положительные корреляции FeNO с уровнем СОЭ ($r_s=0,37$, $p=0,02$) и среднесуточной дозой терапии системными ГКС ($r_s=0,36$, $p=0,03$), отрицательная корреляция FeNO с $СОС_{25-75}$ до пробы ($r_s=-0,32$, $p=0,05$).

Проводилось сравнение уровня FeNO у пациентов в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы, данные представлены на рисунке 16. Межквартильный размах FeNO при превалировании аллергической бронхиальной астмы составил [6;16],

инфекционно-зависимой [5;6], при смешанном варианте [8;16], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=7,6, $p=0,02$.

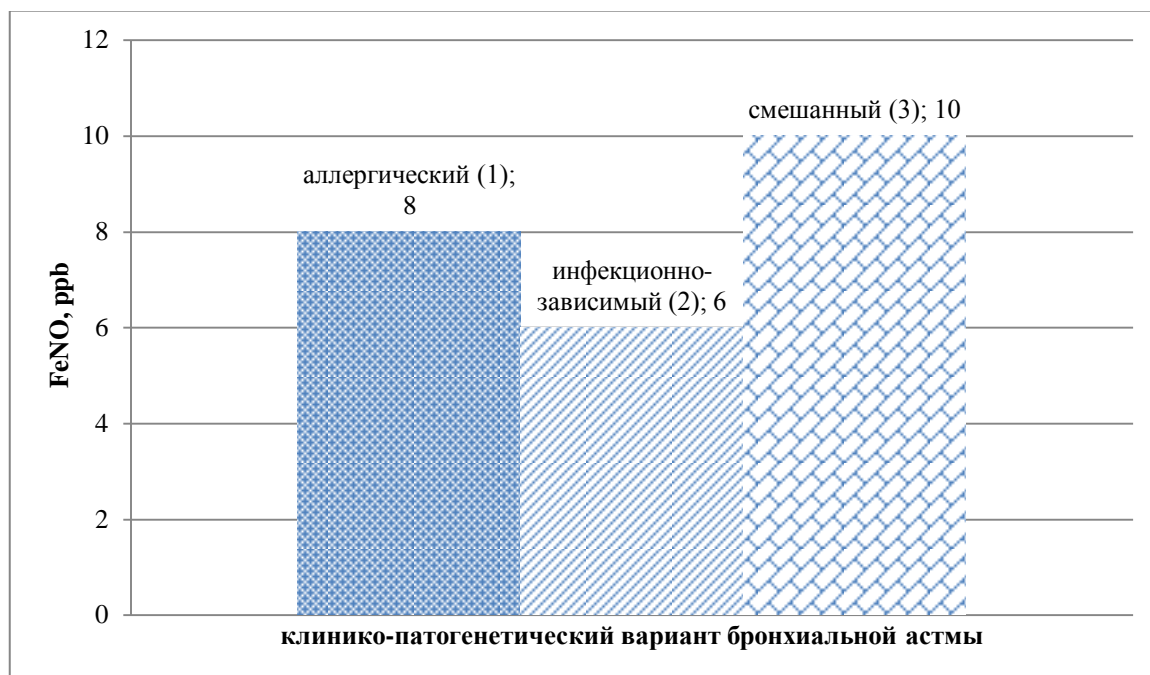


Рисунок 16 – Значения FeNO в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы

Как видно из рисунка 16, у пациентов со смешанной бронхиальной астмой уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе был достоверно выше по сравнению с инфекционно-зависимым вариантом заболевания ($p_{2-3}=0,009$). Значимых различий уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе между аллергической и инфекционно-зависимой бронхиальной астмой ($p_{1-2}=0,21$), а также между аллергической и смешанной бронхиальной астмой ($p_{1-3}=0,30$) не выявлено.

Был проведён корреляционный анализ FeNO в подгруппах пациентов с разным течением ХОБЛ. У пациентов с лёгкой ХОБЛ выявлена положительная корреляция FeNO с уровнем фибриногена ($r_s=0,79$, $p=0,03$); при тяжёлой ХОБЛ выявлена положительная корреляция FeNO со значением Raw до пробы ($r_s=0,90$, $p=0,04$).

Корреляционный анализ FeNO у пациентов с различными заболеваниями в зависимости от наличия отягощённого аллергологического анамнеза показал, что у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом в группе АСО выявлена положительная корреляция FeNO со среднесуточным объёмом системной терапии ГКС ($r_s=0,53$, $p=0,04$).

Проведено сравнение уровня FeNO у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия респираторной инфекции во время госпитализации, а также в течение месяца накануне госпитализации, данные приведены на рисунке 17. Межквартильный размах FeNO при наличии инфекции составил [13;23], при её отсутствии [8;16], z_T критерия Манна-Уитни=1,2, $p=0,22$.

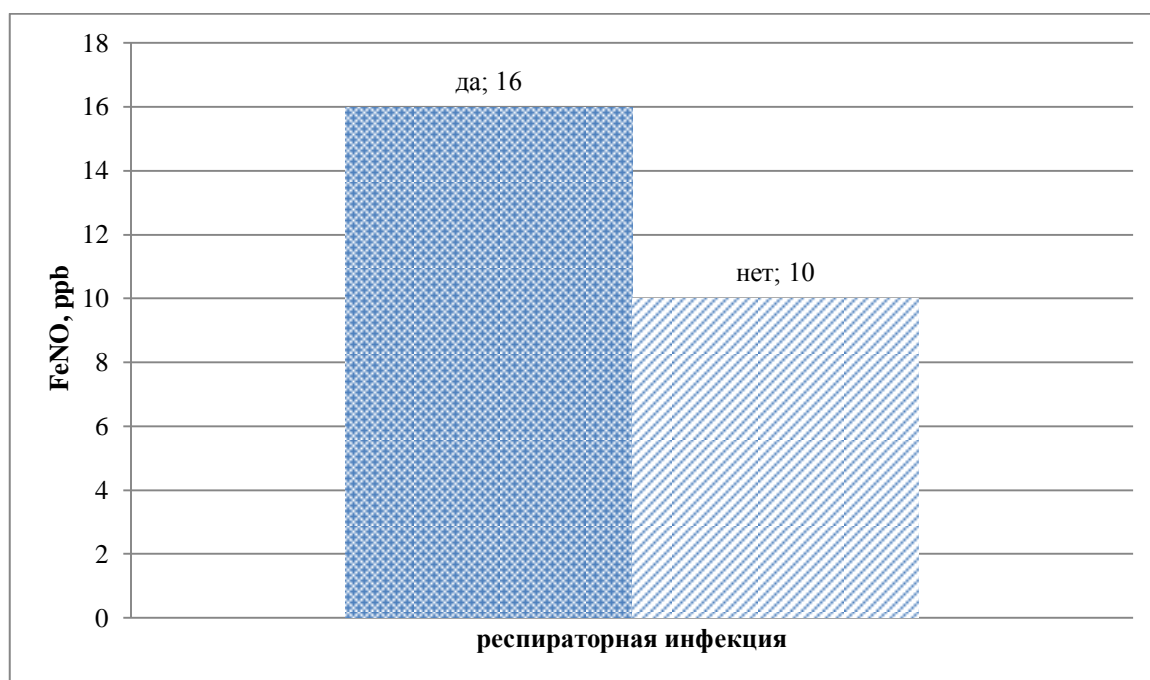


Рисунок 17 – Значения FeNO у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия в анамнезе респираторной инфекции

Рисунок 17 иллюстрирует отсутствие достоверных различий оксида азота при ХОБЛ в зависимости от наличия респираторной инфекции.

Мы провели корреляционный анализ FeNO у пациентов с различными заболеваниями в зависимости от наличия респираторной инфекции. У пациентов без инфекции в группе АСО получены следующие корреляции

FeNO: положительная – с показателем Raw до пробы ($r_s=0,45$, $p=0,05$), отрицательная – с CO_{25-75} до пробы ($r_s=-0,40$, $p=0,04$).

Корреляционный анализ FeNO у пациентов с различными заболеваниями с выраженным обострением заболевания продемонстрировал следующие взаимосвязи. У пациентов с выраженным обострением заболевания в группе бронхиальной астмы получены положительные корреляции FeNO с уровнем лейкоцитов ($r_s=0,78$, $p=0,02$) и абсолютным содержанием нейтрофилов крови ($r_s=0,84$, $p=0,009$). У пациентов с выраженным обострением заболевания в группе ХОБЛ обнаружена положительная корреляция FeNO с величиной фибриногена ($r_s=0,59$, $p=0,008$). У пациентов с выраженным обострением заболевания в группе астма-ХОБЛ выявлены положительные корреляции FeNO с показателем СОЭ ($r_s=0,53$, $p=0,007$) и среднесуточной дозой системной терапии ГКС ($r_s=0,62$, $p=0,001$), отрицательная корреляция FeNO с CO_{25-75} до пробы ($r_s=-0,44$, $p=0,03$).

У пациентов с вялотекущим обострением в группе АСО получена положительная корреляция FeNO с абсолютным содержанием эозинофилов крови ($r_s=0,60$, $p=0,02$).

3.4. Показатели уровня общего IgE в группах обследованных больных

Для мужчин медиана общего IgE составила 82 [29;190] МЕ/мл, для женщин – 66 [23;132] МЕ/мл, z_T критерия Манна-Уитни=0,9, $p=0,36$. Проведено сравнение уровней общего IgE между пациентами с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием, результаты представлены на рисунке 18. Межквартильный размах общего IgE при бронхиальной астме составил [19;140], при ХОБЛ [30;228], при астме-ХОБЛ [28;132], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=0,8, $p=0,67$.

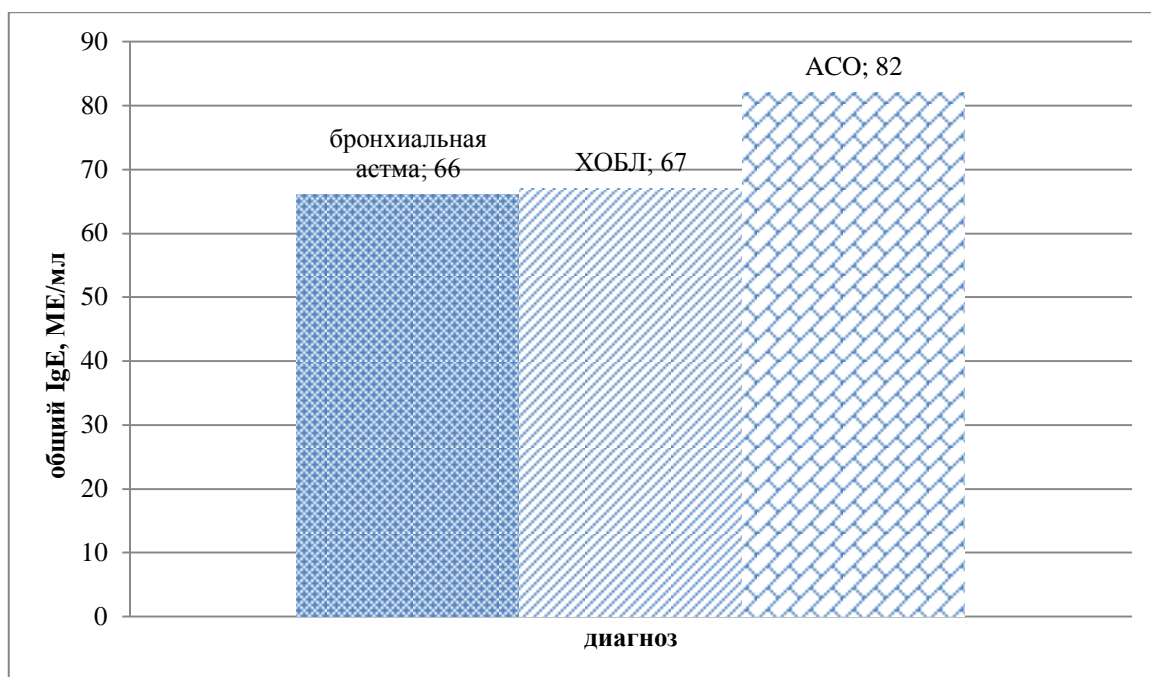


Рисунок 18 – Значения общего IgE у пациентов с различными заболеваниями

Согласно данным рисунка 18, статистически значимых различий уровня общего IgE у пациентов с различными заболеваниями не выявлено. Мы обратили внимание на примерно одинаковые уровни общего IgE при бронхиальной астме и ХОБЛ, что не соответствует литературным данным. Для того чтобы исключить влияние на данный показатель других состояний [25, 222], мы исключили из группы ХОБЛ пациентов с диагностированными глистными инвазиями при госпитализации, злоупотреблением алкоголя в анамнезе, а также с сопутствующими аллергическими заболеваниями, после чего провели повторное сравнение всех трёх групп обследованных, результаты которого представлены на рисунке 19. Межквартильный размах общего IgE при повторном сравнении составил при бронхиальной астме [19;140], при ХОБЛ [24;131], при астме-ХОБЛ [28;132], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=0,7, $p=0,69$.

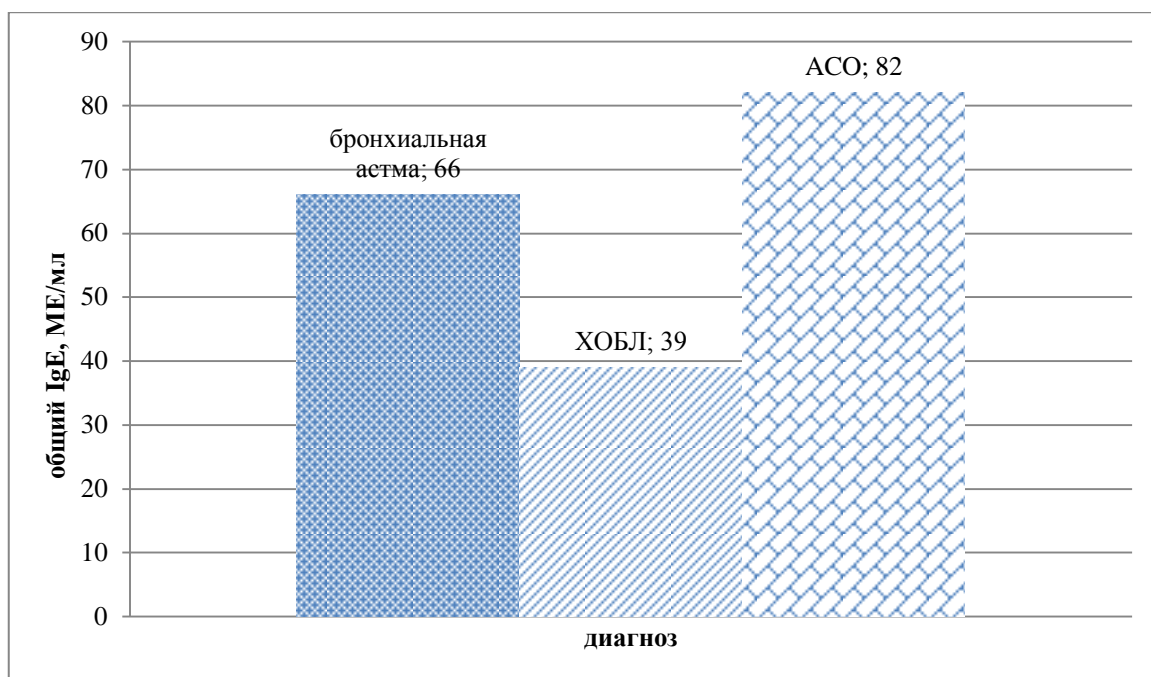


Рисунок 19 – Значения общего IgE у пациентов с различными заболеваниями (из группы ХОБЛ исключены пациенты с патологией, влияющей на IgE)

Как видно из рисунка 19, статистически значимых различий уровня общего IgE среди всех трёх групп получено не было. Проведённое затем сравнение данного показателя между пациентами с ХОБЛ и АСО также не выявило достоверных различий ($p=0,36$).

В группах пациентов с различными заболеваниями мы провели корреляционный анализ общего IgE. В группе изолированной бронхиальной астмы отмечены положительные корреляции общего IgE с абсолютным ($r_s=0,41$, $p=0,002$) и относительным содержанием эозинофилов крови ($r_s=0,43$, $p=0,001$).

Проводилось сравнение уровня общего IgE у пациентов в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы, данные представлены на рисунке 20. Межквартильный размах общего IgE при превалировании аллергической бронхиальной астмы составил [101;209],

инфекционно-зависимой [11;42], при смешанном варианте [12;111], χ^2 критерия Краскела-Уоллиса=14,0, $p=0,0009$.

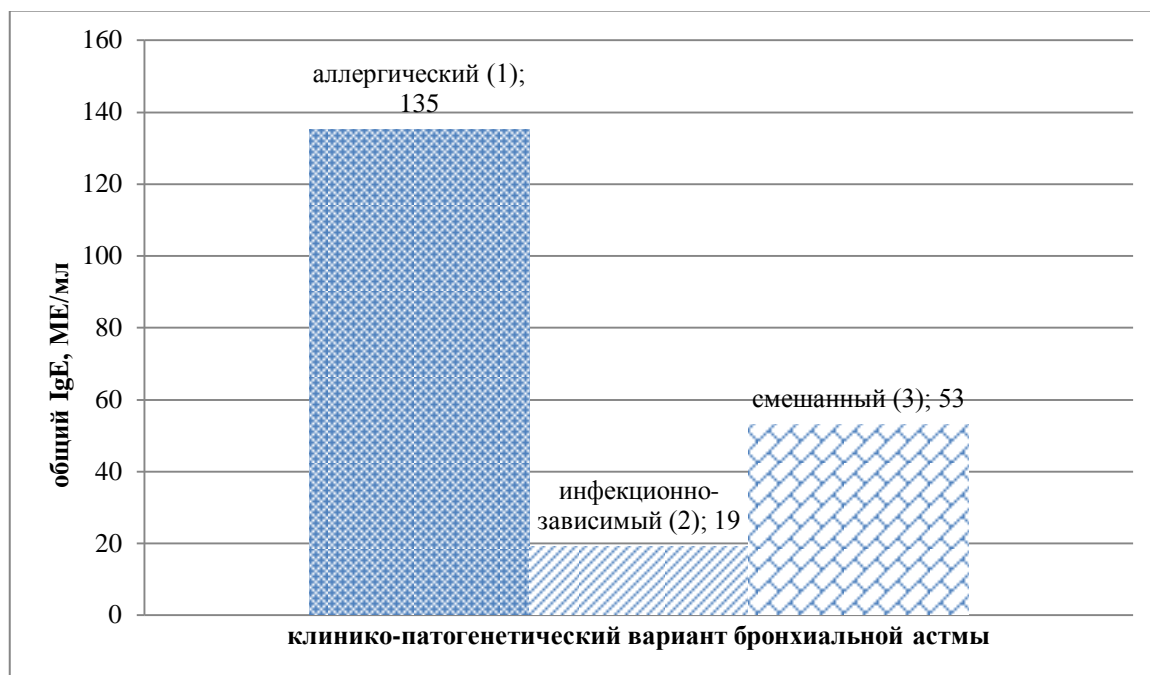


Рисунок 20 – Значения общего IgE в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы

Как следует из рисунка 20, уровень общего IgE при аллергическом фенотипе бронхиальной астмы оказался достоверно выше, чем при инфекционно-зависимом ($p_{1-2}=0,002$) и смешанном ($p_{1-3}=0,009$) вариантах заболевания. Значимых различий значений общего IgE при инфекционно-зависимом и смешанном фенотипах бронхиальной астмы не обнаружено ($p_{2-3}=0,18$).

Мы провели корреляционный анализ общего IgE в подгруппах с различным течением бронхиальной астмы. У пациентов со среднетяжёлым течением заболевания получена положительная корреляция общего IgE со среднесуточной дозой терапии системными ГКС ($r_s=0,53$, $p=0,05$).

Результаты сравнения значений общего IgE у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ в зависимости от наличия в анамнезе сенсibilизации к различным аллергенам представлены на рисунке 21. Межквартильный

размах общего IgE при отягощённом аллергологическом анамнезе составил [55;140], без аллергии в анамнезе [12;102], z_T критерия Манна-Уитни=2,2, $p=0,03$.

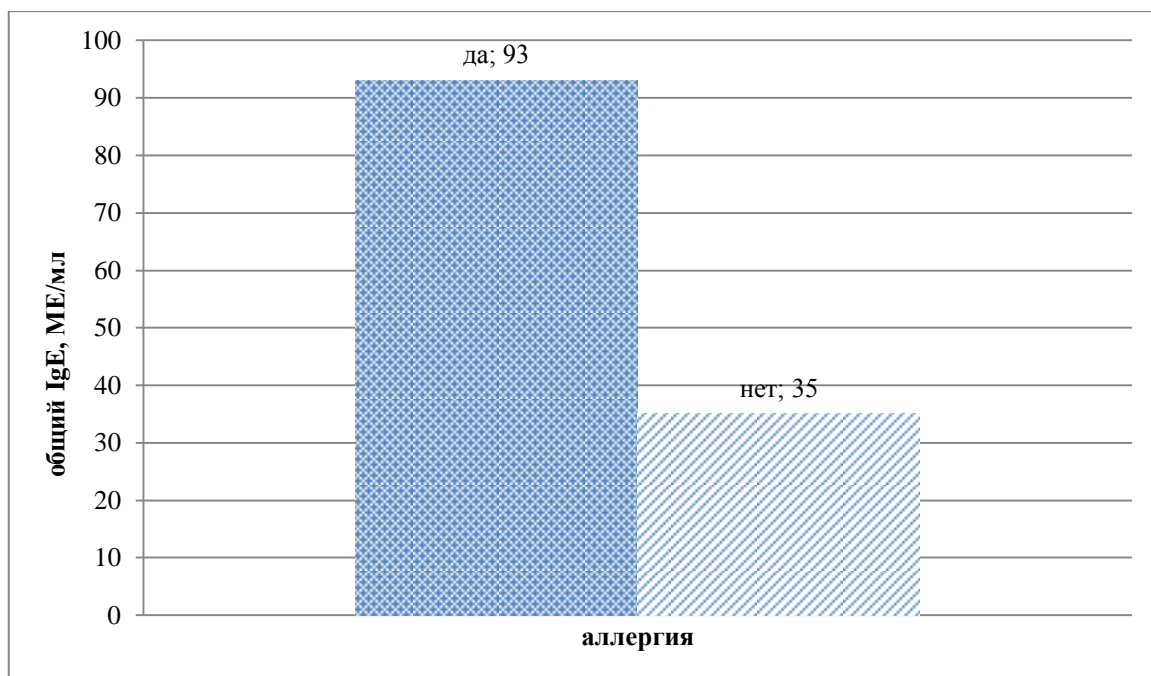


Рисунок 21 – Значения общего IgE у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ в зависимости от наличия в анамнезе аллергии

По данным рисунка 21, в группе АСО у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом уровень общего IgE был достоверно выше по сравнению с пациентами, не имеющими в анамнезе указания на аллергию.

Проведённый корреляционный анализ общего IgE у пациентов с различными заболеваниями в зависимости от наличия отягощённого аллергологического анамнеза показал, что у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом в группе АСО были обнаружены положительные связи общего IgE с абсолютным ($r_s=0,58$, $p=0,02$) и относительным содержанием эозинофилов крови ($r_s=0,66$, $p=0,008$).

Данные корреляционного анализа общего IgE у пациентов с бронхиальной астмой, переносящих респираторную инфекцию,

представлены в таблице 9 (r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p – вероятность ошибки I рода).

Таблица 9 – Корреляционный анализ общего IgE с уровнем эозинофилов крови и системной терапией ГКС у пациентов с бронхиальной астмой, переносящих респираторную инфекцию

Показатель	r_s	p
Эозинофилы крови ($10^9/л$)	0,69	$p=0,005$
Эозинофилы крови (%)	0,65	$p=0,009$
Среднесуточная доза системной терапии ГКС (мг дексаметазона/сутки)	0,58	$p=0,02$

Как видно из таблицы 9, у пациентов с бронхиальной астмой, переносящих инфекцию, получены статистически значимые положительные корреляции общего IgE с абсолютным и относительным содержанием эозинофилов крови и среднесуточной дозой терапии системными ГКС.

Для того, чтобы оценить прогностическое значение общего IgE для назначения пациентам терапии системными ГКС, мы сравнили уровни общего IgE между пациентами с бронхиальной астмой, которые получали данный вид терапии, и пациентами без таковой. С учётом того, что общий IgE определялся у пациентов в самом начале госпитализации, а терапия проводилась в течение определённого времени, мы анализировали именно возможность использования уровня общего IgE для оценки потребности в определённом виде терапии, а не влияние лечения на уровень данной молекулы. Данные представлены на рисунке 22. Межквартильный размах общего IgE у пациентов, которым назначалась терапия системными ГКС,

составил [90;212], у пациентов без терапии системными ГКС [26;98], z_T критерия Манна-Уитни=2,0, $p=0,05$.

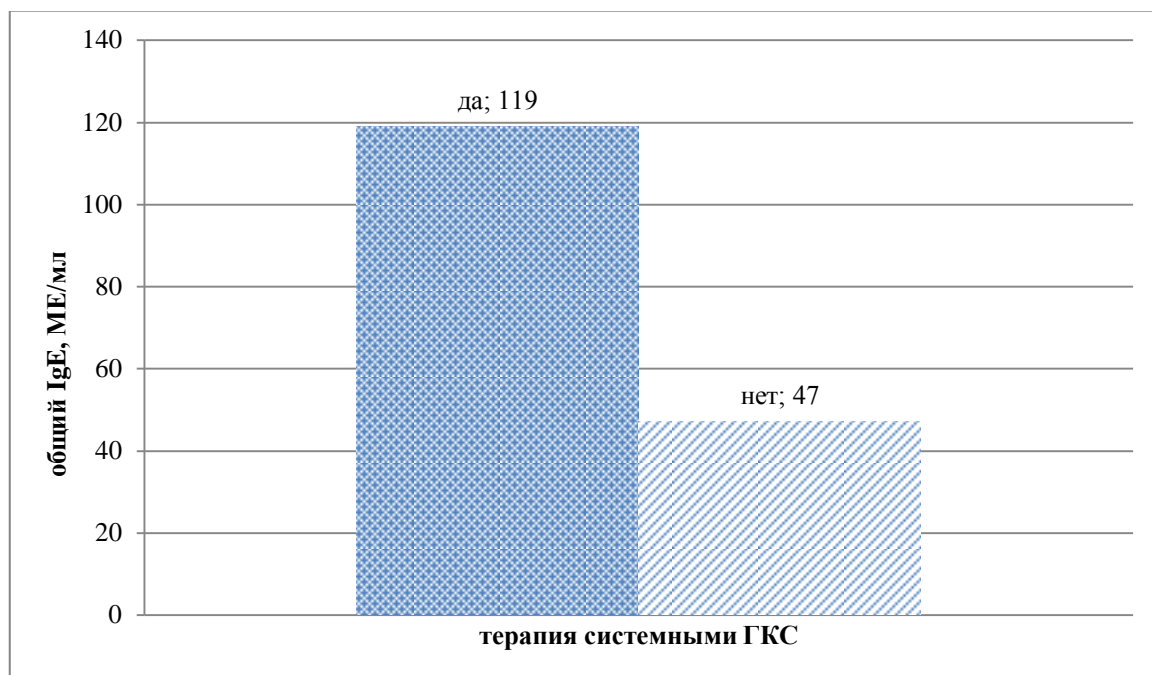


Рисунок 22 – Значения общего IgE у пациентов с бронхиальной астмой, получающих терапию системными ГКС и не получающих таковой

Данные рисунка 22 указывают на то, что пациенты с бронхиальной астмой, которым в ходе госпитализации назначались системные ГКС, характеризовались более высокими значениями общего IgE при поступлении по сравнению с пациентами, у которых не проводилась терапия системными ГКС.

С целью оценки воспалительных маркёров у пациентов с разными значениями общего IgE мы разделили пациентов на подгруппы в соответствии с максимальным нормальным значением общего IgE равным 165 МЕ/мл (в соответствии с референтными значениями отделения лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова). Результаты сравнения уровня FeNO у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ в зависимости от уровня общего IgE приведены на рисунке 23. Межквартильный размах FeNO при повышенном уровне общего IgE

составил [17;62], при нормальном уровне общего IgE [6;15], z_T критерия Манна-Уитни=2,1, $p=0,04$.

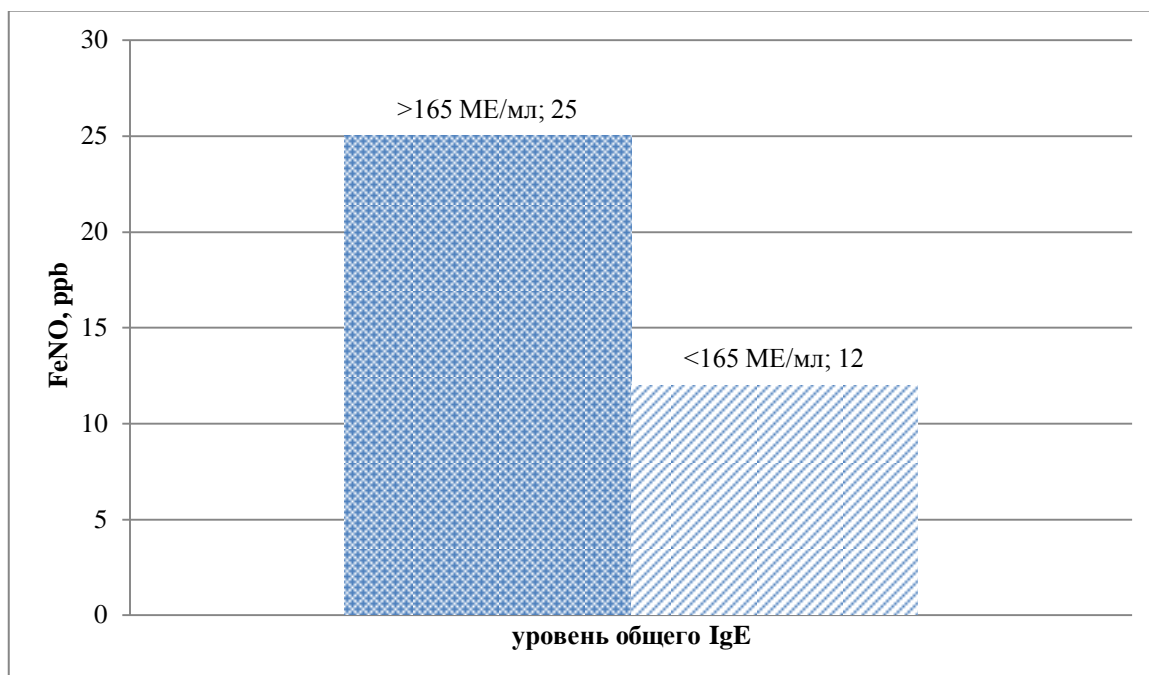


Рисунок 23 – Сравнение уровня FeNO у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ в зависимости от уровня общего IgE

Как видно из рисунка 23, у пациентов с АСО в подгруппе с повышенным уровнем общего IgE отмечены значения оксида азота в выдыхаемом воздухе выше, чем у пациентов с нормальными значениями общего IgE.

3.5. Анализ других показателей воспаления, определяемых в крови, в группах обследованных больных

Мы сравнили уровни других показателей воспаления крови у пациентов с различными заболеваниями, данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение различных показателей воспаления крови в зависимости от заболевания

Показатели воспаления крови	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
Лейкоциты крови, $10^9/\text{л}$ (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	5,7 [5,1;7,0]	6,8 [5,9;9,4]	7,1 [6,0;9,7]	19,1	p<0,0001 p₁₋₃=0,0006 p₁₋₂=0,0006 p₂₋₃=0,86
Нейтрофилы крови, $10^9/\text{л}$ (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	2,9 [2,5;3,8]	4,2 [3,0;6,9]	3,8 [2,9;6,8]	18,9	p<0,0001 p₁₋₃=0,001 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,76
Нейтрофилы крови, % (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	53 [48;60]	62 [52;77]	56 [51;78]	12,9	p=0,002 p₁₋₃=0,04 p₁₋₂=0,002 p₂₋₃=0,34
Эозинофилы крови, $10^9/\text{л}$ (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	0,20 [0,10;0,30]	0,18 [0,04;0,26]	0,15 [0,01;0,30]	4,1	p=0,13

Показатели воспаления крови	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	χ^2 критерия Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость
Эозинофилы крови, % (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	3,6 [1,9;5,2]	2,7 [0,4;3,9]	2,2 [0,2;4,9]	7,8	p=0,02 p₁₋₃=0,03 p₁₋₂=0,02 p ₂₋₃ – н/д
СОЭ, мм/ч (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	10 [6;18]	16 [10;23]	12 [6;20]	6,7	p=0,03 p ₁₋₃ =0,29 p₁₋₂=0,03 p ₂₋₃ =0,29
С-РБ, мг/л (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	3,0 [3,0;7,4]	3,4 [3,0;9,6]	3,0 [3,0;6,0]	0,8	p=0,66
Фибриноген, г/л (Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	3,1 [2,7;3,7]	3,9 [3,4;4,2]	3,4 [2,9;4,0]	20,2	p<0,0001 p ₁₋₃ =0,10 p₁₋₂=0,0003 p₂₋₃=0,01

Согласно данным таблицы 10, уровни показателей инфекционного воспаления крови были выше у пациентов с ХОБЛ и АСО по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой. Уровень фибриногена у пациентов с ХОБЛ был выше по сравнению с пациентами с АСО. Наоборот, такой показатель аллергического воспаления как относительное содержание эозинофилов крови был статистически выше у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с пациентами с ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ.

Сравнение уровней прокальцитонина и общего IgE у пациентов с нормальными и повышенными значениями нейтрофилов и эозинофилов крови представлено в таблице 11 и на рисунках 24-25. Нормальные значения нейтрофилов и эозинофилов крови определялись в соответствии с референтными данными отделения лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

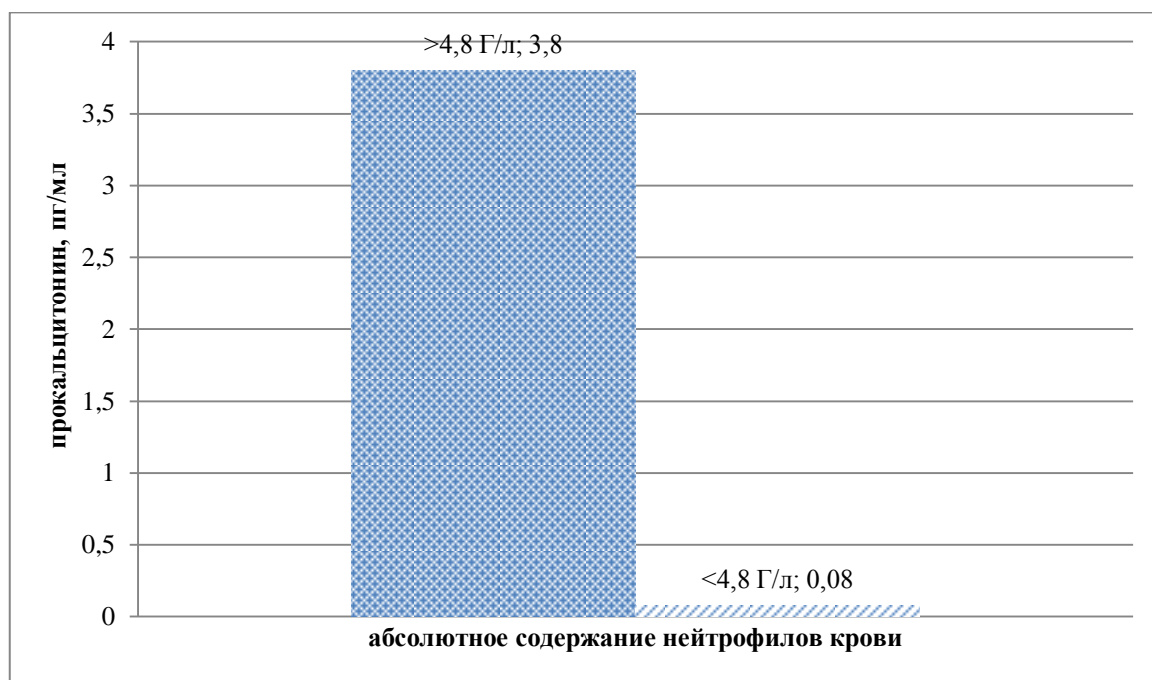


Рисунок 24 – Сравнение показателей прокальцитонина у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ в зависимости от уровня абсолютного содержания нейтрофилов крови

Межквартильный размах прокальцитонина при повышенном абсолютном содержании нейтрофилов крови составил [0,08;81,80], при нормальном абсолютном содержании нейтрофилов крови [0,04;0,08], z_T критерия Манна-Уитни=2,1, $p=0,04$. В группе АСО прокальцитонин был достоверно выше у пациентов с большими значениями абсолютного числа нейтрофилов крови, что следует из данных, приведённых на рисунке 24.

Таблица 11 – Значения общего IgE (МЕ/мл) у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием астма-ХОБЛ в зависимости от уровня абсолютного содержания эозинофилов крови

Показатель воспаления	Абсолютное содержание эозинофилов крови		z _T критерия Манна-Уитни	Статистическая значимость
	$>0,3 \times 10^9/\text{л}$	$<0,3 \times 10^9/\text{л}$		
Бронхиальная астма	131 [55;205]	53 [12;116]	2,3	p=0,02
Астма-ХОБЛ	132 [83;194]	65 [18;113]	2,1	p=0,03

Как видно из таблицы 11, в группах бронхиальной астмы и АСО общий IgE был статистически значимо выше у пациентов с более высокими значениями абсолютного числа эозинофилов крови.

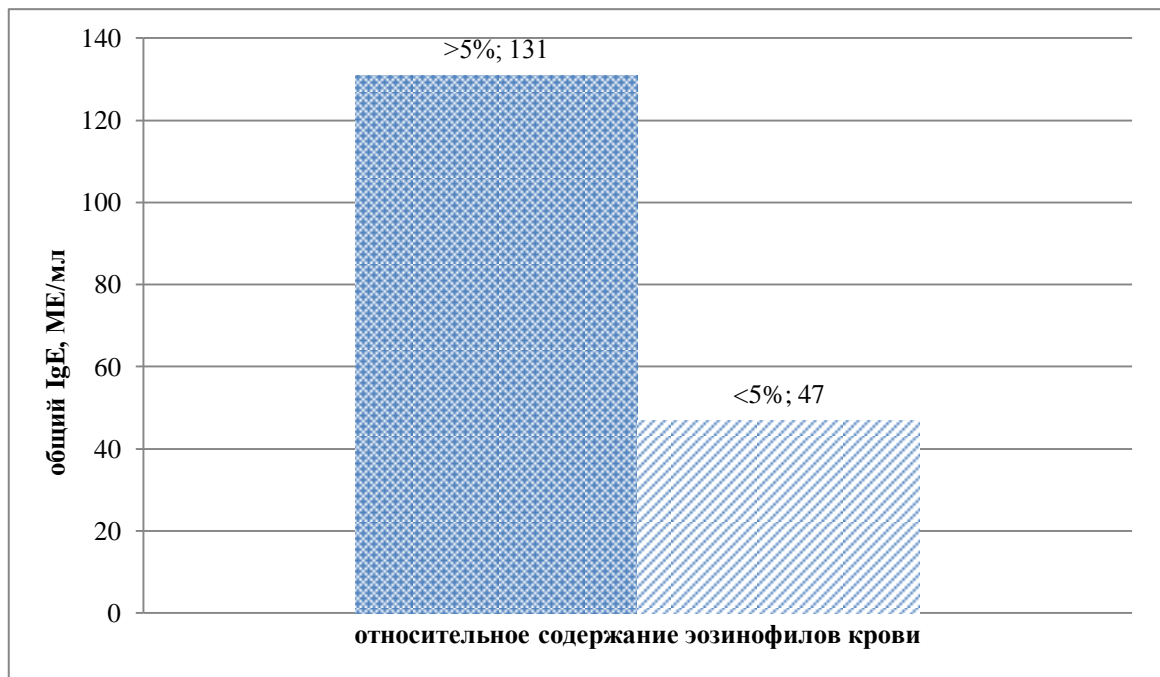


Рисунок 25 – Сравнение показателей общего IgE у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от уровня относительного содержания эозинофилов крови

Межквартильный размах общего IgE при повышенном относительном содержании эозинофилов крови составил [55;163], при нормальном относительном содержании эозинофилов крови [12;116], z_T критерия

Манна-Уитни=2,1, $p=0,04$. На рисунке 25 указано, что в группе бронхиальной астмы общий IgE был выше у пациентов с большими значениями относительного числа эозинофилов крови (различия статистически значимы), т.е. обнаружена положительная связь между количеством эозинофилов крови и уровнем общего IgE.

3.6. Анализ культур возбудителей по результатам посева мокроты в группах обследованных больных

У 79 пациентов ретроспективной и проспективной частей исследования из 182 обследованных по данным посева мокроты получены культуры микроорганизмов, отличные от *S. viridans*. Здесь и далее под возбудителями понимаются культуры микроорганизмов, отличные от *S. viridans*, полученные при посеве мокроты. Мы сравнили частоты встречаемости основных потенциальных возбудителей у пациентов с различными заболеваниями, данные приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение частот выделения всех культур возбудителей при посеве мокроты у пациентов с различными заболеваниями

Культура возбудителей	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	χ^2	Статистическая значимость
Наличие культуры возбудителей, человек (%)	23 (32%)	30 (56%)	26 (46%)	7,3	p=0,03 p ₁₋₃ =0,19 p₁₋₂=0,02 p ₂₋₃ =0,34
Отсутствие культуры возбудителей, человек (%)	49 (68%)	24 (44%)	30 (54%)		

Как следует из таблицы 12, пациенты с ХОБЛ выделяли различные культуры возбудителей при посеве мокроты достоверно чаще, чем пациенты с бронхиальной астмой.

На рисунке 26 представлены данные о частоте выделения с мокротой различных возбудителей среди обследованных пациентов. К числу прочих, не вошедших в таблицу культур возбудителей, относятся *Serratia sp.*, *Acinetobacter spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Lichtheimia corymbifera*. У 40 пациентов из 182 обследованных (22%) в мокроте выделялся только *S. viridans*.

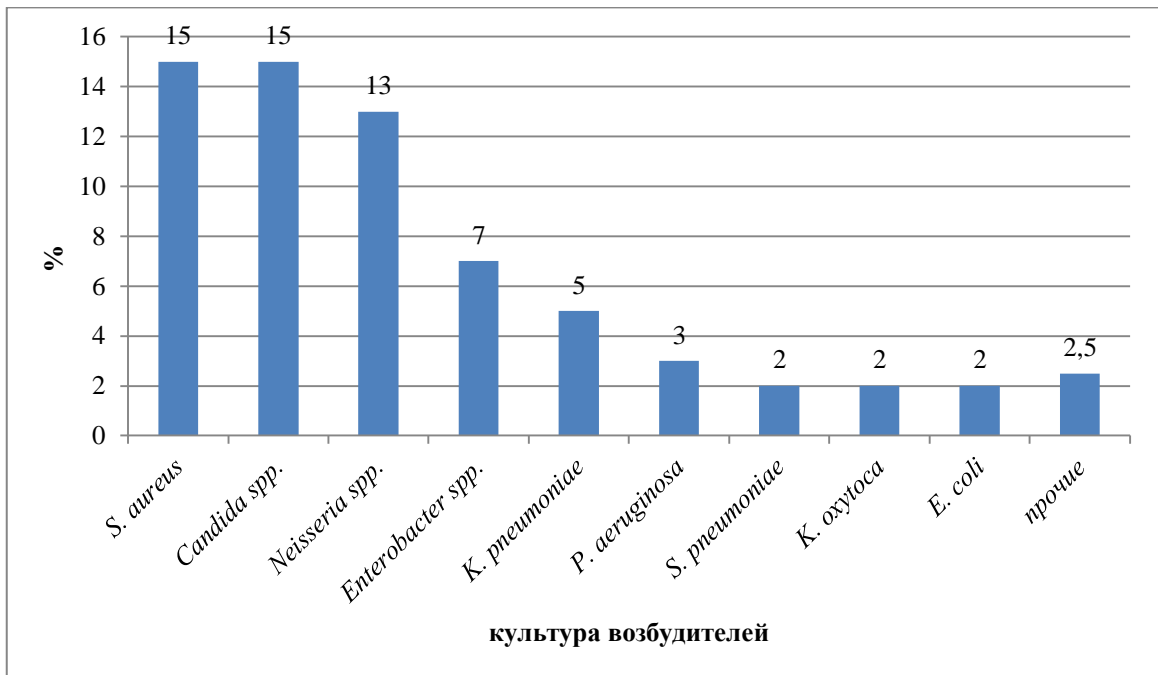


Рисунок 26 – Частоты выделения с мокротой различных возбудителей среди всех обследованных пациентов

Мы сравнили частоту встречаемости преобладающих возбудителей у обследованных пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и АСО, данные приведены в таблице 13.

В соответствии с данными таблицы 13, пациенты с изолированной ХОБЛ выделяли с мокротой *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* и *Candida spp.* достоверно чаще по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой.

Таблица 13 – Сравнение частот выделения различных культур возбудителей при посеве мокроты у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ

Культура возбудителей	Бронхиальная астма (1)	ХОБЛ (2)	Астма-ХОБЛ (3)	χ^2 /точный критерий Фишера (P)	Статистическая значимость
<i>S. aureus</i> , человек (%)	9 (13%)	8 (15%)	10 (18%)	$\chi^2=0,7$	p=0,70
<i>Candida spp.</i> , человек (%)	5 (7%)	13 (24%)	9 (16%)	$\chi^2=7,3$	p=0,03 p ₁₋₃ =0,20 p₁₋₂=0,02 p ₂₋₃ =0,29
<i>Neisseria spp.</i> , человек (%)	10 (14%)	9 (17%)	5 (9%)	$\chi^2=1,5$	p=0,47
<i>Enterobacter spp.</i> , человек (%)	1 (1%)	8 (15%)	3 (5%)	P=0,008	p=0,008 p ₁₋₃ =0,22 p₁₋₂=0,01 p ₂₋₃ =0,18
<i>K. pneumoniae</i> , человек (%)	3 (4%)	3 (6%)	3 (5%)	P=1	p=1
<i>P. aeruginosa</i> , человек (%)	0 (0%)	4 (7%)	1 (2%)	P=0,02	p=0,02 p ₁₋₃ – н/д p₁₋₂=0,03 p ₂₋₃ – н/д

В тех подгруппах пациентов с выделением культур возбудителей при посеве мокроты, где объём выборки был репрезентативным для статистического анализа, мы провели сравнение и корреляционный анализ показателей воспаления. Сравнение показателей воспаления при выделении культуры возбудителей осуществлялось с аналогичными показателями, полученными у пациентов, выделяющих с мокротой только условно патогенный *S. viridans*. Для корреляционного анализа: r_s – коэффициент

корреляции Спирмена; p – вероятность ошибки I рода. Данные представлены в таблице 14 и на рисунках 27-28.

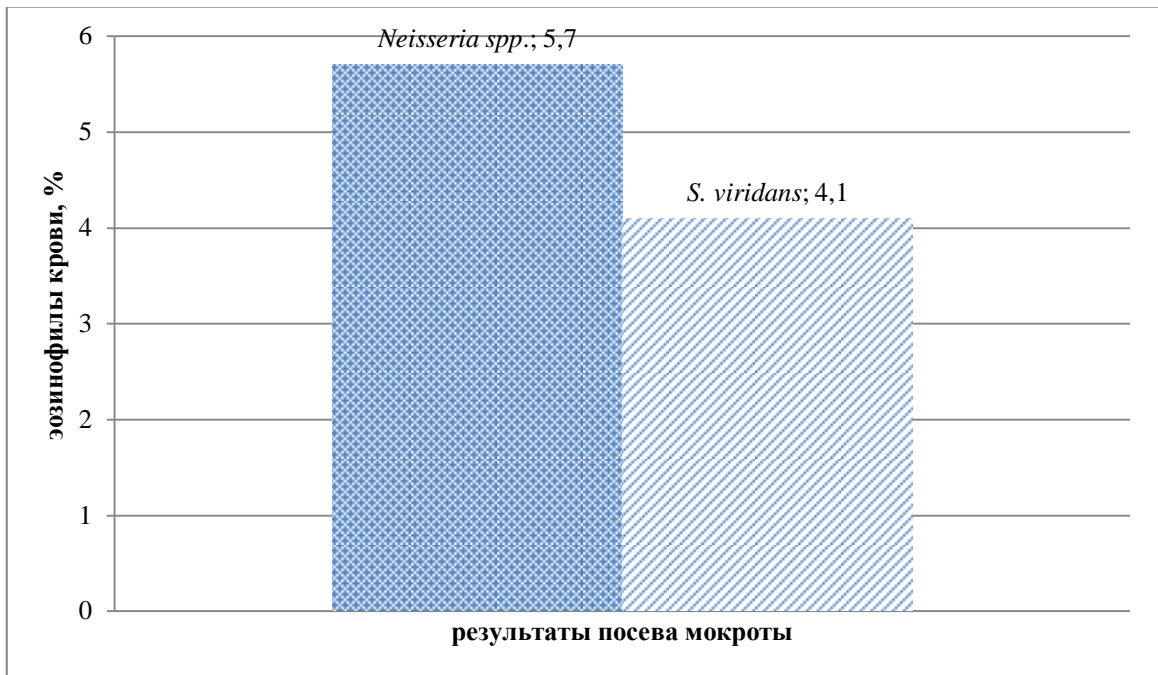


Рисунок 27 – Сравнение относительного содержания эозинофилов крови у пациентов с бронхиальной астмой, выделяющих *Neisseria spp.* при посеве мокроты и выделяющих только условно патогенный *S. viridans*

Межквартильный размах относительного содержания эозинофилов крови при выделении *Neisseria spp.* с мокротой составил [4,0;13,7], при выделении только *S. viridans* [2,2;4,8], z_T критерия Манна-Уитни=2,0, $p=0,05$. Как следует из рисунка 27, в группе бронхиальной астмы уровень относительного содержания эозинофилов крови был статистически значимо выше у пациентов, выделяющих с мокротой *Neisseria spp.*, по сравнению с пациентами, выделяющими только *S. viridans*.

В группе ХОБЛ отмечены положительные корреляции титра *Neisseria spp.* с числом лейкоцитов, абсолютным и относительным содержанием нейтрофилов крови, на что указывают данные таблицы 14.

Таблица 14 – Корреляционный анализ титра *Neisseria spp.* с уровнем лейкоцитов и нейтрофилов крови у пациентов с ХОБЛ

Показатель	r_s	p
Лейкоциты крови ($10^9/\text{л}$)	0,76	p=0,02
Нейтрофилы крови ($10^9/\text{л}$)	0,70	p=0,04
Нейтрофилы крови (%)	0,81	p=0,009

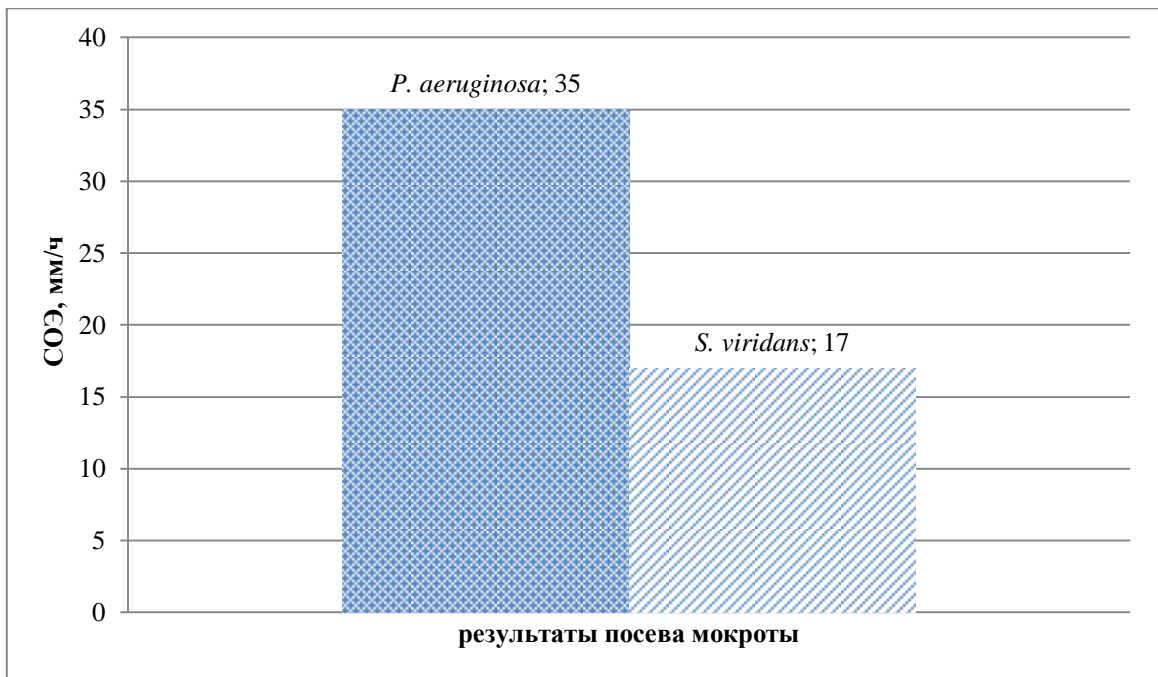


Рисунок 28 – Сравнение СОЭ у пациентов с ХОБЛ, выделяющих *P. aeruginosa* при посеве мокроты и выделяющих только условно патогенный *S. viridans*

Межквартильный размах СОЭ при выделении *P. aeruginosa* с мокротой составил [30;42], при выделении только *S. viridans* [14;25], z_T критерия Манна-Уитни=2,3, $p=0,02$. Как видно из рисунка 28, в группе ХОБЛ уровень СОЭ был достоверно выше у пациентов, выделяющих с мокротой *P. aeruginosa*, по сравнению с пациентами, выделяющими только *S. viridans*.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди обследованных пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ выявлены гендерные различия, соответствующие имеющимся в литературе данным. По нашим результатам среди пациентов с бронхиальной астмой доля женщин была больше по сравнению с ХОБЛ, в то время как для мужчин отмечено обратное соотношение. Данные различия обусловлены, во-первых, большей гормональной предрасположенностью у женщин к развитию аллергического воспаления, преобладающего при бронхиальной астме, во-вторых, большей приверженностью мужчин к курению, которое является важным этиологическим фактором ХОБЛ [68, 94].

В нашем исследовании пациенты с ХОБЛ и АСО были старше и имели больший стаж курения, чем пациенты с изолированной бронхиальной астмой. Данные различия являются закономерными и хорошо соотносятся с литературными данными [24, 102, 103]. Курение или другие экзогенные вредные факторы запускают воспаление в нижних дыхательных путях, что в дальнейшем может приводить к развитию ХОБЛ. Данные вредные факторы обладают накопительным эффектом, т.е. приводят к развитию ХОБЛ после достижения определённого времени и/или интенсивности воздействия. Таким образом, для развития ХОБЛ требуется определённое время экзогенного воздействия [13], что обуславливает приведённые различия. Мы не получили различий ИМТ у обследованных групп пациентов, что обусловлено незначительным присутствием в нашей выборке пациентов с «крайними» проявлениями бронхиальной астмы и ХОБЛ. Известно, что существует фенотип бронхиальной астмы, ассоциированный с ожирением [57]. В то же время некоторые пациенты с ХОБЛ характеризуются дефицитом массы тела, достигающим у ряда больных степени кахексии [9]. В нашем исследовании вышеуказанных категорий пациентов было мало.

Включённые в исследование мужчины и женщины не различались по возрасту, однако мужчины характеризовались большим объёмом курения и имели меньший ИМТ. Большая приверженность мужчин к курению описана в литературе [68].

С учётом того, что бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием [106], мы не получили данных о превалировании у обследованных пациентов с бронхиальной астмой того или иного фенотипа. В патогенезе бронхиальной астмы большинства пациентов участвовали различные механизмы, вследствие чего у них отмечен смешанный фенотип заболевания. Преобладание аллергического и инфекционно-зависимого клиничко-патогенетических вариантов встречалось реже.

Сравнение длительности бронхиальной астмы у пациентов с изолированной бронхиальной астмой и сочетанием астма-ХОБЛ показало более длительный анамнез бронхиальной астмы у пациентов с АСО. Это может быть обусловлено как временем экзогенного воздействия, необходимым для развития ХОБЛ на фоне имеющейся бронхиальной астмы, так и возможным развитием необратимой обструкции (т.е. присоединения ХОБЛ) на фоне длительно текущего и плохо контролируемого воспаления у больных бронхиальной астмой [13, 103].

Среди включённых в настоящее исследование преобладали пациенты с лёгким и среднетяжёлым течением ХОБЛ и бронхиальной астмы. Причинами госпитализации таких пациентов в клинику служили потеря контроля над бронхиальной астмой и обострение ХОБЛ, необходимость соответствующей коррекции терапии. В группе ХОБЛ большинство пациентов имели выраженные симптомы заболевания (клинические группы В и D), при этом количество пациентов с частыми и редкими обострениями было примерно одинаковым.

Пациенты с бронхиальной астмой достоверно чаще имели отягощённый аллергологический анамнез по сравнению с двумя другими группами. Аллергическое воспаление, согласно литературным данным, наиболее выражено при бронхиальной астме, в то время как при ХОБЛ и АСО оно обладает несколько меньшим значением в патогенезе заболеваний [102]. Пациенты с ХОБЛ и астмой-ХОБЛ поступали с выраженным обострением статистически значимо чаще, чем пациенты с изолированной бронхиальной астмой, в то время как многие пациенты с бронхиальной астмой поступали в фазе вялотекущего обострения, что, возможно, связано с их большей приверженностью к поддерживающей терапии. Респираторная инфекция в течение госпитализации или за месяц до неё у обследованных пациентов имела место с примерно одинаковой частотой.

Пациенты с ХОБЛ и АСО требовали больших объёма и продолжительности системной глюкокортикоидной терапии в стационаре, чем пациенты с изолированной бронхиальной астмой, что обусловлено большей выраженностью воспаления у больных данных групп. Потребность этих же больных в антибактериальной терапии также была выше, чем при бронхиальной астме, вследствие большего значения бактериального воспаления в патогенезе ХОБЛ и астмы-ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой. Активный воспалительный процесс в нижних дыхательных путях, следствием которого является большая выраженность бронхиальной обструкции, также требовал более высоких доз ингаляционной терапии ГКС при АСО, чем при бронхиальной астме. Наши данные подтверждают и расширяют ранее полученные на нашей кафедре результаты [24, 102, 103].

Более выраженные обструктивные нарушения характерны для сочетания астма-ХОБЛ и изолированной ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой, что подтверждается данными литературы [24, 102, 103]. В целом, пациенты с АСО характеризуются наибольшей

обратимостью бронхиальной обструкции, а пациенты с ХОБЛ, напротив, – более стойкими обструктивными нарушениями. Меньшая выраженность и стойкость обструктивных нарушений при бронхиальной астме по показателям $ОФВ_1$, $СОС_{25-75}$, индекса Генслера и Raw является причиной лучших значений оксигенации артериальной крови по сравнению с пациентами с ХОБЛ и АСО. Отсутствие достоверных различий в таких параметрах как парциальное давление углекислого газа в артериальной крови и расчётное давление в лёгочной артерии, вероятно, обусловлено преобладанием пациентов с ранними стадиями ХОБЛ, для которых характерны менее выраженные проявления дыхательной недостаточности и лёгочного сердца.

Мы изучали значения периостина, активно используемого в последнее десятилетие маркёра аллергического воспаления при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях. Наше сравнение этого показателя у всех включённых в исследование больных не показало достоверного гендерного различия, что соответствует данным литературы [168].

Обследованные пациенты с бронхиальной астмой отличались более высокими показателями периостина по сравнению с ХОБЛ и сочетанием астма-ХОБЛ. Полученные результаты представляются закономерными с учётом данных литературы о повышении содержания этого белка при Th2-ассоциированном воспалении, которое чаще наблюдается при бронхиальной астме по сравнению с ХОБЛ [119, 202]. При сравнении периостина мокроты у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ в исследовании P. Nejman-Gryz и соавт. (2020г.) его уровень оказался выше при бронхиальной астме [198]. Значимыми медиаторами при Th2-воспалении являются IL-4, IL-5 и IL-13, TGF- β , гистамин, которые, воздействуя на клетки респираторного эпителия, фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные и тучные клетки, способствуют экспрессии гена периостина, расположенного на длинном плече 13 хромосомы, и выделению готового продукта. Преобладающими

типами воспаления при ХОБЛ являются Th1 и Th17, при которых уровни стимуляторов выделения периостина IL-4 и IL-13 не так высоки [27, 54, 119, 167, 198, 202, 206].

В нашем исследовании уровни периостина были повышены у пациентов с аллергическим и смешанным клинико-патогенетическими вариантами по сравнению с инфекционно-зависимым. Аллергическое воспаление при бронхиальной астме характеризуется повышением периостина. Молекула последнего связывается своим N-концом с интегриновыми рецепторами на поверхности клеток-эффекторов, передача сигнала внутрь клетки на комплекс NF-κB способствует её активации. Воздействие периостина на эозинофилы приводит к усилению их адгезии, продукции супероксид-аниона, TGF-β, цистеиновых лейкотриенов, простагландина E₂ и эозинофильного нейротоксина, хемотаксису. Воздействие периостина на рецепторы тучных клеток усиливает их IgE-опосредованную дегрануляцию. Значимым для аллергического воспаления также является индукция данным белком секреции TSLP эпителиоцитами, что замыкает порочный круг аллергического воспаления дыхательных путей [86, 152, 167, 199]. Таким образом, повышение продукции периостина является важным фактором в развитии аллергического варианта воспаления. При инфекционно-зависимой бронхиальной астме, напротив, зачастую преобладает нейтрофильное воспаление дыхательных путей, что не сопровождается повышением концентрации периостина [106, 232].

Более высокий уровень периостина у пациентов с бронхиальной астмой, сенсibilизированных к различным антигенам, по сравнению с астматиками без сенсibilизации обусловлен преобладанием у первой группы аллергического воспаления. Гораздо больший интерес представляют наши данные о различиях уровня периостина у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия в анамнезе сенсibilизации. Проведённый анализ литературы показал отсутствие в доступных анализу публикациях

подтверждения роли периостина в качестве маркера аллергического воспаления при ХОБЛ [135, 175]. Наши данные впервые демонстрируют повышение уровня периостина при ХОБЛ у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом по сравнению с ХОБЛ без указания на аллергию в анамнезе. Сенсибилизированные пациенты с ХОБЛ не полностью соответствовали испанским критериям, следовательно, не могли рассматриваться как пациенты с АСО [103].

Известно, что у ряда пациентов с ХОБЛ аллергическое воспаление вносит свой вклад в патогенез заболевания [202]. Такие пациенты характеризуются лучшим ответом на терапию ИГКС, что делает необходимым поиск новых маркеров аллергического воспаления при ХОБЛ. Наши данные о повышении периостина у пациентов с аллергией при ХОБЛ позволяют рассматривать его в качестве индикатора аллергического воспаления и потенциального предиктора назначения терапии ИГКС таким больным. Повышение уровня периостина при ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами в исследованиях R. Golpe и соавт. [158] (2017г.), а также O.A. Carraij и соавт. [135] (2018г.) косвенно указывает на возможность аллергического воспаления при данном заболевании. Однако отсутствие связей периостина с другими маркерами аллергического воспаления в исследовании O.A. Carraij и соавт. (2018г.) привело их к заключению, что периостин не маркирует Th2-воспаление при ХОБЛ [135]. Также по данным литературы [175] уровень периостина был повышен у пациентов во время госпитализации при обострении ХОБЛ, купирование обострения при выписке сопровождалось понижением концентрации этого белка. При этом пациенты с частыми обострениями ХОБЛ при выписке характеризовались более высокими значениями периостина, что, по мнению E. Konstantelou и соавт. (2017г.), может быть обусловлено наличием у ряда пациентов с ХОБЛ черт аллергического воспаления, которое утяжеляет течение ХОБЛ и приводит к более частым обострениям.

В нашем исследовании уровень периостина был повышен при выраженном обострении бронхиальной астмы по сравнению с пациентами с вялотекущим обострением. Поскольку бронхиальная астма характеризуется преобладанием аллергического воспаления и при обострении оно усиливается, представляется закономерной связь маркера аллергического воспаления – периостина – с выраженностью обострения этого заболевания [52]. Наши данные подтверждают результаты исследований N. Scichilone и соавт. [220] (2016г.) и С.С. Масальского и соавт. [53] (2018г.), в которых этот белок был повышен у пациентов с высокой частотой обострений за год. И обострение бронхиальной астмы, и отсутствие контроля над заболеванием характеризуется активным воспалением в дыхательных путях, которое может сопровождаться повышением уровня периостина. Так, по данным А.Н. Mansur и соавт. (2018г.) при неконтролируемой бронхиальной астме периостин был выше по сравнению с пациентами с хорошим контролем над заболеванием [187].

Проведённый корреляционный анализ периостина также показал связь этого белка с показателями аллергического воспаления. Мы получили статистически значимые положительные корреляции со значениями общего IgE, а также FeNO у пациентов со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы. Периостин и IgE могут выступать синергистами в плане влияния на мастоциты и их участие в поддержании воспалительного процесса, поскольку IgE, прикрепленный к мембране тучных клеток, связывается с аллергеном, после чего наступает дегрануляция тучных клеток. Периостин также способствует активации мастоцитов. Взаимосвязь периостина с оксидом азота, выделяемым клетками-участниками воспаления в дыхательных путях (в т.ч. эозинофилами), служит ещё одним аргументом в пользу участия периостина в аллергическом воспалении [55, 132, 146, 167]. А.Н. Mansur и соавт. (2018г.) не получили данных про корреляцию периостина с FeNO [187].

Выявленные нами взаимосвязи периостина с приростом ОФВ₁ после пробы с бронхолитиком, обнаруженные у пациентов с бронхиальной астмой, имеют важное клиническое значение. Обратимость бронхообструкции может указывать на выраженность эозинофильного воспаления и потенциал для восстановления проходимости нижних дыхательных путей. Участие периостина в потенциально обратимом обструктивном нарушении осуществляется посредством усиления эозинофильного воспаления нижних дыхательных путей, которое приводит к отёку слизистой оболочки бронхов, бронхоспазму. Вместе с тем периостин, воздействуя на бокаловидные клетки, стимулирует выделение ими слизи [167, 178].

Всё это сопровождается обратимой бронхиальной обструкцией, связь периостина с которой продемонстрирована не только нашими результатами, но и данными J. Coenen и соавт. [139] (2011г.), а также H.Y. Park и соавт. [205] (2015г.). Особенно важными представляются данные о возможной связи периостина с обратимой бронхообструкцией (бронхоспазмом), которая получена у ряда больных с ХОБЛ в настоящем исследовании, а также у H.Y. Park и соавт. (2015г.). Южнокорейские коллеги проводили сравнение значений периостина у пациентов с ХОБЛ, хорошо отвечавших на терапию ИГКС в комбинации с длительно действующими β-агонистами (ДДБА) (прирост ОФВ₁ после 3 месяцев лечения на 12% и 200 мл и более), и плохо отвечавших на данную терапию (прирост ОФВ₁ после 3 месяцев лечения менее 12% и 200 мл). У пациентов с большим улучшением проходимости дыхательных путей на фоне терапии отмечались более высокие значения периостина [205]. Возможность связи периостина с обратимой бронхиальной обструкцией не только при бронхиальной астме, но и с бронхоспастическим компонентом ХОБЛ ещё раз подчёркивает диагностический потенциал данной молекулы для выявления больных с

ХОБЛ, у которых терапия ИГКС может приводить к заметным положительным результатам.

Следует отметить, что вклад периостина в патогенез обструктивного синдрома не ограничивается теми механизмами, которые приводят к обратимым нарушениям. Известно, что своим С-концом эта молекула способна связываться с компонентами межклеточного матрикса: коллагенами I, III, V типов, фибронектином, тенасцином С, – участвуя в поддержании структуры внеклеточного матрикса. При длительном течении бронхиальной астмы это приводит к избыточному фиброзированию базальной мембраны в бронхах и развитию их ремоделирования. Помимо этого периостин также стимулирует трансформацию эпителиальных клеток в мезенхимальные, что может способствовать процессу фиброзирования [74, 81, 125, 133, 138, 199]. В литературе представлены данные о корреляции исследуемого белка с толщиной стенки бронхов – маркером ремоделирования по результатам компьютерной томографии (КТ) [167]. Фиброзно изменённые дыхательные пути не способны расширяться под воздействием проводимой терапии, что характеризует необратимый компонент бронхиальной обструкции. Выявленная нами отрицательная корреляция периостина с показателем индекса Генслера до пробы у пациентов с бронхиальной астмой наглядно демонстрирует способность данного белка маркировать оба компонента бронхообструкции.

Полученные в нашем исследовании взаимосвязи периостина с такими параметрами нарушений бронхиальной проходимости как величины ОФВ₁ (аллергическая бронхиальная астма), Raw (смешанная бронхиальная астма), СОС₂₅₋₇₅ (среднетяжёлое течение бронхиальной астмы) могут указывать на участие периостина в формировании бронхообструкции. Наши данные хорошо согласуются с представленными в литературе результатами, согласно которым периостин способен маркировать выраженность обструктивных нарушений при бронхиальной астме и ХОБЛ, а его высокие

значения являются предиктором снижения ОФВ₁ более чем на 30 мл за год, на что указывают данные обзоров литературы Н.В. Шаховой [119] (2019г.), а также результаты А.Н. Mansur и соавт. [187] (2018г.) и Н.У. Park и соавт. [205] (2015г.). Однако стоит отметить, что О.А. Carraij и соавт. (2018г.) в своём исследовании [135] не выявили ассоциации периостина со спирометрическими показателями.

В тесной связи с выраженностью аллергического воспаления и бронхообструкции находится потребность пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием в терапии ГКС. Нами получены корреляционные связи периостина с суточным объёмом терапии ИГКС и со среднесуточной дозой терапии системными ГКС при бронхиальной астме и АСО, т.е. чем выше был периостин при поступлении у данных больных, тем больший объём терапии ГКС им требовался в течение госпитализации. Это может служить подтверждением гипотезы о предиктивной способности периостина к назначению стероидной терапии у некоторых категорий пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

Обсуждая диагностическое значение периостина при бронхообструктивных заболеваниях нельзя оставить без внимания значительную неоднородность результатов исследования данного белка по данным литературы [128, 154, 191, 215, 220, 228, 231, 237]. Так, у пациентов с бронхиальной астмой, сопоставимых по клиническим параметрам между собой, отмечался разброс значений периостина от 0,41 нг/мл по данным S. Bazan-Socha и соавт. [128] (2017г.) до 4047,7 нг/мл в исследовании N. Scichilone и соавт. [220] (2016г.). Существенная вариабельность значений периостина обусловлена существованием этого белка в виде 8 изоформ, 5 из которых способны образовывать комплекс (олигомер) с IgA₁ в сыворотке крови [201, 203]. J. Оно и соавт. [203] (2020г.) предполагается потенцирование иммуномодулирующей функции олигомерной фракции периостина путём связывания с рецепторами к IgA₁ на поверхности

эозинофилов, что приводит к усилению их хемотаксиса и адгезии. Отсутствие к настоящему времени стандартизированных референтных значений периостина заставляет с настороженностью относиться к интерпретации абсолютных результатов данного белка, полученных по результатам исследований разных авторов. Между тем несомненным остаётся его относительная реакция (повышение/снижение) у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями в ответ на усиление аллергического воспаления или проводимую терапию.

Для того чтобы оценить вклад инфекционного воспаления в патогенез бронхообструктивных заболеваний, мы исследовали такой маркер инфекционного воспаления как прокальцитонин [141]. Литературные данные о гендерном влиянии на уровень прокальцитонина разнятся. J.V. Knudsen и соавт. [174] (2010г.) сообщают о более высоком уровне прокальцитонина у мужчин, в то время как по данным L. Carnino и соавт. [134] (2010г.) его значения были сопоставимы у лиц обоих полов. В нашем исследовании не обнаружено гендерных различий уровня прокальцитонина. Более высокие его значения отмечены у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами с бронхиальной астмы без активной инфекции, поскольку именно при ХОБЛ инфекционное воспаление играет первостепенную роль [212]. В ответ на патогенные стимулы (к примеру, эндотоксин бактерий) различные ткани и органы (включая жировую ткань, печень, лёгкие, кишечник и моноциты) начинают синтезировать прокальцитонин, который повышается в крови уже через несколько часов после начала инфекционного процесса. Известными стимуляторами выработки прокальцитонина служат IL-1 β и TNF α . Иммунологическая роль прокальцитонина может быть обусловлена его способностью индуцировать миграцию моноцитов в очаг инфекции, воздействуя на их рецепторы, что обеспечивает антибактериальную защиту. Данный пептид увеличивает секрецию моноцитами IL-1 β и IL-8, TNF α . С другой стороны,

прокальцитонин способен ингибировать продукцию интегрина CD11b, важного элемента хемотаксиса на поверхности моноцитов и нейтрофилов [129, 141, 193, 224, 230].

Вместе с тем отсутствие достоверных различий при сравнении прокальцитонина у всей группы пациентов с бронхиальной астмой со всеми пациентами с ХОБЛ навело на мысль об участии инфекционного воспаления в патогенезе обследованных нами пациентов с бронхиальной астмой. Действительно, разделив последних на подгруппы с респираторной инфекцией и без неё, мы обнаружили, что прокальцитонин был значимо выше у пациентов с бронхиальной астмой и инфекцией. Возможность маркирования прокальцитонином инфекционного воспаления при бронхиальной астме также подтверждается нашими результатами сравнения данной молекулы у пациентов с аллергическим (достоверно более низкие значения) и инфекционно-зависимым фенотипами бронхиальной астмы (более высокие значения прокальцитонина).

Наши результаты о маркировании прокальцитонином инфекционного воспаления при бронхиальной астме совпадают с данными W. Long и соавт. [181] (2014г.), а также J. Tang и соавт. [230] (2013г.). Ими были получены данные о том, что назначение антибактериальной терапии пациентам с обострением данного заболевания, основанное на значениях прокальцитонина, а не на клинических данных, позволяет уменьшить частоту назначения этих лекарств пациентам без снижения эффективности лечения. Из результатов данных исследований следует, что прокальцитонин может использоваться как маркёр бактериального воспаления при бронхиальной астме и предиктор назначения антибактериальной терапии. Существует и противоположная точка зрения: L. D'silva и соавт. [143] (2011г.) показали, что прокальцитонин не указывает на инфекционное воспаление при обострении бронхиальной астмы.

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на наличие публикаций, освещающих роль прокальцитонина в качестве маркера инфекционного воспаления при обострении бронхиальной астмы, в доступной для анализа литературе мы не обнаружили подобной информации для пациентов в фазе стихающего обострения. Данные, полученные в нашем исследовании, впервые осветили возможную роль прокальцитонина в оценке активности инфекционного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой не только при выраженном обострении, но и при стихающем/вялотекущем обострении. Возможно, более высокие значения прокальцитонина у пациентов вне зависимости от выраженности обострения могут указывать на персистирующее инфекционное воспаление у части пациентов с бронхиальной астмой.

В тесной связи с постулированием роли инфекционного воспаления при бронхиальной астме находится необходимость назначения соответствующей этиотропной терапии. Важно подчеркнуть, что респираторная инфекция может быть различного генеза: бактериальной, вирусной, грибковой, протозойной [140, 212, 221]. Если не брать в расчёт кандидоз (поскольку повышение уровня прокальцитонина отмечается при тяжёлом системном процессе), то последние две разновидности инфекционного воспаления сравнительно редко встречаются у больных бронхообструктивными заболеваниями с нормально функционирующей иммунной системой [140, 221]. С учётом того, что прокальцитонин является известным маркером бактериального воспаления [121], нам было необходимо выяснить, способен ли он повышаться также при вирусной респираторной инфекции. Одним из ограничений нашего исследования служит отсутствие определения вирусных возбудителей у обследованных пациентов.

Литературные данные о роли прокальцитонина в маркировании вирус-индуцированного воспаления при бронхообструктивных

заболеваниях различны [121, 136, 184, 193, 224, 238]. Результаты В. Yormaz и соавт. [238] (2019г.) указывают на меньшие значения данного белка у пациентов с изолированными вирусными возбудителями по сравнению с группой пациентов с инфекционным воспалением смешанной (вирусной + бактериальной) этиологии. В исследовании С.-Н. Chang и соавт. [136] (2015г.) уровень прокальцитонина не различался между пациентами с обострением ХОБЛ вирусной и невирусной природы, а также между пациентами с обострением ХОБЛ бактериальной и небактериальной природы. Между тем в литературе приводятся данные, что при изолированной вирусной инфекции уровень прокальцитонина повышаться не может, поскольку секретируемый в ответ на вирусное воздействие IFN γ подавляет продукцию прокальцитонина [126, 166, 224]. С учётом указанных последними данных мы относим более высокие значения прокальцитонина именно к бактериальному воспалению, в связи с чем представляется целесообразным его использование в качестве предиктора назначения антибактериальной терапии пациентам с бронхиальной астмой. Однако с учётом невозможности исключить вирусную инфекцию у ряда пациентов с высокими значениями прокальцитонина при назначении антибактериальной терапии следует также принимать во внимание клиническую картину у конкретного пациента. Вирусы, по-видимому, активизируют бактериальную инфекцию, персистирующую в бронхах больных бронхиальной астмой [212].

Маркирование прокальцитонином инфекционного воспаления при ХОБЛ также подтверждается его более высокими значениями у пациентов с выраженным обострением. В патогенезе обострения ХОБЛ главную роль играет инфекционный процесс в нижних дыхательных путях, в ответ на интенсивное инфекционное воспаление уровень прокальцитонина повышается [159]. Наши данные согласуются с результатами Н. Borsi и соавт. [131] (2019г.), в исследовании которых пациенты с обострением

ХОБЛ отличались более высокими значениями прокальцитонина по сравнению с пациентами в фазе ремиссии. У пациентов с ХОБЛ прокальцитонин может также использоваться для оценки прогноза пациентов. Так, согласно данным С. Gong и соавт. [159] (2020г.), пациенты с ХОБЛ с повышенными значениями прокальцитонина характеризуются более высокими показателями частот повторных обострений и смертности. Литературные данные указывают на диагностическую ценность прокальцитонина в маркировании обострения ХОБЛ и назначения антибактериальной терапии в соответствии со значениями этой молекулы [159, 188, 236, 238].

В ответ на бактериальную инфекцию усиливается созревание и выход из красного костного мозга нейтрофилов, являющихся важным компонентом антимикробной защиты, и происходит их миграция в очаг инфекции [189]. Вследствие этого при инфекционном процессе повышается содержание нейтрофилов и за счёт них общее количество лейкоцитов крови. Связь прокальцитонина с бактериальной инфекцией в нашем исследовании подтверждается положительными корреляциями данного белка с показателями нейтрофилов крови в группе астма-ХОБЛ, а также лейкоцитов и нейтрофилов крови у пациентов этой же группы, переносящих инфекцию. Похожие данные были получены С. Gong и соавт. [159] (2020г.): ими были установлены положительные корреляции прокальцитонина со значениями лейкоцитов и относительным содержанием нейтрофилов крови у пациентов с обострением ХОБЛ.

Являясь белком острой фазы воспаления [193], прокальцитонин в нашем исследовании закономерно взаимосвязан с другими аналогичными показателями, что подтверждается его положительными корреляционными связями с уровнями фибриногена в подгруппе тяжёлой ХОБЛ, СОЭ, С-РБ, фибриногена у пациентов с ХОБЛ, переносящих инфекцию. В исследовании

С. Gong и соавт. [159] (2020г.) показаны аналогичные взаимосвязи прокальцитонина с уровнем СОЭ и С-РБ.

Зачастую у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями степени активности инфекционного и эозинофильного воспаления диаметрально противоположны: инфекционное воспаление преобладает при ХОБЛ, также достаточно активно протекает у пациентов с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, в то же время эозинофильное воспаление превалирует при аллергической бронхиальной астме и имеет важное значение у ряда пациентов с ХОБЛ [103, 106, 212, 224]. Полученные нами отрицательные корреляции прокальцитонина с количеством эозинофилов крови в группе астма-ХОБЛ, а также при лёгком течении бронхиальной астмы наглядно иллюстрируют противоположную направленность двух видов воспаления: чем более выражено инфекционное воспаление, тем меньше активность эозинофильного и наоборот. Следует отметить, что проведённый анализ литературы не позволил обнаружить других случаев описания такой взаимосвязи прокальцитонина со значениями эозинофилов крови при АСО, что делает наши результаты первыми в своём роде.

Изучая особенности локального воспаления в нижних дыхательных путях, мы определяли у пациентов фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе. Её анализ привёл нас к неожиданным результатам. Традиционно считается, что FeNO маркирует аллергическое воспаление. В многочисленных исследованиях продемонстрированы её взаимосвязи с эозинофилами мокроты и крови [70, 76, 83, 105, 146, 160, 217]. Наши результаты выявили положительную ассоциацию FeNO с уровнем нейтрофилов крови при бронхиальной астме. G. Ramesh и соавт. [211] (2001г.) также установили увеличение продукции метаболитов оксида азота нейтрофилами крови при бронхиальной астме. Известно, что индуцибельную NO-синтазу содержат различные клетки: эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, мастоциты, эндотелиоциты, эпителиоциты,

гладкие миоциты. Под воздействием стимулов, к которым относятся IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-13, эндотоксины бактерий, индуцибельная NO-синтаза катализирует превращение L-аргинина в L-цитруллин, в результате чего выделяется NO [44, 45, 113, 146, 157]. Таким образом, как эозинофильное, так и нейтрофильное воспаление может сопровождаться увеличением продукции FeNO. С учётом того, что большую часть лейкоцитов крови составляют нейтрофильные гранулоциты, логичным представляется полученная нами положительная корреляция FeNO с величиной лейкоцитов крови в группе бронхиальной астмы.

Наши результаты про взаимосвязь оксида азота с нейтрофильным воспалением согласуются с данными других авторов. Так, Н. Kanazawa и соавт. [170] (1998г.) указывают на корреляцию между производными оксида азота и числом нейтрофилов мокроты у пациентов с ХОБЛ. Результаты ранее проведённого на нашей кафедре исследования Г.Б. Федосеева и соавт. [100] (2017г.) также не позволяют исключить связь FeNO с нейтрофильным воспалением: у пациентов с бронхиальной астмой на фоне лечения комбинированной терапией, включающей ГКС, отмечалось параллельное снижение уровней оксида азота и нейтрофилов крови, при этом количество эозинофилов крови, напротив, несколько увеличивалось. В том же исследовании у пациентов с бронхиальной астмой была получена достоверная корреляция FeNO с нейтрофильной эластазой, известным маркером нейтрофильного воспаления. В исследовании М. Mirsadraee и соавт. [195] (2019г.) у пациентов с кашлевым вариантом бронхиальной астмы и преобладанием нейтрофильного паттерна воспаления на фоне лечения кромолином отмечено статистически значимое снижение показателей нейтрофилов мокроты и FeNO, но не эозинофилов, что косвенно указывает на связь между нейтрофильным воспалением и продукцией оксида азота. Р.Е. Silkoff и соавт. [223] (2001г.) в своём исследовании установили положительную связь между возрастанием двух

показателей: FeNO и нейтрофилов мокроты, – при динамическом наблюдении за пациентами с ХОБЛ.

В литературе отмечены более высокие уровни FeNO как маркера эозинофильного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с ХОБЛ и АСО [105, 137, 170]. Принимая во внимание наши собственные результаты и данные других авторов, что оксид азота маркирует и нейтрофильное воспаление, мы не получили статистически значимого различия уровня данного показателя между пациентами с бронхиальной астмой, ХОБЛ и астмой-ХОБЛ. Между тем при сравнении двух групп FeNO оказался достоверно более высоким при ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой. Поскольку нейтрофильный тип воспаления характерен для ХОБЛ, повышение уровня FeNO относительно нормальных значений ожидаемо для пациентов с этим заболеванием. Н.И. Кубышева и соавт. [39] (2017г.), а также С.В. Чубарова и соавт. [117] (2018г.) сообщают о более высоких значениях оксида азота или его метаболитов при ХОБЛ, нежели чем у людей без респираторной патологии. С другой стороны, по данным Н. Kanazawa и соавт. [170] (1998г.) уровень FeNO достоверно не различался между пациентами с ХОБЛ и здоровыми добровольцами. В исследовании Т.А. Перцевой и соавт. [69] (2015г.) фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе была достоверно ниже у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами в фазе обострения ХОБЛ, но не в фазе ремиссии.

Более высокий уровень FeNO при ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой требует уточнения. Возможной причиной такого повышения FeNO служит более высокая степень активности воспаления при ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой. Действительно, среди обследованных нами больных с ХОБЛ процент пациентов с выраженным обострением заболевания был достоверно выше, чем при бронхиальной астме. Более того, инфекционное воспаление в большей степени

характеризует ХОБЛ, нежели чем бронхиальную астму [32]. В нашем исследовании отмечена тенденция к более высокому уровню FeNO у пациентов с ХОБЛ, переносящих респираторную инфекцию, по сравнению с пациентами с ХОБЛ без инфекции, не достигающая, однако, статистической значимости, возможно, вследствие малого размера подгрупп пациентов с ХОБЛ (9 пациентов с инфекцией и 18 без инфекции).

Известно, что оксид азота может повышаться при респираторной инфекции [172]. В исследовании J. Posthumus и соавт. [208] (2011г.) отмечены более высокие уровни этого показателя у пациентов с обострением бронхиальной астмы на фоне риновирусной инфекции по сравнению с пациентами с обострением бронхиальной астмы, но без риновирусной инфекции. Г.Б. Федосеев и соавт. [100] (2017г.), а также А.М. Abumossalam и соавт. [123] (2020г.) отметили повышение FeNO у пациентов с бактериальной пневмонией. Можно резюмировать, что как бактериальные стимулы (эндотоксины), так и маркёры-цитокины вирусной инфекции (IFN γ) приводят к повышению активности индуцибельной NO-синтазы. Повышение продукции оксида азота при респираторной инфекции носит защитный характер и направлено на элиминацию бактерий, вирусов или заражённых клеток [44, 45, 105]. Таким образом, FeNO может рассматриваться как маркёр респираторной инфекции.

Тот факт, что FeNO может маркировать инфекционное воспаление, объясняет полученные нами положительные корреляционные связи данного показателя с уровнем фибриногена у пациентов с бронхиальной астмой, а также при лёгком течении и выраженном обострении ХОБЛ. Фибриноген, являясь острофазовым белком, повышается при инфекционном воспалении. Другой острофазовый показатель – СОЭ [193] – также положительно коррелировал с FeNO у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ за счёт пациентов, переносящих выраженное обострение заболевания. Положительные взаимосвязи FeNO со значениями нейтрофилов крови,

фибриногена и СОЭ косвенно подтверждают его участие в инфекционном воспалении у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

Уровень оксида азота был достоверно выше при смешанном варианте бронхиальной астмы по сравнению с инфекционно-зависимым, что можно объяснить более выраженной активностью воспаления при смешанном фенотипе, при котором вклад в патогенез заболевания вносят как эозинофильное, так и нейтрофильное воспаление [106], индикатором которых является FeNO. Близкие к нашим результаты были получены Н.М. Ненашевой и соавт. [64] (2010г.): оксид азота имел максимальные значения в подгруппе смешанной бронхиальной астмы, однако статистически значимых различий при сравнении всех трёх подгрупп коллегами также получено не было. Результаты А. Malinovschi и соавт. [185] (2009г.), а также Z. Zietkowski и соавт. [239] (2006г.) также указывают на повышение FeNO при неаллергической бронхиальной астме.

Положительная взаимосвязь FeNO с количеством эозинофилов крови была обнаружена у пациентов с АСО при вялотекущем обострении. У пациентов с тем же диагнозом, но в фазе выраженного обострения или с отягощённым аллергологическим анамнезом, была выявлена положительная ассоциация оксида азота с объёмом терапии системными ГКС. Оксид азота, будучи активным участником воспаления нижних дыхательных путей, закономерно отражает объём противовоспалительной терапии, необходимый для подавления воспалительной реакции. Поскольку и повышение FeNO, и эозинофилия периферической крови считаются предикторами хорошего ответа на терапию ГКС у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями [3, 145, 150, 183], можно предполагать, что у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ в нашем исследовании FeNO продемонстрировал себя в качестве маркера эозинофильного воспаления.

Влияние оксида азота на состояние бронхов носит неоднозначный характер. С одной стороны, молекула NO известна своим релаксирующим влиянием на гладкомышечные клетки, в т.ч. стенок нижних дыхательных путей. С другой стороны, выделяющийся в больших количествах при воспалении оксид азота запускает нитрозативное окисление клеточных мембран, образуя при этом свободные радикалы, поддерживающие повреждение и воспаление в дыхательных путях. Оксид азота также способен усиливать продукцию провоспалительных цитокинов клетками-участниками воспаления, миграцию эозинофилов и нейтрофилов в очаг воспаления. Персистирующее воспаление вследствие выделения NO будет приводить к усилению бронхоспазма за счёт отёка слизистой и гиперсекреции слизи. Помимо всего прочего накопление конечного продукта для NO-синтазы, оксида азота, приводит по механизму отрицательной обратной связи к ингибированию активности конститутивных кальций-зависимых изоформ фермента (нейрональной и эндотелиальной), что сопровождается накоплением кальция внутри клеток и, в конечном счёте, бронхоспазмом [39, 105, 113, 170]. Мы получили ассоциации FeNO со следующими спирометрическими характеристиками: с $СОС_{25-75}$ до пробы с бронхолитиком (отрицательная) при астме-ХОБЛ, с уровнем Raw до пробы с бронхолитиком (положительная) при тяжёлой ХОБЛ и у пациентов с АСО без инфекции, – которые указывают на важность FeNO как маркера обструктивных нарушений. Значимость определения оксида азота как показателя выраженности обструктивных нарушений подчёркивается результатами исследований наших коллег [64, 65, 150, 239].

Поскольку общий IgE является известным параметром, характеризующим активность аллергического воспаления [213], мы провели его анализ у обследованных пациентов. Согласно данным S.K. Shrestha и соавт. [222] (2018г.), для мужчин характерны более высокие значения

общего IgE. В нашем исследовании мы не получили достоверных гендерных различий этого показателя, но отметили тенденцию к его более высокому уровню среди мужчин. Определение общего IgE исходно показало схожие результаты у пациентов с ХОБЛ, бронхиальной астмой и АСО. Вместе с тем после исключения из сравнения пациентов с ХОБЛ, страдающих сочетанной патологией (аллергическими заболеваниями, злоупотреблением алкоголем, диагностированной глистной инвазией), которая может приводить к значимому повышению данного иммуноглобулина [25, 222], уровень IgE при ХОБЛ оказался ниже, чем у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием астма-ХОБЛ. Согласно данным С.Р. Hersh и соавт. [162] (2020г.), для ХОБЛ характерны более низкие значения IgE, чем для бронхиальной астмы и АСО, и наши результаты подтверждают эти данные. Такое различие в уровнях IgE обусловлено более высокой активностью аллергического воспаления, на которое указывает повышение IgE [213], при бронхиальной астме и сочетании астма-ХОБЛ по сравнению с изолированной ХОБЛ. Важно отметить, что полученные нами различия в уровне IgE между пациентами с изолированными бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием не достигают статистической значимости. Возможной причиной этого служит наличие у ряда пациентов с ХОБЛ признаков сенсibilизации [104], что может сопровождаться повышением у таких пациентов уровня общего IgE.

В нашем исследовании общий IgE подтвердил свою значимость в качестве маркера аллергического воспаления. Наибольшие его значения отмечены при аллергическом клинико-патогенетическом варианте бронхиальной астмы по сравнению с инфекционно-зависимым и смешанным. Также у пациентов с АСО с отягощённым аллергологическим анамнезом отмечены более высокие значения общего IgE, чем у пациентов с АСО, но без аллергии. Наши результаты хорошо соотносятся с имеющимися в литературе данными. В исследовании S.K. Shrestha и соавт.

[222] (2018г.) получены большие значения общего IgE при atopической бронхиальной астме по сравнению с неатопической. С.Р. Hersh и соавт. [162] (2020г.) изучали связь IgE с аллергическими проявлениями при сочетании астма-ХОБЛ. Они разделили пациентов на группу АСО с атопией (общий IgE>100 МЕ/мл и/или 1 специфический IgE) и АСО без атопии. В группе АСО с атопией частота сенной лихорадки была достоверно выше, чем в группе АСО без атопии. IgE является ключевым медиатором аллергического ответа. При контакте аллергена со специфическими IgE, связанными с рецепторами тучных клеток, базофилов, происходит дегрануляция данных клеток, что приводит к развитию локального отёка, усилению синтеза провоспалительных цитокинов и поддержанию местного воспаления [25].

Мы получили положительные корреляции общего IgE с количеством эозинофилов крови у пациентов с бронхиальной астмой, а также у пациентов с АСО и отягощённым аллергологическим анамнезом. Аналогичные взаимосвязи IgE с уровнем эозинофилов крови были получены в исследовании S.K. Shrestha и соавт. [222] (2018г.) при бронхиальной астме. V. Korhonen и соавт. [176] (2018г.) установили положительную ассоциацию общего IgE с показателем эозинофилов крови в объединённой группе пациентов с изолированной ХОБЛ и АСО. Аллергическое воспаление, ассоциированное с активностью Th2-лимфоцитов, приводит к поляризации иммунного ответа, при котором плазматические клетки выделяют специфические IgE, а эозинофилы выделяют провоспалительные медиаторы, которые непосредственно вызывают повреждение тканей либо способствуют усилению воспаления [55, 190]. Таким образом, IgE и эозинофилы тесно взаимосвязаны и участвуют в патогенезе аллергического воспаления.

Интересно, что у пациентов с сочетанием астма-ХОБЛ получена ассоциация уровня общего IgE с уровнем FeNO: у пациентов с

повышенными значениями IgE отмечены более высокие уровни оксида азота. Полученная связь уровня общего IgE и FeNO подчёркивает роль аллергического воспаления при АСО. Исследование S.K. Shrestha и соавт. [222] (2017г.) также указывает на связь общего IgE с фракцией оксида азота в выдыхаемом воздухе. Поскольку IgE тесно связан с эозинофильным воспалением и эозинофилы содержат индуцибельную NO-синтазу, связь общего IgE с FeNO является закономерной [93, 146].

Известно, что аллергическое воспаление, маркёром которого является IgE, хорошо поддаётся терапии ГКС [93]. Наши результаты подтвердили литературные данные о связи между уровнем общего IgE и потребностью/объёмом терапии ГКС. Пациенты с бронхиальной астмой с более высокими значениями общего IgE требовали назначения терапии системными глюкокортикоидами в период обострения для достижения необходимого клинического эффекта. У пациентов со среднетяжёлой бронхиальной астмой также получена корреляционная связь уровня IgE со среднесуточной дозой терапии системными ГКС.

Следует отметить полученную нами положительную связь общего IgE с уровнем эозинофилов крови у пациентов с бронхиальной астмой, переносящих респираторную инфекцию, которая может быть связана с наличием у таких пациентов инфекционной аллергии. Аллергическое воспаление нижних дыхательных путей облегчает контакт инфекционных агентов с повреждённой слизистой. В условиях превалирования Th2-ответа инфекционные агенты стимулируют развитие аллергического воспаления, что сопровождается как усилением эозинофильной реакции, так и повышением уровня IgE. Последний вырабатывается в слизистой оболочке в ответ на контакт с патогеном и выполняет защитную роль в случае развития клинически значимой инфекции. Однако в случае простой колонизации слизистой дыхательных путей или при транзитном

попадании в них аэропатогена специфический IgE опосредует воспаление бронхов, которое ведёт к развитию аллергической реакции [25, 104].

Проведя сравнение такого показателя воспаления крови как уровень нейтрофилов, мы отметили его закономерно более высокие уровни у пациентов с ХОБЛ и АСО по сравнению с бронхиальной астмой, поскольку нейтрофилы маркируют инфекционное воспаление [100]. Такие маркёры как СОЭ и фибриноген оказались достоверно выше при ХОБЛ, чем при бронхиальной астме, что обусловлено превалированием инфекционного воспаления в первой группе пациентов [32, 159, 193]. Наиболее активным инфекционное воспаление было у пациентов с ХОБЛ, что подтверждается более высоким уровнем фибриногена [193] в этой группе по сравнению с пациентами двух других групп. Мы не получили достоверного различия значений С-РБ между пациентами с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием, что, вероятно, обусловлено высокой однородностью значений исследуемого показателя во всех трёх группах. Так, значения С-РБ, равные 3 мг/л (которые являются пороговыми для определения на используемом отделении лабораторной диагностики оборудовании), отмечены суммарно у 89 пациентов, из них 39 пациентов с бронхиальной астмой, 22 пациента с ХОБЛ и 28 пациентов с АСО. Таким образом, у 49% обследованных пациентов наблюдались минимальные определяемые лабораторией величины С-РБ, что делает сравнение данного показателя у обследованных пациентов малоинформативным.

Аллергическое воспаление, напротив, в большей степени характерно для бронхиальной астмы [103], чем для ХОБЛ, и наши результаты подтверждают это. Относительное содержание эозинофилов крови, которые являются одним из маркёров аллергии [103], было достоверно выше при бронхиальной астме, чем при ХОБЛ и астме-ХОБЛ. Мы отметили аналогичную тенденцию при анализе абсолютных значений эозинофилов крови, не достигающую статистической значимости, что может быть

обусловлено не простым увеличением числа эозинофилов при аллергическом воспалении (что подтверждается отсутствием увеличения суммарного содержания лейкоцитов крови), но перераспределением лейкоцитов в пользу превалирования эозинофильного ростка на фоне Th2/Th1-дисбаланса.

Разделив пациентов с АСО на подгруппы с нормальным и повышенным абсолютным содержанием нейтрофилов крови, мы получили достоверную ассоциацию прокальцитонина с данным показателем. Подгруппа с повышенным содержанием нейтрофилов характеризовалась более высокими значениями прокальцитонина, что подтверждает связь уровня прокальцитонина с инфекционным воспалением.

Разделение пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием астма-ХОБЛ на подгруппы с нормальным и повышенным содержанием эозинофилов крови подтвердили связь общего IgE с эозинофильным воспалением. У пациентов с гиперэозинофилией отмечен более высокий уровень данного показателя. И эозинофилы крови, и общий IgE маркируют аллергическое воспаление [93], что обуславливает однонаправленное изменение данных показателей.

Мы изучали роль патогенных микроорганизмов в развитии воспаления при бронхообструктивных заболеваниях. По результатам посева мокроты у 79 пациентов из 182 (43%), включённых в настоящую работу, выявлены микроорганизмы, отличные от *S. viridans*. Данные микроорганизмы представлены бактериями и грибами, которые относятся к категориям патогенных или условно патогенных, т.е. способных при определённых условиях вызывать у человека без иммунодефицитных состояний клинически значимую инфекцию. Ещё у 40 пациентов в мокроте был обнаружен только комменсал *S. viridans*, который относится к естественным обитателям слизистой оболочки респираторного тракта и способен приводить к развитию инфекционного процесса только у

пациентов с иммунодефицитом [78]. С учётом отсутствия у включённых в исследование пациентов иммунодефицитных состояний мы не рассматривали *S. viridans* в качестве патогена, а пациенты, выделяющие с мокротой только его, служили нам группой контроля при сравнении показателей воспаления с пациентами, выделяющими с мокротой другие микроорганизмы.

В целом, результаты посева мокроты, полученные в нашем исследовании, совпадают с литературными данными о микробиоте нижних дыхательных путей пациентов с бронхообструктивными заболеваниями [11, 33, 48, 51, 73, 99, 107, 112]. Отличием наших данных от большинства представленных в литературе аналогичных исследований служит полное отсутствие в мокроте таких микробов как *H. influenzae* и *M. catarrhalis* по результатам бактериологического анализа. Отрицательные результаты определения этих бактерий у обследованных пациентов не могут быть объяснены их гиподиагностикой, поскольку микробиологическая лаборатория, выполнявшая бактериологическое исследование мокроты, обладает необходимыми питательными средами и оборудованием для выявления данных возбудителей. Возможно, отсутствие в мокроте *H. influenzae* и *M. catarrhalis* по результатам бактериологического анализа обусловлено проведённой ранее антибактериальной терапией у обследованных пациентов. Схожие с нашими результаты были получены Л.Д. Поповой и соавт. [73] (2009г.): у 385 пациентов с ХОБЛ гемофильная палочка в мокроте встречалась в единичных случаях, *M. catarrhalis* отсутствовала вовсе. Последняя также не была идентифицирована в мокроте в исследовании О.Н. Карповой и соавт. [33] (2012г.), которые обследовали 130 пациентов с ХОБЛ.

Наши результаты подтверждают литературные данные о большей распространённости бактериального носительства и инфекции среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой. Бактериальная

инфекция играет ключевую роль в патогенезе ХОБЛ [11, 112, 189]. Такие микроорганизмы как *Candida spp.*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* достоверно чаще выявлялись при ХОБЛ, нежели чем при бронхиальной астме, что хорошо соотносится с результатами исследований наших коллег. Так, в исследовании Д.В. Цыганко и соавт. [112] (2015г.) синегнойная палочка в мокроте чаще выявлялась у больных ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой. Е.В. Беляева и соавт. [11] (2009г.) приводят данные о большей распространённости при ХОБЛ в мокроте грибов кандиды и энтеробактерий по сравнению с бронхиальной астмой. Большая частота выделения грибов рода кандиды при ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой может быть объяснена более высокой активностью бактериального воспаления и более частым назначением антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии таким пациентам. Это приводит к нарушению состава нормальной микробиоты слизистой респираторного тракта и создаёт благоприятные условия для её колонизации грибами [41, 107].

У обследованных пациентов с ХОБЛ бактерии рода *Neisseria*, а также *P. aeruginosa* выступали в качестве этиологических агентов для развития инфекционного воспаления, на что указывают их связи с такими маркерами инфекционного воспаления как показатели лейкоцитов и нейтрофилов крови, СОЭ [159]. Титр *Neisseria spp.* положительно коррелировал с уровнем лейкоцитов и нейтрофилов крови. Значения СОЭ при выделении с мокротой *P. aeruginosa* были статистически значимо выше, чем при выделении только *S. viridans*. Согласно литературным данным, синегнойная палочка связана с обострением ХОБЛ, т.е. участвует в патогенезе инфекционного воспаления при этом заболевании, кроме того она часто ассоциирована с бронхоэктазами у больных ХОБЛ. Также описана связь нейссерий с инфекционным воспалением при бронхообструктивных заболеваниях [48, 99, 212].

По нашим результатам при изолированной бронхиальной астме бактерии *Neisseria spp.* могут выступать в качестве инфекционных аллергенов. Действительно, относительные значения эозинофилов крови при выделении с мокротой *Neisseria spp.* были достоверно выше, чем у пациентов, выделяющих только *S. viridans*. Поскольку эозинофилы являются маркёром аллергического воспаления [93], их более высокие значения, ассоциированные с выделением в мокроте *Neisseria spp.*, указывают на связь данного микроорганизма с инфекционной аллергией. Сенсibilизация к нейссериям отмечена в более ранних работах, выполненных на нашей кафедре [99, 104].

Отсутствие достоверных ассоциаций других микроорганизмов с показателями воспаления не исключает их участия в развитии воспаления у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. Наши результаты ограничены малыми выборками подгрупп пациентов, выделяющих определённые патогены с мокротой, что не позволяет с уверенностью исключить их возможное участие в патогенезе изучаемых заболеваний. Носительство таких грибов как *Candida spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Lichtheimia corymbifera* характерно для пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и может быть связано как с местным снижением иммунного ответа на фоне применения ИГКС, так и с изменением микробиоты слизистой оболочки на фоне проводимой антибактериальной терапии [41, 107, 127].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергическое воспаление является доминирующим при бронхиальной астме, его маркерами являются такие показатели крови как периостин, общий IgE, эозинофилы. Вместе с тем у ряда пациентов с ХОБЛ аллергическое воспаление также играет существенную роль в патогенезе заболевания, и использование такого маркера воспаления как периостин крови способствует выявлению группы пациентов, которым может быть оправдано назначение терапии ИГКС.

Инфекционное воспаление играет ключевую роль в патогенезе ХОБЛ, его маркерами являются прокальцитонин, лейкоциты, нейтрофилы, СОЭ, С-РБ, фибриноген крови. У пациентов с бронхиальной астмой прокальцитонин маркирует переносимую респираторную инфекцию, что с учётом клинической картины может служить индикатором потребности проведения антибактериальной терапии.

По результатам нашего исследования FeNO может служить маркером как аллергического, так и инфекционного воспаления. Он, а также периостин выступают не только как показатели воспаления, но и как лабораторные параметры степени выраженности и обратимости бронхиальной обструкции. Сочетание астма-ХОБЛ характеризуется наличием аллергического и инфекционного видов воспаления, между которыми наблюдаются следующие взаимоотношения: при высоком уровне инфекционного воспаления проявления аллергического воспаления минимальны, и наоборот.

ВЫВОДЫ

1. Периостин является маркёром аллергического воспаления у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и АСО, что указывает на участие аллергического воспаления в развитии этих заболеваний. У пациентов с ХОБЛ повышенный уровень периостина крови позволяет идентифицировать лиц с наличием аллергического воспаления, назначение таким пациентам ИГКС может привести к значительному клиническому улучшению. У пациентов с бронхиальной астмой определение периостина крови позволяет идентифицировать пациентов с аллергическим клиничко-патогенетическим вариантом заболевания и пациентов, переносящих выраженное обострение бронхиальной астмы.
2. Прокальцитонин является маркёром инфекционного воспаления при бронхиальной астме, ХОБЛ и их сочетании, что подтверждает участие инфекционного воспаления в развитии этих заболеваний. У пациентов с бронхиальной астмой определение прокальцитонина крови позволяет выявлять пациентов, переносящих респираторную инфекцию, назначение таким пациентам антибактериальной терапии с учётом клинической картины может привести к эрадикации бактериального агента и клиническому улучшению. Также определение прокальцитонина крови при бронхиальной астме позволяет выявлять пациентов с преобладанием инфекционного клиничко-патогенетического варианта заболевания. У пациентов с ХОБЛ определение прокальцитонина крови способствует выявлению пациентов, переносящих выраженное обострение основного заболевания.
3. У пациентов с АСО преобладает смешанный характер воспаления, при этом аллергический и инфекционный компоненты воспаления имеют антагонистический характер взаимоотношения, на что указывает обратная корреляция прокальцитонина с уровнем эозинофилов крови. В связи с этим маркёры воспаления при сочетании астма-ХОБЛ имеют

меньшее диагностическое значение по сравнению с изолированными бронхиальной астмой и ХОБЛ.

4. По нашим результатам, повышенная фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями даёт представление об активности как аллергического, так и инфекционного воспаления, таким образом, её определение может служить для суммарной оценки активности воспаления у данных пациентов.
5. Полученные данные свидетельствуют о том, что такие бактериальные патогены мокроты как *Neisseria* и *P. aeruginosa* являются наиболее частыми этиологическими факторами инфекционного воспаления у пациентов с ХОБЛ, а *Neisseria spp.* является, по-видимому, потенциальным агентом для развития инфекционной аллергии при бронхиальной астме, о чём может свидетельствовать более высокий уровень эозинофилов крови при выделении данной бактерии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием целесообразно определение периостина и прокальцитонина крови, а также FeNO в дополнение к рутинным лабораторным и инструментальным методам для оценки активности аллергического и инфекционного воспаления.
2. Пациентам с ХОБЛ, у которых по данным исследования периостина крови можно предполагать активность аллергического воспаления, целесообразно назначение ИГКС.
3. Пациентам с бронхиальной астмой, у которых по данным определения прокальцитонина крови можно предполагать активность инфекционного воспаления, целесообразно проведение курса антибактериальной терапии с учётом клинической картины.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГКС – глюкокортикостероиды;

ДДБА – длительно действующий β -агонист;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;

ИМТ – индекс массы тела;

ИФА – иммуноферментный анализ;

КТ – компьютерная томография;

ЛОГ – липооксигеназа;

н/д – нет данных;

НИИ – научно-исследовательский институт;

НКИЦ – научно-клинический исследовательский центр;

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

ОЕЛ – общая ёмкость лёгких;

ООЛ – остаточный объём лёгких;

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за первую секунду;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

СОС₂₅₋₇₅ – средняя объёмная скорость форсированного выдоха;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

США – Соединённые штаты Америки;

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»;

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких;

ЦНС – центральная нервная система;

ЦОГ – циклооксигеназа;

ЭхоКГ – эхокардиография;

АСО – сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких;

ADAM33 – ген дезинтегрина и металлопротеазы 33;

AhR – рецептор ариловых углеводов;

APRIL – лиганд, индуцирующий пролиферацию;

ATS – Американское торакальное общество;

BAFF – фактор, активирующий В-клетки;

BOLD – «Бремя обструктивной болезни лёгких»;

С-РБ – С-реактивный белок;

ССL – С-С-конец связывающий лиганд;

CD4+ – Т-хелперы;

CD8+ – Т-киллеры;

CD34+ – гемопоэтические стволовые клетки;

CX3CL – C-X3-C-связывающий лиганд;

CXCL – C-X-C-связывающий лиганд;

CYP – цитохромы P450;

DALY – год жизни, изменённый или утраченный в связи с нетрудоспособностью;

ECRHS – «Исследование респираторного здоровья европейского общества»;

FeNO – фракция оксида азота (II) в выдыхаемом воздухе;

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;

GABRIELA – «Продвинутое мультидисциплинарное исследование для идентификации генетических и относящихся к окружающей среде причин астмы в Европейском сообществе»;

GARD – «Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями»;

GINA – «Глобальная инициатива по бронхиальной астме»;

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор;

GOLD – «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких»;

ICAM – молекула межклеточной адгезии;

IgA – иммуноглобулин А;

IgE – иммуноглобулин Е;

IgG – иммуноглобулин G;

IFN γ – γ -интерферон;

IL – интерлейкин;

ILC1 – врождённые лимфоидные клетки первого типа;

ILC2 – врождённые лимфоидные клетки второго типа;

ILC3 – врождённые лимфоидные клетки третьего типа;

ISAAC – «Международное исследование астмы и аллергии у детей»;

KOCOSS – «Корейское исследование подтипов хронической обструктивной болезни лёгких»;

LT – лейкотриен;

MARCO – макрофагальный рецептор с коллагеновой структурой;

MDSC – клетки-супрессоры миелоидного происхождения;

Me – медиана;

MHC – главный комплекс гистосовместимости;

MIP – макрофагальные воспалительные протеины;

MMP – матриксные металлопротеиназы;

MUC – муцин;

NET – нейтрофильные внеклеточные ловушки;

NF- κ B – ядерный фактор транскрипции активированных В-лимфоцитов;

NHANES – «Национальное исследование здоровья и питания»;

NK – натуральные киллеры;

Nrf – ядерный фактор, родственник эритроидному фактору-2;

ORMDL3 – ген орозомукоид-подобного белка 3;

P_aCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови;

P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови;

PARSIFAL – «Профилактика аллергии – факторов риска сенсibilизации у детей, связанных с сельским хозяйством и антропософским образом жизни»;

PG – простагландин;

PLATINO – «Латиноамериканский исследовательский проект по обструктивным заболеваниям лёгких»;

ppb – миллиардная объёмная доля;

Raw – сопротивление дыхательных путей;

SERPIN – ингибитор сериновых протеаз;

SGaw – специфическая проводимость дыхательных путей;

SLPI – секреторный ингибитор протеаз лейкоцитов;

SOX5 – транскрипционный фактор 5 из блока высококомобильной группы, относящейся к пол-определяющему региону Y;

TGF- β – трансформирующий фактора роста β ;

Th0 – наивные T-хелперы;

Th1 – T-хелперы первого типа;

Th2 – T-хелперы второго типа;

Th17 – T-хелперы семнадцатого типа;

TIMP – тканевой ингибитор металлопротеиназ;

TNF – фактор некроза опухоли;

TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин;

VCAM – сосудистая молекула клеточной адгезии;

[Q₂₅;Q₇₅] – межквартильный размах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, А.Ю. Влияние инфекционных и неинфекционных факторов на обострение хронической обструктивной болезни легких в профессиональной среде нефтяников / А.Ю. Абдуллаев // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74). – С. 52–55.
2. Акпарова, А.Ю. Особенности патогенеза хронической обструктивной болезни легких и ее коморбидных состояний / А.Ю. Акпарова, Б.М. Абдрахманова, А.Қ. Иманбай [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 283–287.
3. Акпарова, А.Ю. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, проблемы диагностики и перспективы таргетной терапии / А.Ю. Акпарова, М.Т. Абишев, Л.Б. Елубаева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 3. – С. 122–128.
4. Алеманова, Г.Д. Концепция нейрогенного воспаления в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Г.Д. Алеманова // Интеллект. Инновации. Инвестиции. – 2011. – № 2. – С. 249–251.
5. Алтынбаева, Е.И. Результаты количественной оценки иммуноцитов и уровня интерлейкина-17 в слюне у курильщиков с ранними формами хронической обструктивной болезни легких / Е.И. Алтынбаева, С.Н. Теплова, С.А. Коченгина // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4–5. – С. 399–404.
6. Бабайлов, М.С. Особенности функциональной активности лёгочных макрофагов при лёгкой бронхиальной астме у детей / М.С. Бабайлов, Г.В. Брюхин, Я.И. Жаков [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2012. – № 1. – С. 48–50.
7. Багишева, Н.В. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): уточнение и снижение возможных рисков (обзор литературы) /

- Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Е.В. Горбатов // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 9 (153). – С. 112–118.
8. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни / И.И. Балаболкин, О.Ф. Лукина, М.В. Сюракшина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 1. – С. 24–28.
 9. Баранова, И.И. Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем? / И.И. Баранова, И.В. Лещенко // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 200–205.
 10. Белоглазов, В.А. Роль катепсина G в патогенезе хронической обструктивной болезни легких: возможные пути регуляции / В.А. Белоглазов, И.А. Яцков // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 443–448.
 11. Беляева, Е.В. Биологическая характеристика бактерий, колонизирующих слизистые оболочки дыхательных путей, при хронических заболеваниях / Е.В. Беляева, Е.В. Борискина, Г.Б. Ермолина [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. – № 2 (7). – С. 114–117.
 12. Будневский, А.В. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.В. Чернов [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 9. – С. 16–21.
 13. Васильева, О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей / О.С. Васильева, А.А. Гусаков, Е.Е. Гущина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 49–55.
 14. Визель, А.А. Бронхиальная астма и риновирусная инфекция: от патогенеза к рациональной терапии / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 32. – С. 14–18.
 15. Виткина, Т.И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 97–106.

16. Вологжанин, Д.А. Профессиональная бронхиальная астма (этиология, патогенез, клиника, диагностика, экспертиза трудоспособности) / Д.А. Вологжанин, Ю.Ш. Халимов, Г.А. Цепкова // Вестник российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 3 (55). – С. 260–268.
17. Габитова, Д.М. Роль процессов свободно-радикального окисления в возникновении ХОБЛ и рака легкого [Электронный ресурс] / Д.М. Габитова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24032> (дата обращения: 24.10.2020).
18. Гамбарян, М.Г. Хронические респираторные заболевания и потребление табака. Обзор / М.Г. Гамбарян // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 144–152.
19. Ганцева, Х.Х. Герпесвирусные инфекции при хронической обструктивной болезни легких / Х.Х. Ганцева, Л.Ф. Азнабаева, С.Ф. Афлятунова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 49–55.
20. Дворецкий, Л.И. Антибактериальная терапия обострений ХОБЛ: назначать нельзя не назначать / Л.И. Дворецкий, Е.В. Сергеева // Терапия. – 2017. – № 1 (11). – С. 74–81.
21. Делиева, А.Н. Особенности клеточного и гуморального механизмов местного воспаления при ХОБЛ различной степени тяжести / А.Н. Делиева, Л.Ю. Долинина, О.В. Галкина [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2013. – № 2 (131). – С. 36–40.
22. Дзюбайло, А.В. Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и тяжести ХОБЛ у курильщиц фертильного возраста / А.В. Дзюбайло // Управление качеством медицинской помощи. – 2014. – № 2. – С. 92–96.
23. Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 273–295.

24. Дьяченко, Н.А. Особенности сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких у мужчин / Н.А. Дьяченко, Ж.А. Миронова, А.С. Улитина [и др.] // Практическая пульмонология. – 2019. – № 4. – С. 13–17.
25. Железникова, Г.Ф. Иммуноглобулин Е при бактериальных инфекциях человека / Г.Ф. Железникова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), № 1. – С. 27–40.
26. Жила, О.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1 (41). – С. 15–20.
27. Ищенко, О.В. Иммунопатология хронической обструктивной болезни легких / О.В. Ищенко, А.В. Сукало, Т.Г. Юпатова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 4. – С. 43–49.
28. Казимирский, А.Н. Роль эпителиальных клеток в патогенезе атопии / А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 201–210.
29. Кан, И.Н. Распространенность и факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких у работников горно-химического комбината / И.Н. Кан, И.В. Демко, Ю.А. Терещенко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 6 (84). – С. 46–49.
30. Кармен, Н.Б. Влияние хронической гипоксии на структурно-функциональные свойства мембран лимфоцитов / Н.Б. Кармен, Т.И. Стародумова // Наука и мир. – 2017. – № 1–2 (41). – С. 77–79.
31. Карнаушкина, М.А. Эозинофильный катионный белок как неинвазивный маркер характера воспалительного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, Р.С. Данилов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 59–66.

32. Карпин, В.А. Фенотип «БА-ХОБЛ» – новая страница в изучении бронхообструктивного синдрома (обзор литературы) / В.А. Карпин // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, № 2 (102). – С. 143–148.
33. Карпова, О.Н. Спектр этиологически значимых микроорганизмов в мокроте у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / О.Н. Карпова, А.А. Пунин // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 81–84.
34. Кириллова, Н.А. Роль компонентов микробиоты в модификации иммунного ответа при отдельных вариантах течения хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Кириллова, К.В. Невская, В.А. Петров [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 125–135.
35. Костина, Е.М. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е.М. Костина, Б.А. Молотилев, О.А. Левашова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 53–58.
36. Костина, Е.М. Роль эозинофильного катионного протеина в формировании эозинофильного типа воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 6. – С. 30–34. – Режим доступа: <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16518> (дата обращения: 08.09.2020).
37. Косякова, Н.И. Вирус-индуцированная бронхиальная астма и роль герпетической инфекции в развитии бронхиальной обструкции у детей / Н.И. Косякова // Поликлиника. – 2016. – № 4–2. – С. 49–52.

38. Куандыкова, М.В. Роль гипофизарно-гонадной системы в патогенезе бронхиальной астмы у мужчин / М.В. Куандыкова, М.А. Рассулова // Практическая пульмонология. – 2018. – № 2. – С. 3–6.
39. Кубышева, Н.И. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, С.К. Соодаева [и др.] // СТМ. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 105–117.
40. Кузубова, Н.А. Вероятные факторы риска развития ХОБЛ у женщин / Н.А. Кузубова, Е.А. Киселева, О.Н. Титова [и др.] // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2013. – № 2. – С. 47–57.
41. Кузьмич, И.А. Частота осложнения кандидозом хронических воспалительных заболеваний органов дыхания / И.А. Кузьмич, О.С. Волосач // Успехи медицинской микологии. – 2017. – Т. 17. – С. 158–162.
42. Курбачева, О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
43. Кытикова, О.Ю. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 64. – С. 94–100.
44. Кытикова, О.Ю. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 105–111.
45. Лаврушина, О.С. Значение нитритов и нитратов конденсата выдыхаемого воздуха у больных с сочетанной патологией: ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких / О.С. Лаврушина,

- В.В. Горбунов, С.А. Лукьянов // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 8–11.
46. Любавина, Н.А. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов / Н.А. Любавина, Е.В. Макарова, Н.В. Меньков [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 52–55.
47. Мадиева, Л.С. Некоторые аспекты патогенеза бронхиальной астмы: обзор литературы [Электронный ресурс] / Л.С. Мадиева, С.Б. Мамашалиева, Р.Е. Бакирова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17513/spno.29611> (дата обращения: 08.09.2020).
48. Мазурина, С.А. Микробиота нижних отделов дыхательных путей при хронических обструктивных заболеваниях легких / С.А. Мазурина, Г.А. Данилина, М.Ю. Смирнова [и др.] // Журн. микробиол. – 2018. – № 5. – С. 53–60.
49. Макарова, Е.В. Роль индуцированных курением нарушений растворимых молекул межклеточной адгезии в формировании и развитии хронической обструктивной болезни легких / Е.В. Макарова // СТМ. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 105–112.
50. Макарова, Е.В. Растворимые формы дифференцировочных лейкоцитарных антигенов при хронической обструктивной болезни легких и их связь с нарушениями легочной вентиляции / Е.В. Макарова, С.С. Пластинина, Н.А. Любавина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 530–533.
51. Малыхин, Ф.Т. Региональные особенности изменения характера микрофлоры мокроты при хронической обструктивной болезни легких у пациентов разных возрастных групп / Ф.Т. Малыхин, В.А. Батулин, Е.В. Щетинин // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 33–40.

52. Масальский, С.С. Обзор роли периостина – нового биологического маркера при бронхиальной астме / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 5–8.
53. Масальский, С.С. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – Т. 55, № 4. – С. 37–48.
54. Масальский, С.С. Роль периостина в фенотипировании аллергической бронхиальной астмы у детей / С.С. Масальский, О.П. Уханова, А.С. Калмыкова // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 88–90.
55. Маслова, Л.В. Специфический IgE у больных респираторной аллергией / Л.В. Маслова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 3 (7). – С. 56–63.
56. Минеев, В.Н. Апелин-12 и апелин-36 в мокроте у больных бронхиальной астмой / В.Н. Минеев, А.А. Кузьмина // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 35–39.
57. Минеев, В.Н. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, В.И. Трофимов // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 4. – С. 4–10.
58. Минеев, В.Н. Роль транскрипционного фактора RAX-5 в патогенезе бронхиальной астмы / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокина, М.А. Нёма [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4–5. – С. 347–352.
59. Минеев, В.Н. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы) / В.Н. Минеев, В.И. Трофимов, О.М. Садовникова // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 27–32.
60. Миронова, Ж.А. Клинико-патофизиологические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни

- легких / Ж.А. Миронова, Е.И. Всеволодская, В.А. Белаш [и др.] // Врач. – 2017. – № 2. – С. 10–12.
61. Муравлева, Л.Е. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Клюев [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 9. – С. 12–16.
62. Мурашов, Э.Г. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе различных вариантов бронхиальной астмы / Э.Г. Мурашов, С.В. Столов, А.А. Тотолян // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 115–121.
63. Ненашева, Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 3–9.
64. Ненашева, Н.М. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как маркер контроля бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева, Д.С. Фомина, Б.Б. Буриев // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 32–36.
65. Никитина, Л.Ю. Влияние тренировочного процесса при низких температурах на показатели бронхиальной обструкции и фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе у лыжников и биатлонистов / Л.Ю. Никитина, В.Н. Котлярова // Научный медицинский вестник Югры. – 2012. – № 1–2. – С. 210–214.
66. Новиков, Д.К. Хроническая обструктивная болезнь легких: иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы / Д.К. Новиков, О.В. Ищенко // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 160–163.
67. Парахонский, А.П. Механизмы возникновения бронхиальной астмы / А.П. Парахонский // Заметки ученого. – 2018. – № 9 (34). – С. 16–24.
68. Пелевина, И.Д. Гендерные особенности курительного статуса, уровня никотиновой зависимости, респираторной симптоматики и мотивации к

- отказу от табакокурения / И.Д. Пелевина, Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 39–45.
69. Перцева, Т.А. ХОЗЛ: влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе / Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова, Е.Е. Богацкая [и др.] // Проблемы экології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3–4. – С. 49–51.
70. Перцева, Т.А. Эозинофилы крови и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХОЗЛ / Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова, Л.И. Конопкина [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 249–252.
71. Пирогов, А.Б. Комплексная характеристика эозинофильного звена воспаления у больных бронхиальной астмой при холод-индуцированном бронхоспазме / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 8–15.
72. Позднякова, О.Ю. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция / О.Ю. Позднякова, В.А. Батурин, А.П. Байда // Врач. – 2011. – № 13. – С. 55–57.
73. Попова, Л.Д. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей и чувствительность к химиопрепаратам микробиоты при хронической обструктивной болезни легких у пациентов пульмонологического отделения ГУЗОО «ОКБ» / Л.Д. Попова, Е.А. Сартова, М.Г. Чеснокова // Омский научный вестник. – 2009. – № 1 (84). – С. 61–63.
74. Потапова, Н.Л. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 11. – С. 27–31.
75. Провоторов, В.М. Роль оксидативного стресса в патогенезе бронхиальной астмы / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова, А.В. Чернов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 43–49.

- 76.Прозорова, Г.Г. Клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой как прогностический критерий эффективности лечения заболевания / Г.Г. Прозорова, В.Т. Бурлачук, Л.В. Трибунцева [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 52–57.
- 77.Пронина, Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) / Е.Ю. Пронина // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 18–23.
- 78.Пузырева, Л.В. Влияние *Streptococcus viridans* на развитие ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л.В. Пузырева, А.В. Мордык, И.Я. Извекова [и др.] // Journal of Siberian medical sciences. – 2019. – № 3. – С. 4–14.
- 79.Рузанов, Д.Ю. Этиологическая верификация инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких с использованием молекулярно-генетических методов / Д.Ю. Рузанов, Е.В. Воропаев, В.А. Воробей [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 2 (60). – С. 94–102.
- 80.Сабурова, А.М. Особенности свободнорадикального окисления и метаболической активности эндотелия сосудов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких / А.М. Сабурова, Х.Р. Насырджонова, Х.Ё. Шарипова [и др.] // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 38–42.
- 81.Свистушкин, В.М. Периостин – новый биологический маркер эозинофильного воспаления у больных полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой / В.М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 232–239.
- 82.Свитич, О.А. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / О.А. Свитич, Л.С. Намазова-Баранова, Б.Г. Брагвадзе [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 194–196.

- 83.Сергеева, Г.Р. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, О.В. Коровина [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 16. – С. 46–49.
- 84.Синопальников, А.И. Патология мелких дыхательных путей и бронхиальная астма: от нюансов патогенеза к оптимизации фармакотерапии / А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, № 5. – С. 17–24.
- 85.Соболевская, Я.В. Эпидемиологические и патогенетические аспекты сочетанной аллергической патологии / Я.В. Соболевская, Е.Г. Асирян // Охрана материнства и детства. – 2018. – № 2 (32). – С. 32–37.
- 86.Соботюк, Н.В. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей / Н.В. Соботюк, В.П. Гапоненко, С.В. Бочанцев [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 452–456.
- 87.Сугайло, И.Ю. Современные представления о роли каналов с транзитным рецепторным потенциалом в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) / И.Ю. Сугайло, Д.Е. Наумов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 74. – С. 119–130.
- 88.Супрун, Е.Н. Некоторые аспекты патогенетического взаимодействия внутриклеточных пневмотропных инфекций и бронхиальной астмы / Е.Н. Супрун, В.К. Козлов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 2 (37). – С. 34–36.
- 89.Сыров, В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе / В.В. Сыров // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2016. – № 3 (46). – С. 20–33.
- 90.Титова, О.Н. Молекулярные основы эндотелиального-лейкоцитарного взаимодействия при хронической обструктивной болезни легких / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.А. Суркова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 36–40.

91. Трофименко, И.Н. Бронхиальная гиперреактивность и хроническая обструктивная болезнь легких / И.Н. Трофименко // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 9–15.
92. Трофименко, И.Н. Факторы риска бронхиальной гиперреактивности при хронической обструктивной болезни легких / И.Н. Трофименко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 121, № 6. – С. 85–88.
93. Трофимов, В.И. Современные аспекты патогенеза и лечения бронхиальной астмы / В.И. Трофимов // Терапия. – 2019. – № 6 (32). – С. 163–165.
94. Трофимов, В.И. Бронхиальная астма у женщин в разные возрастные периоды / В.И. Трофимов, А.В. Баркова // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 3–6.
95. Трушина, Е.Ю. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме [Электронный ресурс] / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Н.И. Баранова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799> (дата обращения: 08.09.2020).
96. Урясьев, О.М. Роль полиморфизма синтаз оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхиальной астмы и гипертонической болезни / О.М. Урясьев, А.В. Шаханов // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 2. – С. 226–232.
97. Ушаков, В.Ф. Критерии диагностики, патогенез холодовой бронхиальной астмы на Севере / В.Ф. Ушаков, К.Д. Абдурасулов, И.Л. Петрова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 1 (85). – С. 25–29.
98. Ушакова, Д.В. Эпидемиология бронхиальной астмы / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов // Терапия. – 2018. – № 2 (20). – С. 90–95.
99. Федосеев, Г.Б. К вопросу о роли бактерий у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и ACOS / Г.Б.

- Федосеев, В.И. Трофимов, В.И. Голубева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 65–78.
100. Федосеев, Г.Б. Функциональное состояние нейтрофилов у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и внебольничной пневмонией / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, К.В. Негруца [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 43–58.
101. Федосеев, Г.Б. К вопросу о роли цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы и возможностях антицитокиновой терапии / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, К.В. Негруца [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 6. – С. 23–36.
102. Федосеев, Г.Б. Что такое Overlap синдром (ACOS), диагностика и лечение / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, К.В. Негруца [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 17–28.
103. Федосеев, Г.Б. ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, К.В. Негруца [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 519–529.
104. Федосеев, Г.Б. Инфекционная и неинфекционная сенсibilизация больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, В.Г. Тимчик [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 39–53.
105. Федосеев, Г.Б. Оксид азота в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от особенностей течения заболевания / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, В.Г. Тимчик [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 12–18.
106. Федосеев, Г.Б. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клиничко-патогенетические варианты / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов,

- Л.О. Шайлиева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 50–57.
107. Федотов, В.Д. Особенности микробиоценоза мокроты у пациентов с хронической профессиональной легочной патологией в зависимости от сопутствующих заболеваний / В.Д. Федотов, Н.В. Мокеева, И.А. Макаров [и др.] // ЗНиСО. – 2016. – № 3 (276). – С. 17–19.
108. Хабриев, Р.У. Эпидемиологическое бремя хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в РФ / Р.У. Хабриев, Е.Е. Аринина, М.А. Рашид // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2015. – № 4. – С. 19–31.
109. Хаитов, М.Р. Роль интерлейкина 33 в патогенезе бронхиальной астмы. Новые экспериментальные данные / М.Р. Хаитов, А.Р. Гайсина, И.П. Шиловский [и др.] // Биохимия. – 2018. – Т. 83, № 1. – С. 19–33.
110. Царев, С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние / С.В. Царев // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 12. – С. 800–803.
111. Цветкова, О.А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: место молекулярно-генетического метода идентификации возбудителей / О.А. Цветкова, К.Ю. Колосова // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 770–774.
112. Цыганко, Д.В. Исследование микробиологических особенностей инфекций нижних дыхательных путей в стационаре / Д.В. Цыганко, Н.Г. Бердникова // Национальная ассоциация ученых. – 2015. – № VI (11). – С. 36–39.
113. Чаусова, С.В. Роль оксида азота в патогенезе непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с астматической триадой / С.В. Чаусова, К.Г. Гуревич, С.В. Калиш [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 2. – С. 53–60.
114. Черногорюк, Г.Э. Госпитальный рецидив обострения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с неинфекционным типом

- обострения: роль нозокомиальной инфекции [Электронный ресурс] / Г.Э. Черногорюк, О.А. Денисова, Л.В. Гудкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10368> (дата обращения: 24.10.2020).
115. Черняк, А.В. Бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, у спортсменов / А.В. Черняк, М.В. Черняк // Практическая пульмонология. – 2018. – № 2. – С. 8–14.
116. Чичкова, Н.В. Ацетилсалициловая кислота и патология дыхательных путей / Н.В. Чичкова, В.П. Фисенко // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 274–279.
117. Чубарова, С.В. Клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота и особенности клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / С.В. Чубарова, Е.А. Собко, И.В. Демко [и др.] // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 3 (I). – С. 4–8.
118. Шамсутдинова, Н.Г. Механизмы системных проявлений хронической обструктивной болезни легких / Н.Г. Шамсутдинова, Г.И. Нуруллина, Н.А. Большаков [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 7-2. – С. 102–108.
119. Шахова, Н.В. Периостин — биомаркер бронхиальной астмы / Н.В. Шахова // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 339–345.
120. Шуганов, А.Е. Роль курения в патогенезе бронхиального и системного воспаления на начальном этапе ХОБЛ / А.Е. Шуганов, Н.А. Распопина, Ж.М. Салмаси [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 2 (34). – С. 139–144.
121. Abedini, A. Serum procalcitonin level as a predictor of bacterial infection in patients with COPD exacerbation / A. Abedini, A. Kiani, H. Emami [et al.] // Tanaffos. – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. 112–117.

122. Abramson, M.J. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach / M.J. Abramson, J.L. Perret, S.C. Dharmage [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 945–962.
123. Abumossalam, A.M. Key notes around fraction of exhaled nitric oxide marker in pneumonia / A.M. Abumossalam, H.A. El-Halaby // *Egypt J. Chest Dis. Tuberc.* – 2020. – Vol. 69, № 1. – P. 127–134.
124. Bagdonas, E. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD / E. Bagdonas, J. Raudoniute, I. Bruzauskaite [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 995–1013.
125. Balbi, C. An exosomal-carried short periostin isoform induces cardiomyocyte proliferation / C. Balbi, G. Milano, T.E. Fertig [et al.] // *Theranostics.* – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 5634–5649.
126. Barnes, P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 16–27.
127. Barrera, C. Microbial exposure to dairy farmers' dwellings and COPD occurrence / C. Barrera, S. Rocchi, B. Degano [et al.] // *Int. J. Environ. Health Res.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 387–399.
128. Bazan-Socha, S. Prothrombotic state in asthma is related to increased levels of inflammatory cytokines, IL-6 and TNF α , in peripheral blood / S. Bazan-Socha, L. Mastalerz, A. Cybulska [et al.] // *Inflammation.* – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 1225–1235.
129. Becker, K.L. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors / K.L. Becker, E.S. Nylén, J.C. White [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 4. – P. 1512–1525.
130. Borish, L. The immunology of asthma: asthma phenotypes and their implications for personalized treatment / L. Borish // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 117, № 2. – P. 108–114.

131. Borsi, H. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease / H. Borsi, E.P. Nia, M.D. Mal-Amir [et al.] // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 738–740.
132. Buhl, R. Prospective, single-arm, longitudinal study of biomarkers in real-world patients with severe asthma / R. Buhl, S. Korn, A. Menzies-Gow [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 2630–2639.
133. Cai, L. Distinct expression pattern of periostin splice variants in chondrocytes and ligament progenitor cells / L. Cai, R.H. Brophy, E.D. Tycksen [et al.] // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33, № 7. – P. 8386–8405.
134. Carnino, L. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia / L. Carnino, S. Betteto, M. Loiacono [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 136, № 4. – P. 611–615.
135. Carpaij, O.A. Serum periostin does not reflect type 2-driven inflammation in COPD [Электронный ресурс] / O.A. Carpaij, F.O.W. Muntinghe, M.B. Wagenaar [et al.] // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – 112. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0818-8> (дата обращения: 16.08.2021).
136. Chang, C.H. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits / C.H. Chang, K.C. Tsao, H.C. Hu [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – 767–774.
137. Chen, F.J. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma–COPD overlap syndrome, asthma, and COPD / F.J. Chen, X.Y. Huang, Y.L. Liu [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 2385–2390.
138. Cianchetti, S. Distinct profile of inflammatory and remodelling biomarkers in sputum of severe asthmatic patients with or without persistent airway obstruction [Электронный ресурс] / S. Cianchetti, C. Cardini, I. Puxeddu [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2019. – Vol. 12, № 11. – 100078. – Режим

- доступа: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100078> (дата обращения: 16.08.2021).
139. Corren, J. Lebrikizumab treatment in adults with asthma / J. Corren, R.F. Lemanske, N.A. Hanania [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 12. – P. 1088–1098.
140. Cortegiani, A. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review [Электронный ресурс] / A. Cortegiani, G. Misseri, M. Ippolito [et al.] // *Crit. Care (London)*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 190. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2481-y> (дата обращения: 11.09.2021).
141. Creamer, A.W. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy / A.W. Creamer, A.E. Kent, M. Albur // *Breathe (Sheff.)*. – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 296–304.
142. D’Anna, S.E. Bacterial–viral load and the immune response in stable and exacerbated COPD: significance and therapeutic prospects / S.E. D’Anna, B. Balbi, F. Cappello [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 445–453.
143. D’silva, L. Serum procalcitonin and infective exacerbations of asthma / L. D’silva, N. Hassan, P. Nair // *Chest*. – 2011. – Vol. 140, № 5. – P. 1389–1390.
144. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and asthma-COPD overlap [Электронный ресурс] : A joint project of GINA and GOLD. – 2017. – Режим доступа: <https://ginasthma.org/archived-reports/gina-gold-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-aco/> (дата обращения: 20.12.2020).
145. Donohue, J.F. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study / J.F. Donohue, N. Herje, G. Crater [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 745–751.
146. Duong-Quy, S. Clinical utility of the exhaled nitric oxide (NO) measurement with portable devices in the management of allergic airway

- inflammation and asthma / S. Duong-Quy // *J. Asthma Allergy*. – 2019. – Vol. 12. – P. 331–341.
147. Durack, J. Bacterial biogeography of adult airways in atopic asthma [Электронный ресурс] / J. Durack, Y.J. Huang, S. Nariya [et al.] // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – 104. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0487-3> (дата обращения: 08.09.2020).
148. Durack, J. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment / J. Durack, S.V. Lynch, S. Nariya [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, № 1. – P. 63–75.
149. Enilari, O. The global impact of asthma in adult populations [Электронный ресурс] / O. Enilari, S. Sinha // *Ann. Glob. Health*. – 2019. – Vol. 85, № 1. – 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.5334/aogh.2412> (дата обращения: 20.01.2021).
150. Feng, J.X. Relationship between fractional exhaled nitric oxide level and efficacy of inhaled corticosteroid in asthma-COPD overlap syndrome patients with different disease severity / J.X. Feng, Y. Lin, J. Lin [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 439–447.
151. Fischer, B.M. COPD: balancing oxidants and antioxidants / B.M. Fischer, J.A. Voynow, A.J. Ghio // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 261–276.
152. Gadermaier, E. Characterization of a sandwich ELISA for the quantification of all human periostin isoforms [Электронный ресурс] / E. Gadermaier, M. Tesarz, A.A. Suciú [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – e22252. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/jcla.22252> (дата обращения: 16.08.2021).
153. Ghebre, M.A. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / M.A. Ghebre, M. Bafadhel, D. Desai [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 63–72.

154. Gineyts, E. The C-terminal intact forms of periostin (iPTN) are surrogate markers for osteolytic lesions in experimental breast cancer bone metastasis / E. Gineyts, N. Bonnet, C. Bertholon [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2018. – Vol. 103, № 5. – P. 567–580.
155. Global strategy for asthma management and prevention [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://ginasthma.org/reports/> (дата обращения: 20.12.2020).
156. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://goldcopd.org> (дата обращения: 20.12.2020).
157. Godinho Netto, A.C. Fraction of exhaled nitric oxide measurements in the diagnoses of asthma in elderly patients / A.C. Godinho Netto, T.G. dos Reis, C.F. Matheus [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2016. – Vol. 11. – P. 623–629.
158. Golpe, R. Differences in systemic inflammation between cigarette and biomass smoke-induced COPD / R. Golpe, I. Martín-Robles, P. Sanjuán-López [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 2639–2646.
159. Gong, C. Effect of procalcitonin on the prognosis of patients with COPD / C. Gong, Y. Yang, M. Chen [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 313–318.
160. Guo, Y. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [Электронный ресурс] / Y. Guo, C. Hong, Y. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 23. – e10857. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000010857> (дата обращения: 10.10.2021).
161. Hansel, N.N. The effects of air pollution and temperature on COPD / N.N. Hansel, M.C. McCormack, V. Kim // *COPD*. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 372–379.

162. Hersh, C.P. Immunoglobulin E as a biomarker for the overlap of atopic asthma and chronic obstructive pulmonary disease / C.P. Hersh, S. Zacharia, R. Prakash [et al.] // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 1–12.
163. Hikichi, M. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO / M. Hikichi, S. Hashimoto, Y. Gon // *Allergol. Int.* – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 179–186.
164. Hosseini, M. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / M. Hosseini, A. Almasi-Hashiani, M. Sepidarkish [et al.] // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 229. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4> (дата обращения: 20.01.2021).
165. Hua, L. Объединение информации о белок-белковых взаимодействиях с методом опорных векторов для идентификации генов, связанных с хронической обструктивной болезнью легких / L. Hua, P. Zhou // *Молекулярная биология.* – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 333–343.
166. Ibrahim, W.H. Effects of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and need for mechanical ventilation in patients with acute asthma exacerbation: meta-analysis of randomized controlled trials / W.H. Ibrahim, K. Mushtaq, T. Raza [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65. – P. 75–80.
167. Izuhara, K. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases / K. Izuhara, S. Nunomura, Y. Nanri [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74, № 11. – P. 2116–2128.
168. Jeanblanc, N.M. Development of a new ARCHITECT automated periostin immunoassay / N.M. Jeanblanc, P.M. Hemken, M.J. Datwyler [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2017. – Vol. 464. – P. 228–235.
169. Jin, J.M. Allergy and chronic obstructive pulmonary disease / J.M. Jin, Y.C. Sun // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2017. – Vol. 130, № 17. – P. 2017–2020.
170. Kanazawa, H. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease / H.

- Kanazawa, S. Shoji, T. Yoshikawa [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 1998. – Vol. 28, № 10. – P. 1244–1250.
171. Kaneko, Y. The search for common pathways underlying asthma and COPD / Y. Kaneko, Y. Yatagai, H. Yamada [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 65–78.
172. Karrasch, S. Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample / S. Karrasch, K. Ernst, J. Behr [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105, № 5. – P. 713–718.
173. Kerschhan-Schindl, K. Rheumatoid arthritis in remission: decreased myostatin and increased serum levels of periostin / K. Kerschhan-Schindl, G. Ebenbichler, U. Föeger-Samwald [et al.] // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2019. – Vol. 131, № 1–2. – P. 1–7.
174. Knudsen, J.B. Procalcitonin in 759 patients clinically suspected of infective endocarditis / J.B. Knudsen, K. Fuursted, E. Petersen [et al.] // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, № 12. – P. 1121–1127.
175. Konstantelou, E. Serum periostin in patients hospitalized for COPD exacerbations / E. Konstantelou, A.I. Papaioannou, S. Loukides [et al.] // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 93. – P. 51–56.
176. Korhonen, V. Features of asthma among subjects with chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс] / V. Korhonen, S. Saarelainen, E. Moilanen [et al.]. – [S. l. : s. n.], 2018. – Режим доступа: <https://trepo.tuni.fi/handle/10024/104682> (дата обращения: 15.11.2021).
177. Kostikas, K. The asthma–COPD overlap syndrome: do we really need another syndrome in the already complex matrix of airway disease? / K. Kostikas, A. Clemens, F. Patalano // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1297–1306.
178. Kume, H. Eosinophil inflammation and hyperresponsiveness in the airways as phenotypes of COPD, and usefulness of inhaled glucocorticosteroids [Электронный ресурс] / H. Kume, M. Hojo, N. Hashimoto // *Front.*

- Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – 765. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00765> (дата обращения: 12.12.2020).
179. Leung, J.M. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD / J.M. Leung, P.Y. Tiew, M. Mac Aogáin [et al.] // *Respirology (Carlton, Vic.)*. – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 634–650.
180. Linden, D. Respiratory viral infection: a potential “missing link” in the pathogenesis of COPD [Электронный ресурс] / D. Linden, H. Guo-Parke, P.V. Coyle [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2019. – Vol. 28, № 151. – 180063. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2018> (дата обращения: 24.10.2020).
181. Long, W. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up [Электронный ресурс] / W. Long, L.J. Li, G.Z. Huang [et al.] // *Crit. Care (London)*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – 471. – Режим доступа: <http://ccforum.com/content/18/4/471> (дата обращения: 11.09.2021).
182. Lu, J. The role of lower airway dysbiosis in asthma: dysbiosis and asthma [Электронный ресурс] / J. Lu, L. Xiong, X. Zhang [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – 3890601. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2017/3890601> (дата обращения: 08.09.2020).
183. Lu, Z. Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / Z. Lu, W. Huang, L. Wang [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 2695–2705.
184. Lydon, E.C. A host gene expression approach for identifying triggers of asthma exacerbations [Электронный ресурс] / E.C. Lydon, C. Bullard, M. Aydin [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – e0214871. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214871> (дата обращения: 11.09.2021).

185. Malinovschi, A. Both allergic and nonallergic asthma are associated with increased FENO levels, but only in never-smokers / A. Malinovschi, C. Janson, M. Högman [et al.] // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 55–61.
186. Mammen, M.J. COPD and the microbiome / M.J. Mammen, S. Sethi // *Respirology (Carlton, Vic.)*. – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 590–599.
187. Mansur, A.H. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function / A.H. Mansur, S. Srivastava, A. Sahal // *Respir. Med.* – 2018. – Vol. 143. – P. 31–38.
188. Mathioudakis, A.G. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis [Электронный ресурс] / A.G. Mathioudakis, V. Chatzimavridou-Grigoriadou, A. Corlateanu [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2017. – Vol. 26, № 143. – 160073. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2016> (дата обращения: 11.09.2021).
189. Matkovic, Z. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? / Z. Matkovic, M. Miravittles // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, № 1. – P. 10–22.
190. Matucci, A. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? [Электронный ресурс] / A. Matucci, A. Vultaggio, E. Maggi [et al.] // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – 113. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0813-0> (дата обращения: 08.09.2020).
191. Mena, H.A. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study) / H.A. Mena, D.P.V. Abejón, R.F.F. Vidigal [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 291–298.
192. Mendy, A. Prevalence and features of asthma-COPD overlap in the U.S. 2007-2012 / A. Mendy, E. Forno, T. Niyonsenga [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 2369–2377.
193. Menzel, A. Common and novel markers for measuring inflammation and oxidative stress ex vivo in research and clinical practice — which to use

- regarding disease outcomes? [Электронный ресурс] / A. Menzel, H. Samouda, F. Dohet [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – 414. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/antiox10030414> (дата обращения: 11.09.2021).
194. Millares, L. The respiratory microbiome in bronchial mucosa and secretions from severe IgE-mediated asthma patients [Электронный ресурс] / L. Millares, G. Bermudo, V. Pérez-Brocal [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – 20. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12866-017-0933-6> (дата обращения: 08.09.2020).
195. Mirsadraee, M. Cromolyn, a new hope for limited treatment of neutrophilic asthma: a phase II randomized clinical trial / M. Mirsadraee, Z. Sabbagh Sajadieh, S. Ghafari [et al.] // *Tanaffos*. – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 208–214.
196. Morgan, B.W. Epidemiology and risk factors of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in low- and middle-income countries / B.W. Morgan, M.R. Grigsby, T. Siddharthan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, № 4. – P. 1598–1606.
197. Murrison, L.B. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development / L.B. Murrison, E.B. Brandt, J.B. Myers [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129, № 4. – P. 1504–1515.
198. Nejman-Gryz, P. Periostin and thymic stromal lymphopoietin — potential crosstalk in obstructive airway diseases [Электронный ресурс] / P. Nejman-Gryz, K. Górka, M. Paplińska-Goryca [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 11. – 3667. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/jcm9113667> (дата обращения: 16.08.2021).
199. Noguchi, T. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils / T. Noguchi, K. Nakagome, T. Kobayashi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 5. – P. 1449–1452.
200. Ntritsos, G. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis / G. Ntritsos, J. Franek, L. Belbasis [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1507–1514.

201. Ohta, S. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis [Электронный ресурс] / S. Ohta, M. Okamoto, K. Fujimoto [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 3. – e0174547. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174547> (дата обращения: 16.08.2021).
202. Oishi, K. Role of type2 inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс] / K. Oishi, K. Matsunaga, T. Shirai [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 8. – 2670. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/jcm9082670> (дата обращения: 16.08.2021).
203. Ono, J. Periostin forms a functional complex with IgA in human serum / J. Ono, M. Takai, A. Kamei [et al.] // Allergol. Int. – 2020. – Vol. 69, № 1. – P. 111–120.
204. Papaiwannou, A. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review / A. Papaiwannou, P. Zarogoulidis, K. Porpodis [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2014. – Vol. 6, № S1. – P. S146–S151.
205. Park, H.Y. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV₁ response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta₂-agonist treatment in stable COPD patients / H.Y. Park, H. Lee, W.J. Koh [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 11. – P. 23–30.
206. Pavlidis, S. “T2-high” in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin [Электронный ресурс] / S. Pavlidis, K. Takahashi, F. Ng Kee Kwong [et al.] // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 53, № 1. – 1800938. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/13993003.00938-2018> (дата обращения: 16.08.2021).
207. Peebles Jr, R.S. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma / R.S. Peebles Jr, M.A. Aronica // Clin. Chest Med. – 2019. – Vol. 40, № 1. – P. 29–50.
208. Posthumus, J. Rhinovirus infections and biomarkers of airway inflammation evaluated in children treated for wheezing exacerbations in

- Costa Rica / J. Posthumus, M. Soto-Quiros, L. Avila [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. AB54.
209. Putcha, N. Asthma COPD overlap syndrome: nothing new under the sun / N. Putcha, R.A. Wise // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 515–528.
210. Radermecker, C. Role of neutrophils in allergic asthma / C. Radermecker, R. Louis, F. Bureau [et al.] // *Curr. Opin. Immunol.* – 2018. – Vol. 54. – P. 28–34.
211. Ramesh, G. Increased nitric oxide production by neutrophils in bronchial asthma / G. Ramesh, S.K. Jindal, N.K. Ganguly [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17, № 5. – P. 868–871.
212. Rangelov, K. Role of infections / K. Rangelov, S. Sethi // *Clin. Chest Med.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 87–100.
213. Rath, M. Immunoglobulin E as a biomarker in asthma / M. Rath, N. Raje, L. Rosenwasser // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 587–597.
214. Rehman, A. Prevalence of asthma and its management: a review / A. Rehman, F. Amin, S. Sadeeqa // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 68, № 12. – P. 1823–1827.
215. Reindel, R. Periostin is upregulated in coronary arteriopathy in Kawasaki disease and is a potential diagnostic biomarker / R. Reindel, K.Y. Kim, S.C. Baker [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 659–661.
216. Rhee, C.K. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome / C.K. Rhee // *Korean J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 443–449.
217. Roos, A.B. Elevated exhaled nitric oxide in allergen-provoked asthma is associated with airway epithelial iNOS [Электронный ресурс] / A.B. Roos, M. Mori, R. Grönneberg [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – e90018. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090018> (дата обращения: 10.10.21).

218. Saeki, M. Potential mechanisms of T cell-mediated and eosinophil-independent bronchial hyperresponsiveness [Электронный ресурс] / M. Saeki, T. Nishimura, N. Kitamura [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 12. – 2980. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ijms20122980> (дата обращения: 08.09.2020).
219. Santos, S. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation / S. Santos, A. Marin, J. Serra-Batlles [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 515–525.
220. Scichilone, S. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics [Электронный ресурс] / S. Scichilone, C. Crimi, A. Benfante [et al.] // *Asthma Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2, № 1. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0019-x> (дата обращения: 16.08.21).
221. Shankar, E.M. Common protozoans as an uncommon cause of respiratory ailments in HIV-associated immunodeficiency / E.M. Shankar, R. Vignesh, K.G. Murugavel [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 57, № 2. – P. 93–103.
222. Shrestha, S.K. Relationship between total serum immunoglobulin E levels, fractional exhaled breath nitric oxide levels and absolute blood eosinophil counts in atopic and non-atopic asthma: a controlled comparative study [Электронный ресурс] / S.K. Shrestha, A. Drews, L. Sharma [et al.] // *J. Breath Res.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – 026009. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa95da> (дата обращения: 15.11.21).
223. Silkoff, P.E. Exhaled nitric oxide correlated with induced sputum findings in COPD / P.E. Silkoff, D. Martin, J. Pak [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 119, № 4. – P. 1049–1055.
224. Sivapalan, P. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: emerging roles of eosinophils and procalcitonin [Электронный ресурс] / P.

- Sivapalan, J.U. Jensen // *J. Innate Immun.* – 2021. – P. 1–9. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1159/000517161> (дата обращения: 11.09.21).
225. Slats, A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: asthmatic chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive asthma? / A. Slats, C. Taube // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 57–71.
226. Song, J.H. Differences in prevalence of asthma–COPD overlap according to different criteria [Электронный ресурс] / J.H. Song, C.H. Lee, D.K. Kim [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 36. – e12049. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012049> (дата обращения: 20.01.21).
227. Sullivan, A. ‘The microbiome and the pathophysiology of asthma’ [Электронный ресурс] / A. Sullivan, E. Hunt, J. MacSharry [et al.] // *Respir. Res.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – 163. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0479-4> (дата обращения: 08.09.2020).
228. Sunadome, H. Assessment of serum periostin level as a predictor of requirement for intensive treatment for type-2 inflammation in asthmatics in future: a follow-up study of the KiHAC cohort / H. Sunadome, H. Matsumoto, Y. Tohda [et al.] // *Allergol. Int.* – 2021. – Vol. 70, № 2. – P. 252–254.
229. Tai, A. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease / A. Tai, H. Tran, M. Roberts [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 9. – P. 805–810.
230. Tang, J. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial [Электронный ресурс] / J. Tang, W. Long, L. Yan [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – 596. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/596> (дата обращения: 11.09.21).
231. Terpos, E. High levels of periostin correlate with increased fracture rate, diffuse MRI pattern, abnormal bone remodeling and advanced disease stage in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma [Электронный

- песуц] / E. Terpos, D. Christoulas, E. Kastritis [et al.] // *Blood Cancer J.* – 2016. – Vol. 6, № 10. – e482. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.90> (дата обращения: 16.08.21).
232. Thomson, N.C. Serum periostin in smokers and never smokers with asthma / N.C. Thomson, R. Chaudhuri, M. Spears [et al.] // *Respir. Med.* – 2015. – Vol. 109, № 6. – P. 708–715.
233. Uchida, A. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) / A. Uchida, K. Sakaue, H. Inoue // *Allergol. Int.* – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 165–171.
234. Varmaghani, M. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis / M. Varmaghani, M. Dehghani, E. Heidari [et al.] // *East Mediterr. Health J.* – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 47–57.
235. Vij, N. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis / N. Vij, P. Chandramani-Shivalingappa, C. Van Westphal [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. C73–C87.
236. Wang, J.X. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial / J.X. Wang, S.M. Zhang, X.H. Li [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 48. – P. 40–45.
237. Wang, J. Quantitative computed tomography measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessels in asthmatic patients / J. Wang, M.J. Li, C. Chang // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2019. – Vol. 132, № 16. – P. 1903–1908.
238. Yormaz, B. Differences of viral panel positive versus negative by real-time PCR in COPD exacerbated patients / B. Yormaz, M. Süerdem, D. Fındık // *Tuberk. Toraks.* – 2019. – Vol. 67, № 2. – P. 124–130.
239. Zietkowski, Z. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients / Z. Zietkowski, A.

Bodzenta-Lukaszyk, M.M. Tomasiak [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 239–246.