

Пензенский институт усовершенствования врачей –
филиал федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
Кафедра аллергологии и иммунологии

ТЕМА:

«Клинико-иммунологическая диагностика типов воспаления
дыхательных путей в оптимизации терапии у больных бронхиальной
астмой и хронической обструктивной болезнью легких»

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПОДГОТОВЛЕННОЙ НАУЧНО-
КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ (ДИССЕРТАЦИИ)

14.03.09. – Клиническая иммунология, аллергология

Исполнитель:

Трушина Е.Ю.

аспирант заочной формы обучения

(подпись)

Научный руководитель:

Костина Е.М.

д.м.н., доцент, профессор

кафедры аллергологии и иммунологии

(подпись)

Заведующий кафедрой:

Молотилев Б.А.

д.м.н., профессор заведующий

кафедрой аллергологии и иммунологии

(подпись)

Дата допуска к представлению «18» 11 2019 г.

Оценка отлично

Протокол № 2 от «18» 11 2019 г.

Председатель ГЭК

Фамилия, инициалы Моисеева И. А.

ученая степень, звание д. м. н., профессор

(подпись)

Пенза, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. Обзор литературы	7
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	24
2.1. Клиническая характеристика больных.....	24
2.2. Методы исследования.....	25
ГЛАВА 3. Результаты клинических исследований	27
ВЫВОДЫ.....	33
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	37
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	38

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования:

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются гетерогенными заболеваниями с развитием различных вариантов и форм патологии, в основе которых лежат патогенетические механизмы, обусловленные разными типами воспаления дыхательных путей и, следовательно, разным ответом на проводимую терапию (Wenzel S.E., 2012; Agusti A. et al., 2013; Miravittles M., et al., 2013; Soler-Cataluna J.J. et al., 2014, Сидоренко Е.В. и соавт., 2018; Ненашева Н.М., 2019; GINA, 2019; GOLD, 2019). Фенотипирование заболеваний полностью основывается на выявлении доминирующего подтипа воспаления дыхательных путей и биологических маркерах.

Аллергическая БА является представителем эозинофильного воспаления дыхательных путей. Остается дискуссионным вопросом, какое воспаление преобладает при неаллергической БА. Отличительной особенностью неаллергической БА является персистенция воспаления дыхательных путей преимущественно неаллергического генеза и толерантность к лечению глюкокортикостероидами (Haldar P., et al., 2008; Wenzel S., 2012, Мачарадзе Д.Ш. и соавт., 2019). Авторы связывают такое течение с преобладанием нейтрофильного воспаления в респираторном тракте (Green R. H. et al., 2002; Ray A. et al., 2017).

Для больных ХОБЛ характерно нейтрофильное воспаление респираторного тракта, однако в литературе описывается, что 34 % больных с ХОБЛ могут иметь эозинофильный тип воспаления дыхательных путей (McDonald V.M. et al., 2013). Авторы указывают на тот факт, что больные с эозинофильным фенотипом ХОБЛ хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) (Leigh R. et al., 2006; Siddiqui S.H. et al., 2015; Barnes N.C. et al., 2016; Cheng S.L. et al., 2016; Hinds

D.R. et al., 2016; Pavord I.D. et al., 2016) и это приводит к снижению уровня эозинофилов в мокроте и улучшению клинико-функциональных показателей (Calverley P.M. et al., 2003; Szafranski W. et al., 2003; O'Donnell D.E. et al., 2006; Boorsma M. et al., 2008; Pascoe S. et al., 2015). Однако существует риск развития нежелательных явлений при лечении ИГКС, в первую очередь пневмонии и других осложнений (Price D. et al., 2013; Crim C. et al., 2015). Поэтому назначение ИГКС при ХОБЛ должно быть обосновано (Miravittles M. et al., 2017).

Дискутируется вопрос о выделении критериев и маркеров для определения типов воспаления дыхательных путей. По данным литературы повышенное количество эозинофилов в крови и мокроте является признаком эозинофильного типа воспаления дыхательных путей (Ненашева Н.М., 2014; Miravittles M. et al., 2017). Однако в реальной клинической практике наблюдаются колебания уровня эозинофилов у одного и того же пациента в различные периоды времени, часто отмечается несовпадение количества эозинофилов в крови и мокроте, поэтому предлагаем изучить и включить дополнительные маркеры в оценку типа воспаления.

Таким образом, изучение типов воспаления дыхательных путей, их маркеров, сопоставление критериев эозинофильного и нейтрофильного воспаления является актуальной задачей современной респираторной медицины. Более четкий диагноз типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической БА и ХОБЛ позволит дифференцированно подойти к диагностике и терапии данной патологии.

Цель исследования

Усовершенствование диагностики типов воспаления дыхательных путей на основании комплексной оценки иммунологических маркеров для оптимизации базисной терапии у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Задачи исследования:

1. Оценить значимость спонтанной и индуцированной продукции цитокинов IL-4, IL-10, IL-6, IL-8 в патогенезе различных форм бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

2. Определить диагностическое значение эозинофильного катионного протеина и нейтрофильной эластазы в качестве маркеров различных типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

3. Разработать модель диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

4. Дать характеристику эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления респираторного тракта с учетом изученных маркеров.

5. Определить эндотипы неаллергической формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

6. Разработать алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей и оптимизировать базисную терапию у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Научная новизна

Изучена роль и проведен сравнительный анализ спонтанной и индуцированной продукции цитокинов (IL-4, IL-10, IL-6, IL-8) при неаллергической форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Доказано, что эозинофильный катионный протеин и нейтрофильная эластаза играют значимую роль в формировании типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Определены основные дифференциально-диагностические критерии типов воспаления дыхательных путей. Критериями эозинофильного

воспаления дыхательных путей являются количество эозинофилов в индуцированной мокроте и эозинофильный катионный протеин в крови, критериями нейтрофильного воспаления дыхательных путей - абсолютное значение нейтрофилов и нейтрофильной эластазы в крови.

Впервые разработана модель диагностики типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких на основе многофакторного анализа наиболее значимых маркеров (Патент на изобретение № 2678577 от 30.01.2019).

Выделены два эндотипа неаллергической формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

На основании разработанной математической модели и выделенных значимых параметров, предложен алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, позволяющей оптимизировать терапию при данной патологии.

Обоснована и доказана базисная терапия больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

Практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в улучшение диагностики типов воспаления респираторного тракта. Научно обосновано и подтверждено два возможных типа воспаления - эозинофильный и нейтрофильный у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

В результате проведенной работы предложены маркеры диагностических критериев изученных типов воспаления дыхательных путей для совершенствования диагностики и повышения эффективности терапии у

больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких.

Предложен алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких, который позволяет улучшить и повысить эффективность современной противовоспалительной и бронхолитической терапии у пациентов с данной патологией.

Впервые разработана программа для определения типа воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018612296 от 14.02.2018).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких

Хронические обструктивные заболевания легких, такие как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются ведущими заболеваниями респираторной медицины. Количество больных, страдающих БА, оценивается, как 300 миллионов человек, а ее распространенность среди взрослого населения составляет от 1 до 18 % в различных регионах. К 2025 году прогнозируют развитие БА дополнительно у 100-150 миллионов человек [142]. Распространенность заболевания и ущерб от ХОБЛ увеличивается, что может быть объяснено неблагоприятной экологической ситуацией, продолжающимся действием факторов риска. ХОБЛ, как причина смертности занимает 4-е место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [120]. Эксперты прогнозируют, что ХОБЛ войдет в число лидирующих причин смертельных исходов [120, 121].

В последние годы БА и ХОБЛ рассматриваются, как гетерогенные заболевания. Гетерогенность данных заболеваний проявляется в неоднородности клинических симптомов и разным ответом на базисную терапию. В основе этих проявлений лежат патогенетические механизмы, обусловленные разными типами воспаления дыхательных путей, [10, 52, 53, 54, 68, 83, 91, 119, 121, 159, 182, 191, 193, 195, 196].

БА является хроническим заболеванием, характеризующееся иммунным воспалением бронхов с развитием гиперреактивности и возникновением вследствие этого симптомов бронхообструкции.

За последние десятилетия подход к классификации БА претерпевал изменения. В Международном согласительном документе «Глобальная Стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA), ранее заболевание классифицировалось по степени тяжести течения. Существовали долгое время только экзогенная и эндогенная формы БА, в основе обоих вариантов течения преобладало эозинофильное воспаление в дыхательных путях. В 2014 году в GINA, впервые официально опубликованы фенотипы БА. Были выделены следующие фенотипы астмы: аллергическая, неаллергическая, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у больных с ожирением [29].

Гетерогенность БА проявляется в дебюте, этиологии заболевания, вариабельности клинического течения, ответе на противовоспалительную терапию. Гетерогенность отражается в фенотипе заболевания. Фенотип - это совокупность всех свойств и признаков особи, сформировавшихся в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой. Изучение фенотипов заболевания способствует индивидуальному подходу к ведению пациентов и назначению своевременной адекватной противовоспалительной терапии в зависимости от клинического течения заболеваний [34, 65, 87, 98]. Клинические фенотипы астмы формируются на основании эндотипа и

факторов внешней среды. Выделяют два эндотипа: Th2-эндотип и не-Th2-эндотип [20]. Один эндотип может формировать несколько фенотипов. К Th2-эндотипу относят аллергическую БА, аспириновую БА, БА физического усилия, позднюю эозинофильную БА. БА с ожирением, БА курильщика, малогранулоцитарная БА, в формировании которой участвуют гладкомышечные клетки и БА с очень поздним дебютом в патогенезе этих фенотипов астмы лежит не-Th2-эндотип [35, 148, 192].

На современном этапе выделяют воспалительные биофенотипы БА, которые отражают преимущественный тип клеток, вовлеченный в воспаление дыхательных путей. К биофенотипам относят: эозинофильную БА, характеризуется наличием эозинофилов $\geq 3\%$ в индуцированной мокроте, нейтрофильную БА, когда нейтрофилы составляют $\geq 61\%$ в индуцированной мокроте, смешанную гранулоцитарную БА, малогранулоцитарную БА, когда количество эозинофилов и нейтрофилов в норме в индуцированной мокроте [177, 179]. Распространенность фенотипов воспаления БА по данным цитологического исследования мокроты вариабельна. В обзоре Г.Б. Федосеева с соавторами [2015] приводятся данные о распространённости типов воспаления респираторного тракта при БА: эозинофильное воспаление наблюдалось у 63,8%, нейтрофильное - у 10%, смешанное гранулоцитарное – у 10% и малогранулоцитарное – у 26,2% [55].

ХОБЛ является хроническим обструктивным заболеванием бронхолегочного аппарата, в основе патогенеза которого лежит воспаление дыхательных путей. Патофункциональные и клинические проявления ХОБЛ характеризуются частично обратимым, а в дальнейшем необратимым нарушением бронхиальной проходимости и формированием эмфиземы [62]. Данная патология имеет прогрессирующее течение с выраженными системными эффектами, которые приводят к тяжелому течению заболевания [39].

Больные ХОБЛ также являются разнородными по клиническому течению заболевания, по ответу на терапию, это способствовало выделению фенотипов данной патологии [38, 67]. Патогенез ХОБЛ обусловлен нарушением мукоцилиарной функции, ремоделированием воздухоносных путей, гиперинфляцией, системной воспалительной реакцией, коморбидной патологией. Преобладание каждого компонента может соответствовать различным фенотипам ХОБЛ. Фенотип ХОБЛ - это клинические проявления болезни, характеризующиеся различиями между больными ХОБЛ, которые проявляются различными клиническими симптомами, обострениями, ответом на терапию, скоростью прогрессирования заболевания [129]. Выделение фенотипа ХОБЛ важно для прогноза течения заболевания и ответа на терапию. В зависимости от индивидуальных особенностей больных уже давно выделяют две основные клинические формы заболевания - эмфизематозную и бронхитическую, имеющие четкие разграничительные признаки, определяемые, как фенотипы [60]. Эмфизематозный тип («розовые пыхельщики») характеризуется одышкой, отсутствием цианоза, сниженной массой тела, а бронхитический тип («синие отечники») - хроническим бронхитом, цианозом, отеками нижних конечностей и другими признаками правожелудочковой сердечной недостаточности. На протяжении многих лет, эти два фенотипа ХОБЛ не потеряли актуальность и в настоящее время.

Авторы разных стран предлагают фенотипировать ХОБЛ на основании осложнений заболевания [140], наличия бронхиальной гиперреактивности [49], иммунного статуса [37], а также выделяют ХОБЛ с частыми обострениями [7, 66].

Таким образом, БА и ХОБЛ имеют множество фенотипов, формирующиеся на основании различных типов воспаления дыхательных путей, клинических проявлений. Изучение фенотипов заболевания позволит дифференцированно подходить к выбору терапии.

1.2 Типы воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме

Воспаление дыхательных путей является основным патогенетическим звеном БА. Оно может отличаться клеточным составом, который будет обуславливать тип воспаления респираторного тракта.

Воспаление дыхательных путей при БА может происходить по Th2-типу и не-Th2-типу иммунно-опосредованному ответу [135]. Тип иммунного ответа зависит от набора цитокинов [30]. В зависимости от типа воспаления дыхательных путей формируется течение заболевания. Активация Т-лимфоцитов по тому или иному пути зависит от вида аллергического агента, характера и длительности триггерных факторов и от коморбитного фона [21]. Соответственно дальнейшее лечение будет зависеть от характера воспаления респираторного тракта.

Воспаление при БА может приводить к ремоделированию бронхиального дерева за счет патоморфологических процессов в эпителии стенки бронхов [32, 128, 185].

Классическим примером эозинофильного фенотипа является аллергическая БА. Больных с аллергической БА, сопровождается аллергологический анамнез с детства, у них часто повышен уровень иммуноглобулин Е (IgE), выражена гиперреактивность бронхов [9]. Пациенты с преобладанием эозинофильного воспаления хорошо отвечают на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) [84, 101, 194].

Воспаление бронхиального дерева при аллергической БА связано с Т-хелперами 2-го типа клеток - зависимого синтеза IgE и продукции эозинофилов, тучных клеток и базофилов [35, 134]. Эпителиальный пласт респираторного тракта инфильтрирован: Т-лимфоцитами, эозинофилами, макрофагами, моноцитами и тучными клетками. Активация Th2 - клеток, способствует синтезу IgE, активации IL-4, IL-5, IL-13, притоку эозинофилов в дыхательные пути, тем самым вызывая патофизиологические изменения в просвете бронхов [29, 82]. В исследованиях описывается выявленная

корреляция между содержанием эозинофилов в мокроте и количеством эозинофилов в крови у больных БА, это авторы объясняют системным регулирующим влиянием [55]. Повышенное количество эозинофилов в мокроте может обуславливаться тяжестью течения заболевания. Значимая роль эозинофильных гранулоцитов в патогенезе тяжелой астмы связана с цитотоксическим действием протеинов, продуцируемые эозинофилами [138, 139]. Этот эффект проявляется повышенной десквамацией эпителиоцитов. Эозинофилия в мокроте может способствовать суточной лабильности бронхов, тем самым утяжеляя течение астмы [14].

Воспаление дыхательных путей у больных БА может активироваться не только Th2 иммунному ответу, но и по не-Th2. Обнаружено, что при позднем дебюте БА происходит уменьшение или исчезновение признаков атопии и присоединение симптомов бактериальной инфекции [28]. По данным литературы, БА в основе, патогенеза которой, лежит инфекционное воспаление развивается, как правило, на фоне хронических бронхитов, воспалении придаточных пазух носа, пневмоний [26, 56]. Авторы описывают, что часть больных БА, имеют толерантность к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [100, 110, 127]. Во многих работах отмечено, что снижение эффективности ИГКС, особенно при тяжелом неконтролируемом течении БА, связано непосредственно с типом воспаления дыхательных путей, которое в первую очередь обусловлен нейтрофилами [113, 124, 137, 161, 173].

Российские ученые подтверждают, что течение БА зависит от типа воспаления дыхательных путей [6, 42, 53]. Авторы высказывали свое мнение о необходимости дифференцированного подхода к терапии больных БА на основании типа воспаления респираторного тракта. Ученые выделяли в отдельный фенотип инфекционнозависимую астму, в патогенезе которой лежит неэозинофильный тип воспаления. В последующем представления о данном фенотипе БА претерпели изменения и в настоящее время его относят

в большей степени к неаллергическому или фенотипу астмы с нейтрофильным типом воспаления дыхательных путей [106].

По данным литературы нейтрофильный фенотип астмы характеризуется высоким содержанием нейтрофилов в мокроте (>65%) или нейтрофильной инфильтрацией в биоптатах бронхов [162, 173]. Р. Nair с соавторами [2015] предложили, чтобы термин «нейтрофильная астма» был ограничен теми пациентами, у которых последовательно (по крайней мере в двух случаях) обнаруживается количество нейтрофилов мокроты $\geq 65\%$ или $\geq 500 \times 10^4/\text{мл}$ [162].

Описывается, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей встречается у 20% больных БА [179]. Для нейтрофильного фенотипа БА характерны неконтролируемое тяжелое течение, частые обострения заболевания, связанные с вирусной и бактериальной инфекциями, низкие спирометрические показатели и большая потребностью в ИГКС [16, 31, 50, 70, 176]. В свою очередь, нейтрофилы способны к синтезу белков и цитокинов, участвующих в иммунологических реакциях, таких как нейтрофильная эластаза, IL-6, IL-8, IL-17 и другие, активация которых способствует поддержанию нейтрофильного воспаления в дыхательных путях [58, 146]. По данным литературы, нейтрофильное воспаление дыхательных путей способствует развитию эмфиземы легких [143].

Таким образом, воспаление дыхательных путей при БА может быть разным и зависит от вида клеточного состава респираторного тракта. Тип воспаления дыхательных путей при астме обуславливает дальнейшее течение заболевания и ответ на терапию. Дальнейшее изучение и определение типов воспаления при БА является актуальной современной проблемой, что позволит улучшить терапию больным.

1.3 Воспаление дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких

Воспаление дыхательных путей при ХОБЛ имеет неоднородный характер [155].

Характер воспаления респираторного тракта при ХОБЛ зависит от клеточного профиля дыхательных путей, которые обуславливают тип воспаления. В процесс воспаления при ХОБЛ вовлечены мелкие и крупные бронхи, альвеолы с формированием эмфиземы и пневмофиброза [152]. Воспалительные процессы бронхолегочного аппарата приводят к перибронхиальному фиброзу терминальных отделов бронхиального дерева, разрушению альвеол, тем самым вызывая бронхообструкцию и развитие эмфиземы легких [151]. При ХОБЛ основными клетками, участвующими в воспалении дыхательных путей, являются нейтрофилы, макрофаги и CD8+лимфоциты. Патогенез ХОБЛ характеризуется прогрессирующей обструкцией и ремоделированием дыхательных путей.

В работах описывается, что некоторые больные ХОБЛ имеют эозинофильное воспаление дыхательных путей [107, 144, 187]. По данным литературы эозинофильный фенотип ХОБЛ встречается у 34% больных ХОБЛ в периоды стабильного течения заболевания [155].

Выделение эозинофильного фенотипа заболевания необходимо для решения вопроса о целесообразности назначения ИГКС больным ХОБЛ. Регулярная терапия ИГКС связана с повышенным риском возникновения нежелательных явлений, таких как, пневмония [98], гематомы, кандидоз полости рта, осиплость голоса [102, 163, 172, 188, 197]. Учитывая повышенный риск развития потенциально серьезных побочных эффектов и осложнений при терапии ГКС, назначение данной группы препаратов должно быть обосновано, ограничено для пациентов, у которых эффект лечения перевешивает риск [158].

Авторы отмечают, что ИГКС будут оказывать положительное противовоспалительное действие у больных ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей [78, 88, 96, 131, 169, 178] и с неинфекционным обострением заболевания.

М. Vafadhel с соавторами [2012, 2014] в своих работах наблюдали положительный ответ на терапию системными ГКС у больных ХОБЛ с повышенным количеством эозинофилов в крови [72, 73]. Исследования показывают, что терапия ИГКС приводит: к снижению частоты обострения заболевания [168], снижению уровня эозинофилов в мокроте [86], улучшению клинико-функциональных показателей [89] и качества жизни больных [92, 164, 184].

По данным литературы маркером эозинофильного фенотипа ХОБЛ является количество эозинофилов в крови [150, 158]. Однако, не существует единого мнения, при каком количестве эозинофилов в крови необходимо назначать ИГКС, данные варьируют от 2% до 5% (абсолютное значение от 200 до 300 клеток/мкл) [180].

Таким образом, изучение типа воспаления дыхательных путей при ХОБЛ имеет важное значение для выбора терапии. На современном этапе остается дискуссионный вопрос о выделении критериев эозинофильного типа воспаления респираторного тракта у больных ХОБЛ. Точность диагностики типа воспаления при ХОБЛ позволит подойти к обоснованному назначению ИГКС у больных с данной патологией.

1.4 Роль некоторых цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Клетки воспаления и структурные клетки респираторной системы способны синтезировать различные цитокины [116]. Цитокины являются белковыми медиаторами, играющие ключевую роль в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса респираторного тракта при БА и ХОБЛ, и отвечающие за характер течения воспалительной

реакции. Цитокины осуществляют межклеточные связи, имея свой генетический маркер [153]. Цитокины взаимодействуют с клетками через рецепторы, которые локализуются на мембранах иммунокомпетентных клеток, эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных, способствуют выбросу медиаторов воспаления и тем самым вызывают различные патофизиологические проявления [79]. От продукции определенных цитокинов зависит иммунопатогенез воспаления дыхательных путей при БА и ХОБЛ.

IL-4 является одним из медиаторов аллергической реакции, Th2 типа иммунного ответа [11]. IL-4 активирует молекулы клеточной адгезии в эндотелии сосудов, что приводит к миграции Т-лимфоцитов, моноцитов, базофилов и эозинофилов в очаг воспаления, а также способствует дифференцировке Th2-лимфоцитов [183]. Кроме того, IL-4 способствует активации синтеза факторов роста, которые приводят к формированию ремоделирования дыхательных путей [23].

IL-6 - это цитокин к продуцируемый макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными и другие клетками. Роль IL-6 при аллергическом воспалении неоднозначна, с одной стороны он снижает количество эозинофилов и уровень IL-4, IL-5 в респираторном тракте, с другой стороны принимает участие в развитие пневмофиброза [190]. Авторы не исключают роль IL-6 в повреждении бронхолегочной ткани, что в последствие может привести к ремоделированию бронхов и потере эластичности эпителиальной ткани [105, 190].

Не менее значимым участником воспалительного процесса дыхательных путей является IL-8, являющийся провоспалительным хемокином. IL-8 синтезируется нейтрофилами, макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [22]. IL-8 выступает на защиту организма от различных патогенных факторов, в первую очередь инфекционного генеза, привлекая в очаг воспаления нейтрофилы [79, 97].

IL-10 представляет собой регулятор иммунного ответа. Он может оказывать противовоспалительное действие за счет подавления синтеза многих белков воспаления, провоспалительных цитокинов [22].

Изучению цитокинов при аллергической астме посвящено множество работ, менее изучен этот вопрос при неаллергической БА [19, 43, 45].

В работе Л.Н. Сорокиной с соавторами [2017] выявлены высокие концентрации IL-4 и IL-6 в сыворотке крови у больных неаллергической бронхиальной астмы, в тоже время, наличие сопутствующей патологии - сахарного диабета приводило к снижению уровня IL-4 [47].

В обзоре О.М. Курбачевой [2016] описывается, что эозинофильный тип воспаления характерен не только для ранней аллергической БА, но и для неаллергической БА с поздним началом [29]. Индукция эозинофилов может быть стимулирована инфекционным фактором, в частности суперантигенами золотистого стафилококка. При этом тоже отмечается повышение IL-4 и реализуется Th2 тип иммунного ответа [71]. Помимо этого, эозинофильный тип воспаления может реализовываться не только по Th2 типу иммунного ответа. Вместе с аллергенами, липополисахариды клеточных стенок бактерий через активацию толл-подобных рецепторов могут стимулировать выработку тимусного стромального лимфопоэтина, IL-25, IL-33 и как следствие синтез IL-4, IL-5, IL-13. Тяжелое течение астмы чаще проявляется нейтрофильным эндотипом воспаления дыхательных путей, в формировании которого могут принимать участие IL-6, IL-8, IL-17, IL-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF- α) [13]. У больных БА, ассоциированной вирусной инфекцией, по данным литературы описывается высокий уровень IL-8 в сыворотке крови [27].

Таким образом, изучение иммунопатогенеза при астме, позволит дифференцированно подойти к терапии больных БА с позиций индивидуального подхода, прогнозировать тяжесть течения и разработать профилактические мероприятия.

Ключевыми цитокинами в развитии и поддержании хронического воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются IL-8, TNF- α и IL-6. Также в литературе отмечено, что формирование CD4⁺ типа иммунного ответа имеет важное значение в развитии эозинофильного типа воспаления в ткани респираторного тракта, формируя эозинофильный фенотип ХОБЛ [107].

В работе И.С. Абдурахмановой с соавторами [2010] было выявлено повышение уровня цитокинов IL-6, IL-8 и снижение концентрации IL-4, как спонтанной, так и индуцированной продукции ($p < 0,05$) в сыворотке крови больных с тяжелым течением ХОБЛ. По мнению авторов, выявленный дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов является отрицательным прогностическим фактором, свидетельствующим о нарушении регуляторной функции цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного процесса в дыхательных путях у больных ХОБЛ [1].

В другом исследовании, показано, что значения IL-8 и других цитокинов (TNF- α , гамма-интерферона) в мокроте, смывов из бронхов, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и сыворотке крови у больных ХОБЛ сохраняются высокими на разных стадиях заболевания. Наибольший уровень IL-8 в сыворотке крови был отмечен в третью стадию заболевания и составил $28,69 \pm 2,92$ пг/мл ($p < 0,005$), однако, авторами отмечено снижение значений изучаемого цитокина в сыворотке крови к четвертой стадии болезни - $16,2 \pm 1,04$ пг/мл ($p < 0,005$). Возможно, это связано с применением системных и топических стероидов у больных, в том числе для купирования обострения [17].

По данным литературы, при изучении IL-1 β , IL-6 и TNF- α в сыворотке крови у больных ХОБЛ с нормальным и повышенным систолическим давлением в легочной артерии, установлена взаимосвязь высокого уровня IL-6, TNF- α и повышенного давления в легочной артерии, что

свидетельствовало о более тяжелом течении заболевания [41]. Данный факт корреляции высоких значений IL-6 и IL-8 в сыворотке крови больных и тяжестью течения ХОБЛ подтвердили в своих работах и другие исследователи [67], с этим же связывают и увеличение риска смертности [94].

Кроме того, выявлено наличие обратной корреляции между содержанием цитокинов IL-8 ($r = -0,64$) и IL-1 β ($r = -0,53$) в ЖБАЛ и значением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) у больных среднетяжелого и тяжелого течения ХОБЛ вне обострения. По мнению авторов, нарушение соотношения провоспалительных (IL-8, IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, TNF- α) способствует прогрессированию хронического воспалительного процесса при ХОБЛ даже в период ремиссии [48].

При изучении ХОБЛ профессионального генеза различной степени тяжести, так же отмечались повышенные значения IL-6 и IL-8 в сыворотке крови больных относительно здоровых лиц ($p < 0,05$). Вместе с тем достоверных данных по уровням IL-1 β , IL-4 и TNF- α ($p < 0,05$) в исследовании получено не было. В связи с этим, авторы сделали вывод, что респираторное воспаление в периоде стабильной фазы болезни выражено слабо и мало зависит от степени обструктивных нарушений [12].

Встречаются и другие работы, в которых выявлено повышение уровня IL-4. В сыворотке крови уровень IL-4 составил 403 ± 11 пг/мл у больных ХОБЛ в период обострения ($p < 0,05$) в сравнении со значениями (200 ± 25 пг/мл), полученными у пациентов в период ремиссии [64]. При сравнительном анализе содержания цитокинов в крови в зависимости от стадии ХОБЛ было обнаружено повышение уровня IL-4 [18]. В данном аспекте остается много дискуссионных вопросов о роли и значимости IL-4, IL-10 при воспалении у больных ХОБЛ.

Исходя из выше сказанного, изучение роли цитокинов в патогенезе ХОБЛ является актуальной современной проблемой. Большая часть исследовательских работ проводилась по изучению уровня цитокинов в сыворотке крови. Изучение медиаторов в ЖБАЛ в реальной клинической практики затруднено и трудоемко.

Современный научный интерес представляет изучение индуцированной продукции цитокинов, как резервной возможности иммунокомпетентных клеток. Кроме того, индуцированная продукция изучаемых медиаторов может более точно отражать характер и интенсивность воспаления у больных БА и ХОБЛ.

1.5 Эозинофильный катионный протеин

Эозинофилы содержат множество пресинтезированных ферментов и катионных белков с высокой биологической активностью, хранящихся в цитоплазматических гранулах. Гранулярные белки эозинофилов высвобождаются в ответ на различные стимулы и мигрируют из кровяного русла непосредственно в очаг воспаления. Активированные белки эозинофилов принимают активное участие в реализации воспалительных реакций, стимулируют выделение гистамина из тучных клеток и базофилов, вызывают деструкцию и фрагментацию патогенов различной природы, ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов, обеспечивая регуляцию клеточно-опосредованных иммунологических реакций [24, 133, 174,].

В обзоре Ю.В. Колобовниковой с соавторами [2011, 2012] описывается, что эозинофилы способны к синтезу белков: основного белка (МВР, major basic protein), эозинофильного катионного протеина (ЕСР, eosinophilic cationic protein), эозинофильной пероксидазы (ЕРО eosinophil peroxidase) и эозинофильного нейротоксина (EDN eosinophilic neurotoxin), которые обладают провоспалительной и цитотоксической активностью, приводящей к ремоделированию дыхательных путей [24, 114, 117, 136].

ЕСР - компонент эозинофильных гранул, высвобождаемый в ходе дегрануляции эозинофилов. ЕСР член подсемейства рибонуклеазы А, кодируемый несколькими генами, экспрессированными в эозинофилах (содержание ЕСР 15-25 пг на 1 клетку). ЕСР является катионным полипептидом (молекулярная масса 16-21,4 кД) [25, 133]. ЕСР обладает различной биологической активностью, включая антибактериальную, противовирусную, противопаразитарную и нейротоксическую функции, и способствует регуляции активности фибробластов [104]. ЕСР является основным маркером аллергического воспаления респираторного тракта, отражает степень эозинофильной активации и способствует персистенции воспаления и обструкции дыхательных путей [80, 93, 126].

В исследованиях выявлена корреляция высокого уровня ЕСР с низкими значениями $ОФВ_1$ и хорошим ответом на терапию ГКС [156]. Также отмечается достоверная корреляция повышенного содержания эозинофилов в мокроте с ЕСР в крови ($r=0,41$, $p<0,001$). Причем пациенты с высоким содержанием эозинофилов в мокроте и повышенным уровнем ЕСР в крови имели более тяжелое течение заболевания, в то время как $ОФВ_1$ и пиковый экспираторный поток обратно коррелировали с количеством ЕСР в мокроте [99]. В другой работе подтверждена корреляция между высокими значениями ЕСР в сыворотке крови и абсолютным числом периферических эозинофилов ($r=0,007$; $p=0,881$) [170]. Авторы предполагают, что ЕСР можно использовать в качестве маркера для выявления больных с БА. В исследованиях обнаружено, что наиболее значимое повышение уровня экспрессии мРНК ЕСР сыворотки крови было у детей в период обострения БА в сравнении со здоровыми лицами [199].

Работы по изучению роли ЕСР при ХОБЛ малочисленны [74, 85, 123]. Авторы отмечают, что повышение содержания эозинофилов и активация ЕСР в сыворотке крови происходит во время обострения ХОБЛ [112, 115, 198]. В исследовании по изучению роли ЕСР при БА и ХОБЛ, не было выявлено

корреляции с повышенным уровнем ЕСР и эозинофилов в мокроте у больных ХОБЛ ($r=0,22$; $p>0,05$), в отличие от больных БА ($r=0,86$; $p<0,05$), что говорит о значительной роли ЕСР в патогенезе БА, чем ХОБЛ [149]. По данным литературы, рассматривается участие эозинофилов и ЕСР в развитии хронического ремоделирования легочной ткани [90].

Таким образом, роль ЕСР неоднозначная в воспалении респираторного тракта при изучаемой патологии. На наш взгляд изучение роли ЕСР и возможности применения его, как диагностического маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ имеет большое значение. В практической деятельности для определения типа воспаления исследуется количество эозинофилов в крови, но это не всегда бывает достаточно.

1.6 Нейтрофильная эластаза

Нейтрофилы способны к синтезу нейтрофильной эластазы (НЭ). НЭ является протеолитическим ферментом, принадлежащая к химотрипсину подобная семейству сериновых протеаз [3]. В своем активном центре содержит аминокислоту серин, что дало название их семейству. НЭ содержится в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов. Незначительные концентрации определяются в моноцитах, Т-лимфоцитах, наибольшее количество НЭ содержится в нейтрофилах, которым протеаза обязана своим названием.

В обзоре Л.А. Горячкиной и соавторов [2012] описывается, что НЭ усиливает секрецию муцина бокаловидными и подслизистыми железистыми клетками, тем самым вызывая гиперсекрецию слизи. Протеаза нейтрофила является важным медиатором активации эпителиальной клетки и способствуют усилению сосудистой проницаемости [16, 69]. Под влиянием цитокинов, липополисахаридов, фрагментов бактериальной стенки происходит выделение НЭ в экстрацеллюлярное пространство. Вследствие, протеолитических свойств, НЭ способна разрушать внеклеточный матрикс

эластина, коллагена, протеогликана, а также деградировать другие матричные белки и гликопротеиды. НЭ может играть важную роль в ремоделировании ткани [141], вследствие разрушения механически важных структур, таких как коллаген и фибронектин, а также белков мембраны бактерий [77]. НЭ способна к расщеплению растворимых белков, таких как, иммуноглобулины, факторы коагуляции, компоненты комплемента, α_1 -антитрипсин (ААТ). Такой патологический эффект эластазы может приводить к прогрессированию пневмофиброза и эмфиземы.

По данным литературы, НЭ может проявлять, как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Эластаза способствуя продукции IL-6 и IL-8, колониестимулирующего фактора, тем самым усиливает воспалительный процесс в тканях [81]. При взаимодействии НЭ с ААТ, происходит его фрагментация на хемоаттрактанты, что способствует увеличению притока нейтрофилов к месту реакции [75]. В свою очередь IL-6 способствует формированию фиброза в бронхолегочной системе [190].

Также НЭ обладает противовоспалительным эффектом, участвуя в защитных реакциях организма. НЭ обладает литическими свойствами в отношении цитокинов воспаления IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α [76, 166]. Эластаза расщепляет рецепторы липополисахаридов CD14, что приводит к уменьшению экспрессии IL-8 и TNF- α в ответ на их стимуляцию [142]. Таким образом, НЭ снижает воспалительный ответ на внедрение микроорганизмов. НЭ способна блокировать рецептор комплемента CR3, тем самым нарушая связывание с ним таких лигандов, как фибриноген и молекула межклеточной адгезии 1 [95]. Эластаза выступая в качестве их конкурента, препятствует адгезии нейтрофилов к поверхности эндотелия и миграции в ткани, тем самым проявляя и усиливая свое противовоспалительное действие [16].

В литературе, описывается, что высокие значения НЭ в дыхательных путях у больных БА коррелируют с тяжестью течения заболевания [160]. В

работе С.А. Собченко и соавторов [2006] выявлена роль НЭ в поддержание персистирующего воспаления в дыхательных путях у больных неаллергической БА [46].

Авторы предполагают, что активность НЭ обусловлена нейтрофильным типом воспаления, следствием которого является ремоделирование респираторного тракта у больных с неконтролируемым течением БА. За счет этого патогенетического аспекта определяется рефрактерность к ИГКС [57]. В работе Г.Б. Федосеева с соавторами [2014] при изучении роли НЭ у больных БА легкой и средней степени тяжести течения, выявлена корреляция повышенного уровня НЭ, количеством нейтрофилов в крови и низкими значениями $ОФВ_1$ [54]. Однако не было получено значимых изменений значений НЭ у больных в период обострения при БА легкой средней степени тяжести. По мнению авторов, повышенный уровень НЭ может приводить к деструктивным процессам в легочной ткани.

НЭ важную роль играет в патогенезе нейтрофильного воспаления дыхательных путей при ХОБЛ [132, 175]. Данные литературы свидетельствуют о том, что эмфизематозное поражение связаны с прогрессирующим увеличением эластазы в альвеолярном интерстиции и с потерей эластина легких, что способствует развитию фиброзных изменений в бронхоальвеолярном аппарате [122, 125]. В работе G. Raone с соавторами [2011] выявлено, что высокий уровень НЭ в мокроте у больных ХОБЛ коррелировал с тяжестью течения заболевания и низкими величинами спирометрии [167]. Наиболее изучена роль НЭ в развитии эмфиземы легких при ХОБЛ [103, 111]. В обзоре А.В. Аверьянова [2007] описано, что НЭ играет значимую роль в патогенезе ХОБЛ, ее эффекты взаимосвязаны с множеством разных факторов воспаления и иммунитета [4].

Таким образом, НЭ может играть роль в патогенезе нейтрофильного воспаления дыхательных путей при БА и ХОБЛ. Изучение НЭ может быть

полезно при анализе, диагностике фенотипа астмы и прогнозе эффективности топических стероидов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 163 человека. Больные были разделены на группы: 1 группа (n=49) больные с НАБА; 2 группа (n=50) больные с ХОБЛ; 3 группа сравнения (n=47) больные с АБА; 4 группа (n=17) - контрольная группа.

Средний возраст больных НАБА составил 56,00 лет, средняя длительность течения заболевания - 10,00 лет. Мужчин было 13 (26,53%) человек, женщин - 36 (73,47%) человек. Частота обострения заболевания у больных НАБА наблюдалась 2,00 раза в год. Чаще всего обострения БА были связаны с инфекционным фактором, возникали в межсезонье, в период респираторных вирусных инфекций, при переохлаждении. Во время обострения заболевания часто назначались противовирусные и антибактериальные препараты. Показатели спирометрии у больных НАБА: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 2,07 л (73,00%), ОФВ₁ 1,40 л (60,00%), ИТ 84,00%.

Средний возраст больных АБА составил 53,00 лет, средняя длительность течения заболевания - 20,00 лет. В группе больных с АБА было 7 (14,90%) мужчин и 40 (85,10%) женщин. Частота обострения заболевания наблюдалась 0,03 раза в год. Спирометрические показатели у больных АБА: ФЖЕЛ 2,96 л (83,50%), ОФВ₁ 3,22 л (84,00%), ИТ 86,50%.

У больных ХОБЛ длительность течения заболевания в среднем составила 9,00 лет. Мужчин было 37 (74,00%) человек, женщин - 13 (26,00%) человек. Средний возраст обследованных составил 57,00 лет. Частота обострения заболевания наблюдалась 2,03 раза в год. У больных ХОБЛ данные ФВД были: ФЖЕЛ 1,70 л (48,00%), ОФВ₁ 1,03 л (37,50%), ИТ 66,00%.

Все больные БА получали лечение в соответствии со ступенчатой терапией, рекомендованной «GINA 2014» в эквивалентных дозах ИГКС. Выбор доз ИГКС соответствовал степени тяжести заболевания. В группе больных НАБА средние дозы ИГКС получали 12 (24,49%), высокие дозы - 37 (75,51%) человек. В группе больных АБА получали средние дозы ИГКС 33 (70,21%) больных, высокие дозы - 14 (29,78%) больных. Монотерапию ИГКС получали 14 (28,57%) больных НАБА, комбинированную терапию (ИГКС/длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) - 35 (71,43%) больных НАБА. Больным АБА монотерапия ИГКС была назначена 28 (59,58%) больным, комбинированная терапия (ИГКС/ДДБА) - 19 (40,42%) больным.

Таким образом, больные НАБА характеризовались более тяжелым течением заболевания, частыми обострениями, низкими показателями ФВД, получали более высокие дозы ИГКС в сравнении с больными АБА.

Все больные ХОБЛ в соответствии «GOLD 2014» получали базисную терапию. Бронхолитическую терапию (длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) в сочетании с ДДБА) получали 8 (16,00%) человек, лечение ИГКС в сочетании с ДДАХП/ДДБА получали 42 (84,00%).

Динамическое наблюдение за больными продолжалось в течение года. Пациенты осматривались 1 раз в 3 месяца (проводилась оценка клинических симптомов, течения заболеваний, объема проводимой терапии, частоты обострения заболеваний).

2.1. Методы исследования

В работе применялись общеклинические (лабораторные и инструментальные), аллергоиммунологические методы исследования и статистическая обработка полученных результатов.

Общее клиническое обследование включало: клинический осмотр пациентов, сбор анамнеза, оценку степени тяжести течения заболевания, общий анализ крови с подсчетом процентного и абсолютного значения

нейтрофилов, эозинофилов, исследование общего анализа индуцированной мокроты (ИМ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с оценкой бронхиальной обратимости.

Аллергоиммунологические исследования проводились сотрудниками Центральной научной лаборатории (ЦНИЛ) Пензенского института усовершенствования врачей - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая ЦНИЛ - д.б.н., профессор Баранова Н.И.).

Определение уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) и специфических IgE антител к неинфекционным аллергенам проводили в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) коммерческими наборами фирмы «АлкорБио» (Россия) на анализаторе Stat Fax 3200.

Исследование спонтанной и индуцированной продукции IL-4, IL-10, IL-6, IL-8 осуществлялось методом твердофазного ИФА при помощи тест-систем «Интерлейки-4-ИФА-Бест», «Интерлейки-10-ИФА-Бест», «Интерлейки-6-ИФА-Бест», «Интерлейки-8-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Материалом для исследования служили супернатант спонтанной и фитогемагглютинин (ФГА) - индуцированной продукции клеток. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл.

Определение уровня эозинофильного катионного белка (ЕСР) в сыворотке крови определяли методом ИФА при помощи тест-системы «Human Eosinophil Cationic Protein Elisa Kit» (Aviscera Bioscience, США). Концентрацию выражали в нг/мл.

Определение уровня нейтрофильной эластазы (НЭ) в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем для ИФА «Human PMN-Elastase Platinum ELISA» (eBioscience, Австрия). Концентрацию выражали в нг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики (Гланц С., 1999; Платонов А.Е., 2000). При обработке результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 и программу SPSS для проведения ROC анализов. При сравнении групп между собой использовали критерий Манна-Уитни. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей (P25%; P75%). Проведен многофакторный анализ для определения значимых факторов и их взаимосвязи между собой. Исследование взаимосвязи между изучаемыми показателями проводилось с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции (r). Для оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих характеристических кривых - ROC (receiver operating characteristic) - кривых, которые показывали зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X = специфичность, ось Y = чувствительность). На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Качественные признаки оценивались и сравнивались по методу χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль цитокинов в иммунопатогенезе различных форм бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Индукцированная продукция IL-4 была достоверно повышена у больных НАБА (13,40 пг/мл) и АБА (17,30 пг/мл) в сравнении с больными ХОБЛ (9,60 пг/мл) и контрольной группой (8,90 пг/мл) ($p < 0,05$). Аналогичный характер изменений отмечался при исследовании спонтанной продукции IL-10: у больных НАБА (8,95 пг/мл) и у больных АБА (17,50 пг/мл) в сравнении с больными ХОБЛ (3,01 пг/мл) и здоровыми лицами (3,19 пг/мл) ($p < 0,05$).

Выявлено статистически значимое различие по уровню индуцированной продукции IL-10 между больными НАБА и АБА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Уровень индуцированной продукции IL-10 достоверно выше у больных АБА в сравнении с больными НАБА и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Спонтанная и индуцированная продукция IL-6 достоверно повышена у больных НАБА (399,00 пг/мл и 9918,00 пг/мл, соответственно) и у больных ХОБЛ (293,30 пг/мл и 9886,00 пг/мл, соответственно) в сравнении с больными АБА (94,40 пг/мл и 9860,00 пг/мл, соответственно) и контрольной группой (54,10 пг/мл и 9844,00 пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$).

Уровень IL-8, как спонтанной, так и индуцированной продукции статистически был высокий у больных НАБА и ХОБЛ в сравнении с больными АБА и здоровыми лицами ($p < 0,05$).

При сравнении групп больных НАБА и ХОБЛ достоверно выявлена разница продукции цитокинов: спонтанная и индуцированная продукция IL-6 выше у больных НАБА, индуцированная продукция IL-8 выше у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

Таким образом, изученные цитокины играют важную роль в патогенезе БА и ХОБЛ. Иммунопатогенез АБА протекает по Th2 иммунному ответу. При НАБА иммунный ответ может протекать по двум путям (Th2 и не-Th2). В патогенезе ХОБЛ преобладает не-Th2 тип иммунного реагирования. Тип воспаления дыхательных путей определяется преобладающей продукцией цитокинов.

Биомаркеры типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

При исследовании ИМ достоверно высокий уровень нейтрофилов выявлен в группах больных НАБА - 73,00% и больных ХОБЛ - 78,00% по сравнению с группами АБА (62,00%) и контрольной (61,00%) ($p < 0,05$). Статистически значимо повышенное количество эозинофилов в ИМ было у больных НАБА и АБА в сравнении с больными ХОБЛ и здоровыми лицами

($p < 0,05$). У больных АБА достоверно был повышенный уровень эозинофилов в ИМ в сравнении с больными НАБА ($p < 0,05$). Высокий уровень эозинофилов в ИМ (более 3%) выявлен только у 12 (24,48%) больных НАБА и у 5 (10,00%) больных ХОБЛ.

При изучении клеточного состава крови наблюдался достоверно повышенный уровень нейтрофилов, как в процентном отношении, так и в абсолютных значениях у больных НАБА (67,00% и $5,30 \times 10^9/\text{л}$, соответственно) и у больных ХОБЛ (72,00% и $7,30 \times 10^9/\text{л}$, соответственно) в сравнении с больными АБА (56,00% и $3,96 \times 10^9/\text{л}$, соответственно) и контрольной группой (54,00% и $3,92 \times 10^9/\text{л}$, соответственно) ($p < 0,05$). Количество эозинофилов, как в процентном отношении, так и в абсолютных значениях достоверно повышено было у больных НАБА и АБА в сравнении с больными ХОБЛ и здоровыми лицами ($p < 0,05$). Высокий уровень эозинофилов в крови (более 3%) отмечался у 10 (20,40%) больных НАБА и у 8 (16,00%) больных ХОБЛ.

У больных АБА наблюдался повышенный уровень эозинофилов, как в ИМ, так и в крови. У больных НАБА и ХОБЛ преобладали нейтрофилы в ИМ и крови. Не у всех больных НАБА и ХОБЛ одновременно наблюдалось совпадение повышенного уровня эозинофилов в ИМ и в крови. С этой целью были изучены дополнительные маркеры воспаления, такие как, ЕСР и НЭ.

Высокие значения ЕСР определялись у 76,59% ($n=36$) больных АБА, 28,57% ($n=14$) больных НАБА и у 12,00% ($n=6$) больных ХОБЛ. Значения ЕСР достоверно отличались у больных АБА (21,30 нг/мл) в сравнении с больными НАБА (13,75 нг/мл) и больными ХОБЛ (10,41 нг/мл), а также с контрольной группой (9,25 нг/мл) ($p < 0,05$).

Высокий уровень НЭ выявлен у 69,38% ($n=34$) больных НАБА и у 82,00% ($n=41$) больных ХОБЛ. Достоверно высокий уровень НЭ (рисунок 3) был у больных НАБА (150,00 нг/мл) и у больных ХОБЛ (175,00 нг/мл),

по сравнению с больными АБА (70,00 нг/мл) и контрольной группой (80,00 нг/мл) ($p < 0,05$). При сравнении групп больных НАБА и ХОБЛ, уровень НЭ статистически выше был у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

Таким образом, ЕСР и НЭ играют значимую роль в патогенезе типов воспаления дыхательных путей при БА и ХОБЛ.

Для оценки значимости ЕСР и НЭ, как специфических маркеров воспаления и их сравнения, определения пороговых значений этих параметров было выделено две группы пациентов. Группа А - пациенты с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей и группа Б - пациенты с неэозинофильным (нейтрофильным) типом. В группу А ($n=65$, 44,52 %) вошли больные с АБА ($n=47$), НАБА ($n=10$) и ХОБЛ ($n=8$), у которых был повышенный уровень эозинофилов в крови (более 3%) в соответствии с рекомендательным документом (GOLD, 2014). Группу Б ($n=81$, 55,48%) составили больные НАБА ($n=39$) и ХОБЛ ($n=42$).

При сравнении групп А и Б между собой и контрольной, отмечалось статистически значимое различие, как по уровню ЕСР, так и по уровню НЭ в крови ($p < 0,05$).

У пациентов в группе А уровень ЕСР составил 22,00 нг/мл, что статистически значимо выше в сравнении с больными в группе Б, у которых данный показатель составил - 9,96 нг/мл и контрольной группой - 9,25 нг/мл ($p < 0,05$).

Уровень НЭ у пациентов в группе Б был достоверно выше в сравнении с больными в группе А и контрольной группой ($p < 0,05$). Таким образом, ЕСР и НЭ могут быть рассмотрены в качестве специфических маркеров типов воспаления.

Модель эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

В работе применен многофакторный анализ, с помощью, которого определили значимые маркеры и их взаимосвязь с типом воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ. Многофакторный анализ параметров был проведен между больными группой А (n=65) и больными группой Б (n=81).

Для нейтрофильного типа воспаления дыхательных путей критерий принадлежности обозначили 0 баллов, для эозинофильного типа воспаления дыхательных путей - 1 балл. По результатам многофакторного анализа наиболее значимыми показателями оказались абсолютное значение нейтрофилов в крови (НфК абс.), количество эозинофилов ИМ в процентном отношении (ЭозМ), уровень ЕСР и НЭ в крови. На основании этих значимых показателей воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ, разработана модель, дающую возможность дифференцировать воспаление дыхательных путей на нейтрофильный и эозинофильный тип.

Обозначили тип воспаления дыхательных путей - y , x_1 – количество эозинофилов ИМ в процентном отношении (%), x_2 – абсолютное значение нейтрофилов в крови ($10^9/л$), x_3 - количество ЕСР в крови (нг/мл), x_4 , - количество НЭ в крови (нг/мл), тогда модель для диагностики типов воспаления дыхательных путей при БА и ХОБЛ представлена в виде:

$$y = 0,0206 \times x_1 - 0,0583 \times x_2 + 0,0205 \times x_3 - 0,0011 \times x_4 + 0,582$$

При значении: $y = 0-0,4$ баллов - это нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ; $y = 0,6$ и выше баллов - это эозинофильный тип воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ.

Однако, возникает вопрос, если результат математической формулы будет попадать в промежуток от 0,41 до 0,59 баллов; то к какому типу воспаления отнести таких пациентов. С этой целью был проведен ROC-анализ, для определения порогового значения ЕСР, НЭ, ЭозМ и НфК абс.

В результате проведенного ROC-анализа определены пороговые значения ЕСР, НЭ, ЭозМ и НфК абс., позволяющие более точно определять

тип воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ. Исходя из полученных результатов уровень ЭСР равный 19,92 нг/мл и выше (чувствительность 90,00% и специфичность 89,70%) и ЭозМ равный 3,50% (чувствительность 82,90%, специфичность 82,90%) можно рассматривать в качестве дополнительного критерия эозинофильного воспаления дыхательных путей. При этом уровень НЭ равный 135,00 нг/мл и выше (чувствительность 85,30% и специфичностью 77,10%) и НфК абс. равному $5,38 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность 72,20%, специфичность 73,90%) является критерием нейтрофильного воспаления дыхательных путей.

Таким образом, критериями эозинофильного типа воспаления дыхательных путей являются количество ЭозМ 3,50% и выше, и уровень ЭСР в крови 19,20 нг/мл и выше. Критериями нейтрофильного типа воспаления дыхательных путей являются уровень НфК абс. $5,38 \times 10^9/\text{л}$ и выше, и уровень НЭ в крови 135,00 нг/мл и выше.

Оптимизация базисной терапии у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом типов воспаления дыхательных путей

С помощью модели, выделены эндотипы НАБА и ХОБЛ с учетом типов воспаления дыхательных путей. Выявлено, что эндотип НАБА с эозинофильным типом воспаления встречается у 32,65% больных, эндотип НАБА с нейтрофильным типом воспаления - у 67,35% больных и при ХОБЛ эндотип с эозинофильным типом воспаления встречается у 22,00% больных, эндотип с нейтрофильным типом - у 78,00% больных.

На основании выделенных эндотипов НАБА и ХОБЛ проведена коррекция терапии больным с данной патологией с учетом типов воспаления дыхательных путей. Монотерапия ИГКС назначена 5 (10,20%) больным эндотипом НАБА с эозинофильным воспалением. Комбинированная терапия ИГКС с ДДБА рекомендована 15 (30,62%) больным эндотипом НАБА с эозинофильным воспалением и 29 (59,18%) больным эндотипом НАБА с

нейтрофильным воспалением. Увеличилась доля пациентов с НАБА, получающих комбинированную терапию (χ^2 , $p=0,03$).

Больным эндотипом ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления ($n=11$, 22,00%) к базисной терапии добавлены ИГКС, больным эндотипом ХОБЛ с нейтрофильным типом воспаления ($n=39$, 78,00%) рекомендована бронхолитическая терапия. Уменьшилось число больных ХОБЛ получавших ИГКС с 82,00% до 22,00% (χ^2 , $p=0,00$), что более оптимально для снижения риска возникновения побочных эффектов стероидов.

Алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

На основании модели разработан алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных НАБА и ХОБЛ (рисунок 8, рисунок 9), который способствует дифференцированному подходу к диагностике эндотипов НАБА и ХОБЛ с учетом типов воспаления дыхательных путей и оптимизации лечения больных с данной патологией.

Алгоритм включает: постановку диагноза НАБА (GINA 2014) и ХОБЛ (GOLD 2014), определение маркеров: ЭозМ (%), НфК абс. ($10^9/л$), ЕСР в крови (нг/мл), НЭ в крови (нг/мл). Необходимо провести вычисления по формуле, при значении 0-0,4 баллов выявляется нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей, при значении 0,6 и выше баллов - эозинофильный тип воспаления дыхательных путей. Если значение попадает в интервал 0,41-0,59, необходимо ориентироваться на показатели ЕСР 19,20 нг/мл, НЭ 135,00 нг/мл, ЭозМ 3,50%, НфК абс. $5,38 \times 10^9/л$.

У больных эндотипом НАБА с нейтрофильным типом воспаления показана комбинированная терапия ИГКС с ДДБА, при эндотипе НАБА с эозинофильным типом воспаления - монотерапия ИГКС или ИГКС в сочетании с ДДБА. При выявлении у больных эндотипа ХОБЛ с нейтрофильным типом воспаления рекомендована бронхолитическая терапия

(ДДАХП/ДДБА), при эндотипе ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления показано лечение ИГКС в дополнение к бронхолитической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов имеет ведущее значение в патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. У больных аллергической формы бронхиальной астмой достоверно повышена индуцированная продукция IL-4 и спонтанная и индуцированная продукция IL-10 ($p < 0,05$). Для больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких достоверно выявлено повышение спонтанной и индуцированной продукции IL-6 и IL-8 ($p < 0,05$).

2. Эозинофильный катионный протеин является специфичным маркером эозинофильного типа воспаления и повышен у 76,59% больных аллергической формы бронхиальной астмой, у 28,57% больных неаллергической формы бронхиальной астмой, у 12,00% больных хронической обструктивной болезнью легких. Нейтрофильная эластаза является специфичным маркером нейтрофильного воспаления, высокий уровень которой выявлен у 69,38% больных неаллергической формы бронхиальной астмой и у 82,00% больных хронической обструктивной болезнью легких.

3. Разработана модель диагностики типов воспаления у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом установленных наиболее значимых маркеров. Коэффициент от 0 до 0,4 баллов - нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей; 0,6 баллов и выше - эозинофильный тип воспаления дыхательных путей.

4. Критериями эозинофильного типа воспаления дыхательных путей являются количество эозинофилов в индуцированной мокроте 3,50% и выше, уровень эозинофильного катионного протеина в крови 19,20 нг/мл и выше. Критериями нейтрофильного типа воспаления дыхательных путей являются

уровень абсолютного значения нейтрофилов в крови $5,38 \times 10^9/\text{л}$ и выше и уровень нейтрофильной эластазы в крови $135,00 \text{ нг/мл}$ и выше.

5. Выделены два эндотипа неаллергической формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Эндотип с эозинофильным типом воспаления установлен у 32,65% больных неаллергической формы бронхиальной астмой и у 22,00% больных хронической обструктивной болезнью легких. Эндотип с нейтрофильным типом воспаления выявлен у 67,35% больных неаллергической формы бронхиальной астмой и у 78,00% больных хронической обструктивной болезнью легких.

6. На основании разработанного алгоритма диагностики типов воспаления дыхательных путей обоснованы дифференцированные подходы к базисной терапии больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. При эндотипе неаллергической формы бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления показаны ингаляционные глюкокортикостероиды в виде монотерапии или в сочетании с бронхолитиками, при эндотипе неаллергической формы бронхиальной астмы с нейтрофильным типом воспаления - комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами в сочетании с бронхолитическими препаратами. При эндотипе хронической обструктивной болезни легких с эозинофильным типом воспаления обосновано назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в дополнение к базисной терапии, при эндотипе хронической обструктивной болезни легких с нейтрофильным типом воспаления - бронхолитической терапии.

Научная новизна

Изучена роль и проведен сравнительный анализ спонтанной и индуцированной продукции цитокинов (IL-4, IL-10, IL-6, IL-8) при

неаллергической форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Доказано, что эозинофильный катионный протеин и нейтрофильная эластаза играют значимую роль в формировании типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Определены основные дифференциально-диагностические критерии типов воспаления дыхательных путей. Критериями эозинофильного воспаления дыхательных путей являются количество эозинофилов в индуцированной мокроте и эозинофильный катионный протеин в крови, критериями нейтрофильного воспаления дыхательных путей - абсолютное значение нейтрофилов и нейтрофильной эластазы в крови.

Впервые разработана модель диагностики типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких на основе многофакторного анализа наиболее значимых маркеров (Патент на изобретение № 2678577 от 30.01.2019).

Выделены два эндотипа неаллергической формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

На основании разработанной математической модели и выделенных значимых параметров, предложен алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, позволяющей оптимизировать терапию при данной патологии.

Обоснована и доказана базисная терапия больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в улучшение диагностики типов воспаления респираторного тракта. Научно обосновано и подтверждено два возможных типа воспаления - эозинофильный и нейтрофильный у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

В результате проведенной работы предложены маркеры диагностических критериев изученных типов воспаления дыхательных путей для совершенствования диагностики и повышения эффективности терапии у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких.

Предложен алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической формы бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезни легких, который позволяет улучшить и повысить эффективность современной противовоспалительной и бронхолитической терапии у пациентов с данной патологией.

Впервые разработана программа для определения типа воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018612296 от 14.02.2018).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБА	- аллергическая форма бронхиальной астмы
БА	- бронхиальная астма
ДДАХП	- длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА	- длительно действующие β_2 – агонисты
ИГКС	- ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМ	- индуцированная мокрота
ИТ	- индекс Тиффно
ИФА	- иммуноферментный анализ
НАБА	- неаллергическая форма бронхиальной астмы

НфК абс.	- абсолютное значение нейтрофилов в крови
НЭ	- нейтрофильная эластаза
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха в 1 секунду
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФГА	- фитогемагглютинин
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНИЛ	- Центральная научная лаборатория
ЭозМ	- количество эозинофилов в индуцированной мокроте
ЕСР	- эозинофильный катионный протеин
GINA	- Глобальная Стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы
GOLD	- Глобальная Стратегия лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких
IgE	- иммуноглобулин E
IL	- интерлейкин
Th2	- Т - лимфоциты хелперы 2 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова, И.С. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.С., Абдурахманова, В.И. Никуличева, Д.Р. Вагапова, О.А. Еникеев // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. – Т. 6, № 2. - С. 314-317.
2. Авдеев, С.Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденко, В.А. Петраковская, Г.В. Изюмова // Пульмонология. - 2018. - Т. 28 (3). - С. 341-358.
3. Аверьянов, А.В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. - 2006. - № 5. – С. 74-79.

4. Аверьянов, А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А.В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6, № 4. - С. 3–8.
5. Аверьянов, А.В. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Аверьянов, А.Г. Чучалин, А.Э. Поливанова и др. // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81, № 3. - С. 9-15.
6. Адо, А.Д. Частная аллергология / А.Д. Адо - М.: Медицина, 1976. - 510 с.
7. Айсанов, З.Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова // Пульмонология. - 2013. - №1. - С. 68-76.
8. Ащина, Л. А. Оценка цитокин-продуцирующей способности клеток иммунной системы у больных с аутоиммунной формой хронической крапивницы: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.03.09, 14.03.10 / Ащина Людмила Андреевна. - Пенза, 2014. - 26 с.
9. Балаболкин, И.И. Аллергическая бронхиальная астма у детей. Особенности развития и современные подходы к терапии / И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов // Российский педиатрический журнал. - 2018. - Т. 21. № 1. - С. 38-45.
- 10.Белевский, А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня / А.С. Белевский, А.А. Визель, С.К. Зырянов, Г.Л. Игнатова, А.С. Колбин, И.В. Лещенко, О.Н. Титова, М.Ю. Фролов // Практическая пульмонология. - 2015. - № 3. - С.18-23.
- 11.Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. - 2007. - Том 6, №2. - С. 26-34.
- 12.Блинова, Т.В. Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного

- процесса / Т.В. Блинова, Л.А. Страхова, Н.А. Лавренюк, И.А. Умнягина // Пульмонология. – 2015. - №25 (5). – С. 566–573
- 13.Борисова, Т.В. Особенности цитокинового профиля, фенотипа и фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в период обострения / Т.В. Борисова, С.И. Сокуренок, А.В. Караулов // Клиническая практика. – 2013. - №3. – С. 11-19
- 14.Геренг, Е.А. Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко, Л.М. Огородова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - №3. – С.11-17.
- 15.Гланц; пер. с англ. д-ра физ.-мат. наук Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
- 16.Горячкина, Л.А. Основные маркеры нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме тяжелого течения / Л.А. Горячкина, Д.В. Битеева, Д.С. Фомина // Российский аллергологический журнал. - 2012. - №1. – С. 21-28.
- 17.Долинина, Л.Ю. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания / Л.Ю. Долинина, А.Н. Делиева, А.П. Каклюгин и др. // Архив внутренней медицины. – 2012. - №1 (3). – С. 64-67.
- 18.Ефремов, А.В. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях заболевания / А.В. Ефремов, Р.Е. Тулеутаева, И.Д. Сафронов // Медицина и образование в Сибири. – 2014. - № 6. – С.23
- 19.Зурочка, А.В. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных атопической и смешанной бронхиальной астмой / А.В. Зурочка,

- Е.Е. Дворчик, С.В. Квятковская, Е.В. Шестакова // Медицинская иммунология. – 2009. – Т.11, №2-3. - С. 279-286.
- 20.Ильина, Н.И. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / Н.И. Ильина, Н.М. Ненашева, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, А.А. Визель, А.В. Емельянов, Н.П. Княжеская, О.М. Курбачева, И.В. Лещенко, Г.Л. Осипова, Е.А. Стырт, О.Н. Титова, Р.С. Фассахов, С.В. Федосенко// Российский аллергологический журнал. – 2017- № 3. -С. 5-18.
- 21.Ильина, Н.И. Иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Объединяющая концепция / Н.И. Ильина, Г.О. Гудима // Российский аллергологический журнал. – 2005. - № 1. -С. 10-16.
- 22.Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. - 552 с.
- 23.Козина, О.В. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме / О.В. Козина, В.В. Андрушкевич, А.Э. Сазонов и др. // Пульмонология.- 2008. - №2. - С.52-56.
- 24.Колобовникова, Ю.В. Эозинофил и его роль в патологии // Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, Л.С. Литвинова, И.О. Наследникова, О.В. Воронкова, К.О. Михеева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. - № 2. – С. 6-13.
- 25.Колобовникова, Ю.В. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию // Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, Л.С. Литвинова, С.П. Чумакова // Гематол. и трансфузиол. – 2012. - Т. 57, № 1. – С. 30-36.
- 26.Костина, Е.М. Специфическая и неспецифическая иммунотерапия некоторых клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09 / Костина Елена Михайловна. – Москва, 2014. – 336 с.

27. Косякова, Н.И. Вирус-индуцированная бронхиальная астма и роль герпетической инфекции в развитии бронхиальной обструкции у детей / Н.И. Косякова // Инфекционные болезни органов дыхания. – 2016. - № 4. - С. 49-52.
28. Куделя, Л.М. Поздняя астма-особенности клинического течения, иммунологические, функциональные и цитологические маркеры, оптимизация лечения : автореф. дис. ... доктора. мед. наук: 14.00.43 – Барнаул., 2002 . – 46 с.
29. Курбачева, О.М. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы / О.М. Курбачева и др. // Российский Аллергологический Журнал. – 2016. - № 2. – С.10-14.
30. Латышева, Т.В. Взаимосвязь дисбаланса Th1- и Th2-лимфоцитов и формы бронхиальной астмы / Т.В. Латышева, М.И. Варфоломеева, В.А. Удалова и др. // Иммунология. - 2005. - № 3. – с. 164-167.
31. Мачарадзе, Д.Ш. Неатопическая астма. Распространенность, клиника, лечение / Д.Ш. Мачарадзе, Х.А. Янаева // Лечащий врач. - 2019. - №4 // [Электронный ресурс] режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437253/>
32. Негруца, К.В. Нарушение функции нейтрофилов как один из механизмов формирования воспаления у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и внебольничной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Негруца Катрина Владимировна. – Санкт-Петербург, 2017. – 21 с.
33. Ненашева, Н.М. Т2- бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н.М. Ненашева // Пульмонология. - 2019. – Т. 29 (2). - с. 216-228.
34. Ненашева, Н.М. Терапия бронхиальной астмы, основанная на биомаркерах / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. - 2018. - № 4. - с. 3-11.

- 35.Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. - 2014. - № 2. - с. 2-11.
- 36.Ненашева, Н.М. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. - 2014. - № 3. - с. 2-14.
- 37.Новиков, Д.К. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммуннокоррекции / Д.К. Новиков, О.В. Смирнова // Вестник ВГМУ. – 2014. - Т.13 (4). – С. 102-109.
- 38.Овчаренко, С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты / С.И. Овчаренко // Пульмонология. - 2011. - № 3. - с. 113-117.
- 39.Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких руководство для практикующих врачей / под ред. А. Г. Чучалина. Овчаренко С.И., И. В. Лещенко, З.Р.Айсанов - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 192 с.
- 40.Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платнов -М.: Издательство РАМН, 2000. – 51 с.
- 41.Прибылов, С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10, № 3. – С. 25-28
- 42.Пыцкий, В.И. Механизмы возникновения и развития бронхиальной астмы и основные принципы их лечения / В.И. Пыцкий – М.: Фармус Принт Медиа, 2008. - 56 с.
- 43.Рябова, Л.В. Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания / Л.В. Рябова, А.В. Зурочка // Медицинская Иммунология. – 2007. - Т. 9, № 4-5. – С. 493-498.
- 44.Сидоренко, Е.В. Фенотип-ориентированная иммунотерапия бронхиальной астмы / Е.В. Сидоренко, Л.Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2018. - № 3. - С. 60-68.

- 45.Смольникова, М.В. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей / М.В. Смольникова С.В. Смирнова, Н.А. Ильенкова, О.С. Коноплева // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 4. - С. 453-460.
- 46.Собченко, С.А. Клинико-лабораторные особенности поздней астмы в периоде стабильного течения / С.А. Собченко, Е.В. Бейда, В.Ю. Кравцов // Российский семейный врач. - 2006. - Т.10, №4.- С.31-33.
- 47.Сорокина, Л.Н. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Л.Н. Сорокина, В.А. Иванов, В.Н. Минеев, В.В. Лим, В.И. Трофимов // Медицинская иммунология. – 2017. - Т. 19. - № 3. – С. 313-318
- 48.Суркова, Е.А. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ / Е.А. Суркова, Н.А. Кузубова, Т.П. Сесь, Арег А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2010. - Т. 12, № 4-5. – С. 349-354.
- 49.Трофименко, И.Н. Бронхиальная гиперреактивность, как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких / И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2011. - №4. – с. 49-53.
- 50.Фассахов Р.В. Тяжелая бронхиальная астма: фенотипы и роль малых дыхательных путей / Р.В. Фассахов // Российский Аллергологический Журнал. – 2012. - № 6. – С. 49-54.
- 51.Федосеев, Г.Б. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? / Г.Б.Федосеев, В.И.Трофимов, Н.Л.Шапорова, В.А.Александрин, Н.А.Филиппова, К.Н.Крякунов // Пульмонология. – 2015. - №25 (1). – С. 5–18.
- 52.Федосеев, Г.Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение, профилактика / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, М.А. Петров – С-Пб.: Нордмедиздат, 2011. – 344 с.

53. Федосеев, Г.Б. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клинко-патогенетические варианты / Г.Б., Трофимов В.И., Шайлиева Л.О., Елисеева М.В., Крякунов К.Н. // Российский аллергологический журнал. - 2012. - № 1. - С. 50-57
54. Федосеев, Г.Б. Особенности воспаления у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких и маркеры воспаления / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, В.Г. Тимчик, К.В. Негруца, Е.В. Горовнева, Т.С. Разумовская, В.А. Александрин, К.Н. Крякунов, Н.А. Филиппова, И.В. Бируля // Российский аллергологический журнал. – 2014. – 32. - С. 44-58.
55. Федосеев, Г.Б. Характеристика мокроты для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, К.В. Негруца, В.Г. Тимчик, Е.Е. Зуева, Е.В. Горовнёва, Н.Н. Рогачевская, Т.С. Разумовская, В.А. Александрин, В.И. Голубева, И.В. Бируля, Н.А. Филиппова, К.Н. Крякунов // Российский Аллергологический Журнал. – 2015. - № 1. – С. 15-26
56. Федосеева, В.Н. Бактериальная аллергия / В.Н. Федосеева, Б.А. Молотиллов, О.Н. Ларина, Т.Г. Федоскова – Пенза, 2004. – 231 с.
57. Фомина, Д.С. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у больных atopической бронхиальной астмой / Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина, Н.М. Ненашева, Е.А. Нешкова // Пульмонология. – 2010. - №2. – С. 82-86
58. Фомина, Д.С. Фенотипирование бронхиальной астмы с элементами эндотипирования: перспективы развития направления / Д.С. Фомина, О.С. Дробик, Л.А. Горячкина // Consilium medicum. – 2012. - № 11. – С. 55-57.
59. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин - М.: Гэотар-Медиа, 2009. - 352 с.

60. Чучалин, А.Г. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / А. Г. Чучалин - М.: Литтерра, 2017. - Т. 1. - 640 с.
61. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, А.Ю. Бушманов, О.С. Васильева, И.К. Волков, Н.А. Геппе, Н.П. Княжеская, Н.Н. Мазитова, Н.Н. Мещерякова, Н.М. Ненашева, В.А. Ревякина, И.В. Шубин // Пульмонология. – 2014. - № 2. – С. 11-32.
62. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, И.В. Лещенко, Н.Н. Мещерякова, С.И. Овчаренко, Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2014. - №3. – С. 15-54.
63. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова // Пульмонология. – 2014. - №6. – С. 11-24.
64. Шаповалова, Т.Г. Цитокиновый профиль и молекулы адгезии у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с бронхиальной астмой // Т.Г. Шаповалова, М.В. Волкова, Н.В. Шелобанова // Медицинская иммунология. – 2010. - Т. 12, № 6. – С. 553-558.
65. Agache, I. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, et al. // Allergy. – 2012. – Vol. 67, №7. P. 835–846.
66. Agustí, A. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agustí, P. Calverley, B. Celli // Respir. Res. – 2010. - №11. – P. 122.
67. Agustí, A. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agustí, L.D. Edwards, S.I. Rennard, W. MacNee, R. Tal-Singer, B.E. Miller et al. // PLoS. One. - 2012. - Vol. 7, №5. – P. 1-10.

68. Amaral, R. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007–2012 / R. Amaral, J.A. Fonseca, T. Jacinto, A.M. Pereira, A. Malinovschi, C. Janson, K. Alving // *Clin. Transl. Allergy* – 2018. - №8.- P. 13
69. Amitani, R. Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinases on human respiratory epithelium / R. Amitani, R. Wilson, A. Rutman, R. Read, C. Ward, D. Burnett, R.A. Stockley, P.J. Cole // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1991. - № 4(1). – P. 26-32.
70. Andersen, H. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD / H. Andersen, P. Lampela, A. Nevanlinna, et al. // *Clin. Respir. J.* – 2013. - №7(4). – P. 342-346.
71. Bachert, C. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease / C. Bachert, N. Zhang, J. Patou, T. van Zele, P. Gevaert / *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – V. 8, №1. – P. 34-38.
72. Bafadhel, M. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis / M. Bafadhel, L. Davies, P.M. Calverley et al. // *Eur. Respir. J.* - 2014. - № 44. - P. 789-791.
73. Bafadhel, M. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2012. – V.86, №1. - P. 48-55.
74. Balzano, G. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function / G. Balzano, F. Stefanelli, C. Iorio, A. De Felice, E.M. Melillo, M. Martucci, G. Melillo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. - №160. – P. 1486-1492.
75. Banda, M.J. Alpha 1-proteinase inhibitor is a neutrophil chemoattractant after proteolytic inactivation by macrophage elastase / M.J. Banda, Rice, A.G. Griffin, R.M. Senior // *J. Biol. Chem.* – 1988. –Vol. 263, №9. – P. 4481-4484.

76. Bank, U. Evidence for crucial role of neutrophil-derived serine proteases in the inactivation of interleukin-6 at sites of inflammation / U. Bank, B. Kupper, D. Reinhold, T. Hoffmann, S. Ansorge // *FEBS Lett.* – 1999. – Vol. 461, №3 – P. 235–240.
77. Bardoel, B.W. The balancing act of neutrophils / B.W. Bardoel, E.F. Kenny, G. Sollberger, A. Zychlinsky // *Cell Host Microbe.* – 2014. – Vol.15, №5. – P. 526-536.
78. Barnes, N.C. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD / N.C. Barnes, R. Sharma, S. Lettis, P.M. Calverley // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, №5. – P. 1374-1382.
79. Barnes, P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *J. Clin. Invest.* – 2008. - № 118 (11). – p. 3546-3556.
80. Bartoli, M.L. Biological markers in induced sputum of patients with different phenotypes of chronic airway obstruction / M.L. Bartoli, A. Di Franco, B. Vagaggini, E. Bacci, S. Cianchetti, F.L. Dente, M. Tonelli, P.L. Paggiaro // *Respiration.* – 2009. – V. 77, №(3). – P. 265-272.
81. Bedard, M. Release of interleukin-8, interleukin-6, and colonystimulating factors by upper airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis / M. Bedard, C.D. McClure, N.L. Schiller, C. Francoeur, A. Cantin, M. Denis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 9, №4 – P. 455–462.
82. Beier, K.C. Master switches of T-cell activation and differentiation / K.C. Beier, T. Kallinich, E. Hamelmann // *Eur. Respir. J.* - 2007. - №29. – P. 804–812.
83. Bel, E.H. Clinical phenotypes of asthma / E.H. Bel // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol.10, №1. – p. 44-50.
84. Berry, M. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma / M. Berry, A. Morgan, D. Shaw et al. // *Thorax.* – 2007. – V. 62 (12). – P. 1043–1049.

85. Bizeto, L. Interrelationship between serum and sputum inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease / L. Bizeto, A.B. Mazzolini, M. Ribeiro, R. Stelmach, A. Cukier, M.P. Nunes // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008. – V. 41(3). – P. 193-198.
86. Boorsma, M. Long-term effects of budesonide on inflammatory status in COPD / M. Boorsma, R. Lutter, M.A. van de Pol, T.A. Out, H.M. Jansen, R.E. Jonkers // *COPD.* – 2008. – V. 5(2). – P. 97-104.
87. Borish, L. The immunology of asthma: Asthma phenotypes and their implications for personalized treatment / L. Borish // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2016. – V. 117(2). – P. 108-114.
88. Brightling, C.E. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease / C.E. Brightling, S. McKenna, B. Hargadon et al. // *Thorax.* - 2005. - №60. - P. 193-198.
89. Burge, P.S. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial / P. S. Burge, P. M. Calverley, P. W. Jones, S. Spencer, J. A. Anderson, T. K. Maslen // *BMJ.* – 2000. – V. 320 (7245). – P. 1297–1303.
90. Bystrom, J. Analysing the eosinophil cationic protein--a clue to the function of the eosinophil granulocyte / J. Bystrom, K. Amin, D. Bishop-Bailey // *Respir. Res.* - 2011. – V. 12 (1). - P. 10 // [Электронный ресурс] режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3030543/>
91. Cairns, C.B. Acute asthma exacerbations: phenotypes and management / C.B. Cairns // *Clin. Chest. Med.* - 2006. - vol. 27, №1. – P. 99-108.
92. Calverley, P.M. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease / P.M. Calverley, W. Boonsawat, Z. Cseke, N. Zhong, S. Peterson, H. Olsson // *Eur. Respir. J.* – 2003 – Vol. 22, №6 – P. 912–919.

93. Carr, T. F. Eosinophilic bioactivities in severe asthma / T.F. Carr, S. Berdnikovs, H.U. Simon, B.S. Bochner, L.J. Rosenwasser // *World. Allergy. Organ. J.* - № 9. – P. 21.
94. Celli, B.R. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, N. Locantore, J. Yates, R. Tal-Singer, B.E. Miller, P. Bakke, P. Calverley, H. Coxson, C. Crim, L.D. Edwards, D.A. Lomas // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. - Vol. 185, №10. - P. 1065-1072.
95. Champagne, B. Proteolytic cleavage of ICAM-1 by human neutrophil elastase / B. Champagne, P. Tremblay, A. Cantin, Y. Pierre // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, №11 – P. 6398-6405.
96. Cheng, S.L. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts / S.L. Cheng, C.H. Lin // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* // 2016. – Vol.11, №1. – P. 2341-2348.
97. Chung, K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung // *Eur. Respir. J.* – 2001. – №18 (34). – P. 50–59.
98. Chung, K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments / K.F. Chung // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 24, №1. – P. 4-10.
99. Cianchetti, S. Are sputum eosinophil cationic protein and eosinophils differently associated with clinical and functional findings of asthma? / S. Cianchetti, E. Bacci, L. Ruocco, T. Pavia, M.L. Bartoli, C. Cardini, F. Costa, A. Di Franco, L. Malagrino, F. Novelli, B. Vagaggini, A. Celi, F. Dente, P. Paggiaro // *Clin. Exp. Allergy.* - 2014. – Vol. 44, №5. – P. 673-680.
100. Ciepiela, O. Neutrophils in asthma--a review / O. Ciepiela, M. Ostafin, U. Demkow // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2015. – Vol. – 209. – P. 13-16.
101. Cowan, D.C. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma / D.C. Cowan, J.O. Cowan, R. Palmay, A. Williamson, D.R. Taylor // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65(5). - P. 384-390;

102. Crim, C. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD / C. Crim, M.T. Dransfield, J. Bourbeau, P.W. Jones, N.A. Hanania, D.A. Mahler, J. Vestbo, A. Wachtel, F.J. Martinez, F. Barnhart, S. Lettis, P.M. Calverley // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 27–34.
103. Damiano, V.V. Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs V.V. Damiano, A. Tsang, U. Kucich et al. // *J. Clin. Invest.* -1986. -Vol. 78, № 2. - P. 482-493.
104. de Oliveira, P.C. Eosinophil cationic protein: Overview of biological and genetic features / P.C. de Oliveira, P.O. de Lima, D.T. Oliveira, M.C. Pereira // *DNA Cel.l Biol.* – 2012. Vol. 31, №9. – P. 1442–1446.
105. DiCosmo, B.F. Airway epithelial cell expression of interleukin-6 in transgenic mice. Uncoupling of airway inflammation and bronchial hyperreactivity / B.F. DiCosmo, G.P. Geba, D. Picarella, J.A. Elias, J.A. Rankin, B.R. Stripp et al. // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94 (5). – P. 2028–2035.
106. Douwes, J. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms / J. Douwes, P. Gibson, J. Pekkanen, N. Pearce // *Thorax.* – 2002. – Vol.57 (7). – P. 643-648.
107. Eltboli, O. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils / O. Eltboli, M. Bafadhel, F. Hollins et al. // *BMC Pulm. Med.* - 2014. - №14. – P. 112. [Электронный ресурс] режим доступа: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2466-14-112>
108. Ernst, P. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence / P. Ernst, N. Saad, S. Suissa // *Eur. Respir. J.* - 2015. – Vol. 45, №2. – P. 525-537.
109. Esteban-Gorgojo, I. Non-eosinophilic asthma: current perspectives / I. Esteban-Gorgojo, D. Antolin-Amerigo, J. Dominguez-Ortega, S. Quirce // *Journal of Asthma and Allergy.* – 2018. - №11. – P. 267–281.

110. Fahy, J.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies / J.V. Fahy // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. - Vol. 6. – P. 256-259.
111. Finkelstein, R. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers / R. Finkelstein, R.S. Fraser, H. Ghezzi et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1995. - Vol. 152. - P. 1666–1672.
112. Fiorini, G. Serum ECP and MPO are increased during exacerbations of chronic bronchitis with airway obstruction / G. Fiorini¹, S. Crespi¹, M. Rinaldi¹, E. Oberti, R. Vigorelli, G. Palmieri¹ // Biomed. Pharmacother. - 2000. – Vol. 54, №5. – P. 274–278.
113. Foley, S.C. Images in allergy and immunology: neutrophils in asthma / S.C. Foley, Q. Hamid // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2007. – Vol.119. – P. 1282–1286.
114. Fu, L.S. Cell Penetrating Peptide Derived from Human Eosinophil Cationic Protein Decreases Airway Allergic Inflammation / L.S. Fu, Y.R. Wu, S.L. Fang, J.J. Tsai, H.K. Lin, Y.J. Chen, T.Y. Chen, M.D. Chang // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7(1).
115. Fujimoto, K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease / K. Fujimoto, M. Yasuo, K. Urushibata, M. Hanaoka, T. Koizumi, K. Kubo // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25(4). – P. 640-646.
116. Gessner, C. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. C. Gessner, R. Scheibeb, M. Wotzelb, S. Hammerschmidta, H. Kuhna, L. Engelmanna, G. Hoheisela, A. Gillissenc, U. Sackb, H. Wirtz // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99, №19. – P. 1229–1240
117. Gleich, G. J. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation / G. J. Gleich // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105 (4). – P. 651–663
118. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and

- Blood Institute. Updated 2014 // [Электронный ресурс] режим доступа: <http://www.doctorbeketov.ru/data/documents/Bronhialnaya-astma-GYNA-2014-russkaya-versiya.pdf>
119. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated 2019 // [Электронный ресурс] режим доступа: <https://ginasthma.org>
120. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention (GOLD). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated 2014 // [Электронный ресурс] режим доступа: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf
121. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention (GOLD). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated 2019 // [Электронный ресурс] режим доступа: <http://www.goldcopd.org>
122. Gorka, K. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Gorka, J. Soja, B. Jakiela, H. Plutecka, I. Gross-Sondej, A. Cmiel, S. Mikrut, P. Loboda, A. Andrychiewicz, P. Jurek, K. Sladek // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2016. – №126(6). – P. 402-410.
123. Gorska, K. Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in the Phenotyping of Mild-to-Moderate Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. Gorska, M. Paplinska-Goryca, P. Nejman-Gryz, K. Goryca, R. Krenke // *COPD.* – 2017. – Vol. 14, №2. – P. 181-189.
124. Green, R.H. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids / R.H. Green, C.E. Brightling, G. Woltmann, D.

- Parker, A.J. Wardlaw, I.D. Pavord // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57, № 10. – P. 875–879.
125. Gregory, A.D. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis / A.D. Gregory, C.R. Kliment, H.E. Metz, K.H. Kim, J. Kargl, B.A. Agostini, L.T. Crum, E.A. Oczypok, T.A. Oury, A.M. Houghton // *J. Leukoc. Biol.* – 2015. – Vol. 98, №2. - P.143-152.
126. Guo, C.L. Serum Eosinophil Cationic Protein Is a Useful Marker for Assessing the Efficacy of Inhaled Corticosteroid Therapy in Children with Bronchial Asthma / C.L. Guo, X.M. Sun, X.W. Wang, Q. Guo // *Tohoku. J. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 242(4). – P. 263-271.
127. Haldar, P. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar, I.D. Pavord, D.E. Shaw, M.A. Berry, M. Thomas, C.E. Brightling, A.J. Wardlaw, R.H. Green // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. - Vol. 178(3). - p. 218-224
128. Halwani, R. Role of Transforming growth factor- in airway remodeling in asthma / R. Halwani, S. Al-Muchsen, H. Al-Jahdali, Q. Hamid // *Am. J. Respir. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 44, №2 - P. 127-133.
129. Han, M.K. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M.K. Han, A. Agustí, P.M. Calverley, B.R. Celli, G. Criner, J.L. Curtis, L.M. Fabbri, J.G. Goldin, P.W. Jones, W. Macnee, B.J. Make, K.F. Rabe, S.I. Rennard, F.C. Sciurba, E.K. Silverman, J. Vestbo, G.R. Washko, E.F. Wouters, F.J. Martinez // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - Vol.182, №5 - P.598-604.
130. Hashimoto, S. Current treatment of severe asthma / S. Hashimoto, E.H. Bel // *Clin. Expl. Allergy*. – 2012. – Vol. 42 (5). – P. 693–705.
131. Hinds, D.R. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease population using cluster analysis / D.R. Hinds, R.L. DiSantostefano, H.V. Le, S. Pascoe // *BMJ Open*. - 2016. – Vol. 6 (6) // [Электронный ресурс] <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/6/e010099.full.pdf>

132. Hoenderdos, K. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease / K. Hoenderdos, A. Condliffe // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 48, №5. – P. 531-539.
133. Hogan, S.P. Eosinophils: biological properties and role in health and disease / S.P. Hogan, H.F. Rosenberg, R. Moqbel, S. Phipps, P.S. Foster, P. Lacy, A.B. Kay, M.E. Rothenberg // *Clinical and Experimental Allergy.* - 2008. – Vol. 38, № 5. – P. 709-750.
134. Holgate, S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma / S.T. Holgate // *Nat. Med.* 2012. - № 18. – p. 673–683.
135. Holgate, S.T. Novel targets of therapy in asthma / S.T. Holgate // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15, №1 - P. 63-71.
136. Hyvarinen, M.K. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma/ M.K. Hyvarinen, A. Kotaniemi-Syrjanen, T.M. Reijonen, E. Piippo-Savolainen, M. Korppi // *Pediatr. Allergy. Immunol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 96-103.
137. Jatakanon, A. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma / A. Jatakanon, C. Uasuf, W. Maziak, S. Lim, K.F. Chung, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160 (5). – P. 1532–1539
138. Jeon, S.H. Mechanisms underlying TGF- β 1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis / S.H. Jeon, B.C. Chae, H.A. Kim // *J. Leukos. Biol.* - 2007. – Vol. 81(2). - P. 557—566.
139. Kay, A.B. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma / A.B. Kay, S. Phipps, D.S. Robinson // *Trends. Immunol.*- 2004. – Vol. 25(9). - P. 477-482.
140. Koblizek, V. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care / V. Koblizek, J. Chlumsky, V. Zindr, K. Neumannova, J. Zatloukald, J. Zakf, V. Sedlaka, J. Kocianovag, J. Zatloukalh, K. Hejduki, S. Pracharovaa // *Biomed. Pap. Med.*

- Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. – 2013. – Vol. 157, №2. – P.189-201.
141. Kupczyk, M. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? / M. Kupczyk, S. Wenzel // *Journal of Internal Medicine*. -2012. – Vol. 272, №2. - P. 121-132.
142. Le-Barillec, K. Proteolysis of monocyte CD14 by human leukocyte elastase inhibits lipopolysaccharide-mediated cell activation / K. Le-Barillec, M. Si-Tahar, V. Balloy, M. Chignard // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103 (7) – P. 1039–1046.
143. Lee, B.J. Protective effects of basic fibroblast growth factor in the development of emphysema induced by interferon / B.J. Lee, H.G. Moon, T.S. Shin, S.G. Jeon, E.Y. Lee, Y.S. Gho, C.G. Lee, Z. Zhu, J.A. Elias, Y.K. Kim // *Exp. Molek. Med.* - 2011. - Vol. 43, №4. - P. 169-176.
144. Leigh, R. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment / R. Leigh, M.M. Pizzichini, M.M. Morris, F. Maltais, F.E. Hargreave, E. Pizzichini // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, №5. – P. 964-971.
145. Lemiere, C. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes / C. Lemiere, P. Ernst, R. Olivenstein, Y. Yamauchi, K. Govindaraju, M.S. Ludwig, J.G. Martin, Q. Hamid // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2006. – Vol. 118, №5. – P. 1033–1039
146. Levine, S.J. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes / S.J. Levine, S.E. Wenzel // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152(4). – P. 232-237.
147. Lin, T.Y. Asthma phenotypes and endotypes / T.Y. Lin, A.H. Poon, Q. Hamid // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013 – Vol. 19, №1. – P. 18-23.
148. Lotvall, J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, A. Akdis, L.B. Bacharier, L.

- Bjermer, T.B. Casale, A. Custovic, R.F. Lemanske, A.J. Wardlaw, S.E. Wenzel, P.A. Greenberger // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127(2). – P. 355-360.
149. Louis, R.E. Evidence of mast-cell activation in a subset of patients with eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease / R.E. Louis, D. Cataldo, M.G. Buckley, J. Sele, M. Henket, L.C. Lau, P. Bartsch, A.F. Walls, R. Djukanovic // *Eur. Respir. J.* - 2002. – Vol. 20(2). – P.325-331.
150. Loureiro, C. C. Blurred lines. Eosinophilic COPD: ACOS or COPD phenotype? / C. C. Loureiro // *Rev. Por. Pneumol.* – 2016. –Vol. 22(5). – P. 279-282
151. Mac Nee, W. New paradigms in the pathogenesis of COPD / W. Mac Nee, R.M. Tuder // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009.- Vol. 6, №6 - P. 527-531.
152. Mac Nee, W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / W. Mac Nee // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 258-266.
153. March, M.E. The genetics of asthma and allergic disorders / M.E. March, P.M. Sleiman, H. Hakonarson // *Discov. Med.* – 2011. – Vol. 11 (56). – P. 35-45.
154. Masoli, M. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, R. Beasley // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59, №5. – P. 469-478.
155. McDonald, V.M. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? / V.M McDonald, I. Higgins, L.G. Wood, P.G. Gibson // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68(7). – P. 691–694.
156. Meyer, N. Differential serum protein markers and the clinical severity of asthma / N. Meyer, S.J. Nuss, T. Rothe, A. Siebenhüner, C.A. Akdis, G. Menzl // *J. Asthma. Allergy.* – 2014. – Vol. 7. – P. 67-75
157. Miller, M.R. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay,

- D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wanger // *Eur. Respir. J.* – 2005. - Vol. 6, №2. - P. 319-338.
158. Miravittles, M. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, B.G. Cosio, A. Arnedillo, M. Calle, B. Alcazar-Navarrete, C. Gonzalez, C. Esteban, J.A. Trigueros, J.M.R. Gonzalez-Moro, J.A.Q. Jimenez, A. Balloira // *Respir. Res.*- 2017. – Vol.18(1). – P.198
159. Miravittles, M. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice / M. Miravittles, J.J. Soler-Cataluna, M. Calle, J.B. Soriano // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41(6). – P. 1252–1256.
160. Monteseirin, J. Neutrophils and asthma / J. Monteseirin // *Journal of Investigational Allergology and Clinical.* – 2009. – Vol. 19(5). – P. 340–354.
161. Moore, W.C. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis / W.C. Moore, A.T. Hastie, X. Li, H. Li, W.W. Busse, N.N. Jarjour, S.E. Wenzel, S.P. Peters, D.A. Meyers, E.R. Bleeker // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* - 2014. – Vol. 133(6). – P. 1557-1563.
162. Nair, P. Therapeutic implications of «neutrophilic asthma» / P. Nair, A. Aziz-Ur-Rehman, K. Radford // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2015. – Vol. 21(1). – P. 33-38.
163. Nieto, A. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies / A. Nieto, A. Mazon, R. Pamies, J.J. Linana, A. Lanuza, F.O. Jimenez, A. Medina-Hernandez, F.J. Nieto // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167(19). – P. 2047–2053.
164. O'Donnell, D.E. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. D.E. O'Donnell, F. Sciruba, B. Celli, D.A. Mahler, K.A. Webb, C.J. Kalberg, K. Knobil // *Chest.* – 2006. – Vol. 130, №3. – P. 647–656.

165. Ortega, H. Burden of disease associated with a COPD eosinophilic phenotype / H. Ortega, J.P. Llanos, M.H. Lafeuille, G. Germain, M.S. Duh, C.F. Bell, S.R. Sama, B. Hahn // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 2425-2433.
166. Owen, C.A. Cytokines regulate membrane-bound leukocyte elastase on neutrophils: a novel mechanism for effector activity / C.A. Owen, M.A. Campbell, S.S. Boukedes, E.J. Campbell // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272, №3. – P. 385–393.
167. Paone, G. Analysis of sputum markers in the evaluation of lung inflammation and functional impairment in symptomatic smokers and COPD patients / G. Paone, V. Conti, A. Vestri, A. Leone, G. Puglisi, F. Benassi, G. Brunetti, G. Schmid, I. Cammarella, C. Terzano // *Disease Markers* 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 91–100.
168. Pascoe, S. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials / S. Pascoe, N. Locantore, M. Dransfield, N.C. Barnes, I.D. Pavord // *Lancet. Respir. Med.* – 2015. - V. 3. – P. 435–442.
169. Pavord, I.D. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/longacting β -2 agonist efficacy in COPD / I.D. Pavord, S. Lettis, N. Locantore, S. Pascoe, P.W. Jones, J.A. Wedzicha, N.C. Barnes // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71. – P. 118–125.
170. Peona, V. Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? / V. Peona, M. De Amici, S. Quaglini, G. Bellaviti, A.M. Castellazzi, G. Marseglia, G. Ciprandi // *J. Asthma.* - 2010. – Vol. 47, №2. – P. 131-134.
171. Popov, T.A. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis / T.A. Popov, M.M. Pizzichini, E. Pizzichini, R. Kolendovicz, Z. Punthakee, J. Dolovich, F.E. Hargreave // *Eur. Respir. J.* -1995. - Vol.8. - P. 559-565.

172. Price, D. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD / D. Price, B. Yawn, G. Brusselle, A. Rossi // *Prim. Care. Respir. J.* – 2013. – Vol.22, №1. – P. 92-100.
173. Ray, A. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity / A. Ray, J.K. Kolls // *Trends in Immunology.* – 2017. – Vol. 38, № 12. – P. 942-954.
174. Rothenberg, M.E. The eosinophil / M.E. Rothenberg, S.P. Hogan // *Annu. Rev. Immunol.* – 2006. - Vol. 24, № 1. – P. 147-174.
175. Ruivo, E.F. Clickable 4-Oxo- β -lactam-Based Selective Probing for Human Neutrophil Elastase Related Proteomes / E.F. Ruivo, L.M. Gonçalves, L.A. Carvalho, R.C. Guedes, S. Hofbauer, J.A. Brito, M. Archer, R. Moreira, S.D. Lucas // *ChemMedChem.* - 2016. – Vol.11, №18. – P. 2037-2042.
176. Schleich, F.N. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation / F.N. Schleich, M. Manise, J. Sele, M. Henket, L. Seidel, R. Louis // *BMC Pulm. Med.* – 2013. – Vol. 13. – P. 11.
177. Schleich, F. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) / F. Schleich, G. Brusselle, R. Louis et al. // *Respiratory Medicine.* – 2014. – Vol. 108, № 12. – P. 1723–1732.
178. Siddiqui, S.H. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease / S.H. Siddiqui, A. Guasconi, J. Vestbo, P. Jones, A. Agustí, P. Paggiaro, J.A. Wedzicha, D. Singh // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2015. – Vol. 192, №4. – P. 523–525
179. Simpson, J.L. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum / J.L. Simpson, R. Scott, M.J. Boyle, P.G. Gibson // *Respirology.* – 2006. – Vol. 11. – P. 54–61
180. Sin, D.D. What is asthma–COPD overlap syndrome? / D.D. Sin, M. Miravitlles, D.M. Mannino, J.B. Soriano, D. Price, B.R. Celli, J.M. Leung, Y.

- Nakano, H.Y. Park, P.A. Wark, M.E. Wechsler // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, №3. – P. 664-673.
181. Singh, D. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / D. Singh, U. Kolsum, C.E. Brightling, N. Locantore, A. Agusti, R. Tal-Singer // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, №6. – P. 1697-1700.
182. Soler-Cataluna, J.J. The concept of control of COPD in clinical practice / J.J. Soler-Cataluna, B.A. Navarrete, M. Miravittles // *International Journal of COPD.* – 2014. - № 9. – P. 1397–1405.
183. Steinke, J.W. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin - 4 receptor antagonists / J.W. Steinke, L. Borish // *Respir. Res.* - 2001. - Vol. 2. - P. 66-70.
184. Szafranski, W. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease / W. Szafranski, A. Cukier, A. Ramirez, G. Mengaz, R. Sansores, S. Nahabedian, S. Peterson, H. Olsson // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 74–81.
185. Tanaka, H. Increased airway vascularity in newly diagnosed asthma using a highmagnification bronchovideoscope / H. Tanaka, G. Yamada, T. Saikai, M. Hashimoto, S. Tanaka, K. Suzuki, M. Fujii, H. Takahashi, S. Abe // *Am. Respir. Crit. Care Ved.* – 2003. – Vol. 168. – P. 1495-1499.
186. Tordera, M.P. Complexity in asthma: Inflammation and scalefree net works / M.P. Tordera // *Arch. Bronconeumol.* – 2009. - Vol. 45, №9. – P. 459-465.
187. Vaguliene, N. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease / N. Vaguliene, M. Zemaitis, S. Lavinskiene, S. Miliauskas, R. Sakalauskas // *BMC Immunol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 36.
188. Vogelmeier, C.F. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 report / C.F.

- Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2017. – Vol. 195, №5. – P. 557-582.
189. Vrlik, M. Asthma bronchial phenotypes and their treatment – a current view / M. Vrlik, M. Dzurilla, M. Bucova, D. Kantarova, M. Buc // *Acta. med. Mart.* 2009. - Vol. 9. №3. – P. 3-11.
190. Wang, J. Endogenous and exogenous IL-6 inhibit aeroallergen-induced Th2 inflammation / J. Wang, R.J. Homer, Q. Chen, J.A. Elias // *J. Immunol.* – 2000. - №165. – P. 4051–4061.
191. Wenzel, S.E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // *Lancet.* - 2006. - vol. 368, № 9537. - p. 804-813.
192. Wenzel, S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S.E. Wenzel // *Nat. Med.* – 2012. – vol. 18. – p. 716-725.
193. Wenzel, S.E. Complex phenotypes in asthma: current definitions / S.E. Wenzel // *Pulm. Pharmacol. Ther.* - 2013. – V. 26 - № 6. – P.710-715.
194. Wenzel, S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes / S. Wenzel // *Clin. Immunol.* – 2014. - №133 (5). – p. 1474–1477.
195. Wenzel, S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes / S. Wenzel // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2012. - № 42. - p. 650-658.
196. Wenzel, S. Severe asthma in adults / S. Wenzel // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. - №172 (2). – C.149–160
197. Yang, I.A. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease / I.A. Yang, M.S. Clarke, E.H. Sim, K.M. Fong // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. - №7 // [Электронный ресурс] <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002991.pub3/full>
198. Yang, Q.F. Eosinophilic biomarkers for detection of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with or without pulmonary embolism / Q.F. Yang, T.T. Lu, C.M. Shu, L.F. Feng, H.T. Chang, Q.Y. Ji // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14, №4. – P. 3198-3206.

199. Yu, H.Y. Eosinophil cationic protein mRNA expression in children with bronchial asthma / H.Y. Yu, X.Y. Li, Z.F. Cai, L. Li, X.Z. Shi, H.X. Song, X.J. Liu // *Genet. Mol. Res.* - 2015. – Vol. 14. - №4. – P. 14279-14285.
200. Zeng, Y.Y. Altered serum levels of type I collagen turnover indicators accompanied by IL-6 and IL-8 release in stable COPD / Y.Y. Zeng, W.P. Hu, Y.H. Zuo, X.R. Wang, J. Zhang // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. – 14. – P. 163-168.