

Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей

А.Б. Пирогов¹, Д.А. Гассан¹, С.В. Зиновьев², А.Г. Приходько¹, В.П. Колосов¹, Ю.М. Перельман¹

¹ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

Резюме

Цель исследования – изучение состояния эпителия слизистой оболочки бронхов во взаимосвязи с выраженностью клинических проявлений при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме (БА) в зависимости от паттерна воспаления и наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Материалы и методы. У 48 больных тяжелой БА с неконтролируемым течением болезни оценивали симптомы астмы, клинические признаки холодовой гиперреактивности дыхательных путей, вентиляционную функцию легких, анализировали образцы микропрепаратов при цитологическом исследовании мокроты, оценивали степень повреждения эпителиоцитов и гранулоцитов при помощи суммарного индекса деструкции клеток (ИДК).

Результаты. По данным анализа цитогрaмм мокроты больных разделили на две группы: в I группу (22 пациента) включены лица с эозинофильным паттерном воспаления (31,0±3,1% эозинофилов и 22,0±2,2% нейтрофилов), во II группу (26 пациентов) – со смешанным паттерном воспаления (7,2±1,4 и 71,8±4,2% соответственно). Больные II группы имели более низкий контроль над болезнью по вопроснику Asthma Control Test (ACT; 12,1±0,7 и 17,8±0,2 балла соответственно; $p<0,05$), большее число обострений (4,1±0,3 и 3,2±0,2 за год соответственно; $p<0,05$), большую частоту встречаемости клинических признаков холодовой гиперреактивности дыхательных путей (79 и 19% соответственно; $\chi^2=14,18$; $p<0,001$); низкую вентиляционную функцию легких (средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной жизненной емкости легких – СОС₂₅₋₇₅: 14,6±1,6 и 20,7±1,9% соответственно; $p<0,05$), получали более высокую дозу комбинированного препарата ингаляционного глюкокортикостероида в базисной противовоспалительной терапии (сальметерол/флутиказон в дозе 705,3±19,7 и 650,7±14,8 мкг/сут по флутиказона пропионату; $p<0,05$). У больных II группы найдена корреляционная связь ИДК эпителия с ИДК нейтрофилов ($r=0,61$; $p<0,01$) и ИДК эозинофилов ($r=0,48$; $p<0,05$), а также обратная связь АСТ с ИДК нейтрофилов ($r=-0,71$; $p<0,01$) и ИДК эозинофилов ($r=-0,53$; $p<0,05$).

Заключение. Степень деструкции эпителия и гранулоцитов воспалительных паттернов обладает диагностической значимостью для оценки тяжести заболевания, клинических проявлений реакции дыхательных путей на холодовой триггер и инертности достижения контроля у больных тяжелой неконтролируемой БА.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, паттерны воспаления бронхов, деструкция эпителия.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В. и др. Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000091

Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness

A.B. Pirogov¹, D.A. Gassan¹, S.S. Zinov'ev², A.G. Prikhodko¹, V.P. Kolosov¹, J.M. Perelman¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveschensk, Russia;

²Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Blagoveshchensk, Russia

The aim of the research was to study the state of the bronchial mucosa epithelium in relation to the severity of clinical manifestations in severe uncontrolled asthma depending on the pattern of inflammation and the presence of cold airway hyperresponsiveness.

Materials and methods. In 48 patients with severe uncontrolled asthma, there were assessed asthma symptoms, clinical signs of cold airway hyperresponsiveness, and lung function; the samples of slides were analyzed in the cytological examination of the sputum; the degree of damage to epithelial cells and granulocytes was estimated using the total cell destruction index (CDI).

Results. According to the analysis of sputum cytograms, the patients were divided into two groups: group I (22 patients) included persons with eosinophilic inflammation pattern (31.0±3.1% of eosinophils and 22.0±2.2% of neutrophils), group II (26 patients) was with mixed inflammation pattern (7.2±1.4 and 71.8±4.2%, respectively). The patients of group II had lower disease control according to Asthma Control Test (ACT; 12.1±0.7 and 17.8±0.2 points, respectively; $p<0.05$), a greater frequency of exacerbations (4.1±0.3 and 3.2±0.2 per year, respectively; $p<0.05$), greater incidence of clinical signs of cold airway hyperresponsiveness (79 and 19%, respectively; $\chi^2=14.18$; $p<0.001$); lower lung function (midexpiratory flow rate MEF₂₅₋₇₅ was 14.6±1.6 and 20.7±1.9%, respectively; $p<0.05$); they received a higher dose of the combined medications of inhaled glucocorticosteroid in controller anti-inflammatory therapy (salmeterol/fluticasone at a dose of 705.3±19.7 and 650.7±14.8 µg/day for fluticasone propionate; $p<0.05$). In patients of group II the correlations of epithelial CDI with neutrophil CDI ($r=0.61$; $p<0.01$) and eosinophil CDI ($r=0.48$; $p<0.05$), as well as correlation of ACT with neutrophil CDI ($r=-0.71$; $p<0.01$) and eosinophil CDI ($r=-0.53$; $p<0.05$) were found.

Conclusion. The degree of destruction of the epithelium and granulocytes in the inflammatory patterns has diagnostic relevance for the assessment of the severity of the disease, clinical manifestations of the airway response to the cold trigger, and the inertia of achieving control in patients with severe uncontrolled asthma.

Keywords: severe uncontrolled asthma, cold airway hyperresponsiveness, patterns of bronchial inflammation, destruction of epithelium.

For citation: Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., et al. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000091

БА – бронхиальная астма
 ДИ – доверительный интервал
 ДК – дендритные клетки
 ИДК – индекс деструкции клеток
 СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной жизненной емкости легких
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов
 ФР – факторы роста
 ХГДП – холоддовая гиперреактивность дыхательных путей
 АСТ – Asthma Control Test
 IL – интерлейкин
 TGFβ – трансформирующий фактор роста β

Клинический феномен холоддовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), согласно данным клинико-анамнестического тестирования, часто обнаруживается у больных бронхиальной астмой (БА) разной степени тяжести и ассоциируется с низким уровнем контроля болезни на фоне активации нейтрофильного сегмента бронхиального воспаления [1–5]. Наличие ХГДП у больных тяжелой БА, характеризующейся трудно контролируемым течением, низкой обратимостью бронхиальной обструкции под влиянием бронхорасширяющих средств и высоким уровнем бронхиальной гиперреактивности, приумножает сложность терапевтической минимизации проявлений болезни [6].

Ранее показано, что персистирующее воспаление в слизистой оболочке бронхов больных тяжелой неконтролируемой БА на фоне ХГДП манифестируется двумя клеточными паттернами, определяемыми путем исследования цитогрaмм индуцированной мокроты: эозинофильным и смешанным, при этом отмечается сопряженность паттерна воспаления бронхов с проявлениями тяжести течения болезни, нарушениями вентиляционной функции легких и частотой развития ХГДП [7]. Так как воспаление дыхательных путей составляет морфологическую основу бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования, возникает вопрос о взаимосвязи функциональной активности ведущих клеточных эффекторов воспаления, обуславливающих морфофункциональный статус воспалительного паттерна, – эозинофилов и нейтрофилов – с изменениями бронхиального эпителия, активно участвующего в ремоделировании бронхов при астме [8].

Наибольший интерес представляет оценка эпителиальной деструкции как маркера инертности достижения контроля клинических проявлений болезни у пациентов с тяжелой БА в условиях реакции дыхательных путей на постоянное воздействие экологически обусловленных триггеров, таких как низкая температура атмосферного воздуха.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния эпителия слизистой оболочки бронхов во взаимосвязи с выраженностью клинических проявлений при тяжелой неконтролируемой БА в зависимости от паттерна воспаления и наличия ХГДП.

Материалы и методы

В холодный период года (ноябрь–март) проведено обследование 48 больных с ранее установленным диагнозом тяжелой БА согласно критериям GINA [9]. Все пациенты

подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №81Г от 29.07.14).

Критерии включения: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 60% от должного значения; доказанная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ >12% от исходных значений после применения бронходилататора, но не менее 200 мл); отсутствие обострения заболевания и соматической патологии в стадии декомпенсации; уровень контроля астмы согласно вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002) <20 баллов; объем базисной терапии, соответствующий 4-й ступени доз ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β₂-агонистов. Из сопутствующих заболеваний у 14 пациентов имела гипертоническая болезнь. На момент обследования все больные получали терапию комбинированным препаратом салметерол/флутиказон 25/250 мкг/доза (суточная доза ингаляционных кортикостероидов в среднем по группе составила 678,0±17,3 мкг/сут); количество обострений БА за предыдущие 12 мес в среднем составило 3,6±0,25; системные глюкокортикостероиды применялись в среднем в 1,6±0,2 обострения БА.

Дизайн исследования предусматривал заполнение пациентом специально разработанной скрининг-анкеты по выявлению клинических признаков ХГДП, включающей вопросы о состоянии и субъективных ощущениях больных в зимний период времени при контакте с холодным воздухом. Клинический диагноз ХГДП выставлялся при положительных ответах на наличие приступов удушья и/или затруднения дыхания при контакте с холодом [1]. Исследование функции внешнего дыхания выполнялось по стандартной методике на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) с последующей проверкой параметров кривой «поток–объем» форсированного выдоха на обратимый компонент обструкции путем ингаляции 200 мкг салбутамола. Условия проведения функциональных исследований соблюдены в соответствии с международными стандартами проведения спирометрического исследования (ATS/ERS, 2005), бронхолитическая терапия β₂-агонистами длительного действия отменялась за 12 ч до предполагаемого исследования [10].

Сбор образца мокроты осуществлялся в 8 ч утра в стерильный контейнер. Цитологическое исследование микропрепаратов проводилось по общепринятой методике не позднее 2 ч после ее получения. Отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (менее 20% плоских эпителиоцитов от всех клеток). Подсчитанное количество клеток выражали в процентах от общего числа.

Сведения об авторах:

Пирогов Алексей Борисович – к.м.н., доцент, с.н.с. лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких

Гассан Дина Анатольевна – аспирант лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких

Зиновьев Сергей Васильевич – к.м.н., с.н.с. центральной научной лаб.

Приходько Анна Григорьевна – д.м.н., в.н.с. лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы

Колосов Виктор Павлович – акад. РАН, д.м.н., проф., директор

Контактная информация:

Перельман Юлий Михайлович – д.м.н., проф., руководитель лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru; тел.: 8(962)285-70-17

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных БА ($M \pm m$)

Показатель	I группа	II группа
Возраст, лет	50,7±2,8	46,7±2,1
АСТ, баллы	17,8±0,2	12,1±0,7*
Число обострений за последние 12 мес	3,2±0,2	4,1±0,3*
Доза салметерол/флутиказон (мкг/сут по флутиказона пропионату)	650,7±14,8	705,3±19,7*
ЖЕЛ, % должного	60,4±4,3	55,7±3,3
ОФВ ₁ , % должного	48,9±2,5	43,6±1,9
СОС ₂₅₋₇₅ , % от должного	20,7±1,9	14,6±1,6*
ΔОФВ ₁ Б, %	12,5±1,2	8,7±0,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: звездочкой обозначена достоверность различий показателя между I и II группой (* $p < 0,05$; непарный t -критерий Стьюдента). ЖЕЛ – жизненная емкость легких; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной ЖЕЛ; ΔОФВ₁ Б – прирост показателя на введение β₂-агониста.

Определение степени деструкции в клетках бронхиального эпителия, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитах проводили по методу Л.А. Матвеевой [11]. В основе указанного метода лежит выделение пяти классов деструкции клеток в зависимости от изменений структурной целостности клеточных элементов. Степень повреждения клеток вычисляли с помощью суммарного индекса деструкции клеток (ИДК):

$$\text{ИДК} = n_1 + n_2 + n_3 + n_4 / 100,$$

где 0, 1, 2, 3, 4 – классы деструкции; n_0, n_1, n_2, n_3, n_4 – количество клеток соответствующего класса.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий в группах использовали непарный t -критерий (Стьюдента) и критерий Вилкоксона. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 Пирсона для четырехпольной таблицы. Для всех величин принимался во внимание минимальный уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты

По данным цитологического анализа мокроты, согласно представлениям об основных клеточных паттернах воспаления бронхов, характерных для БА, больных разделили на две группы [12, 13]. В I группу (22 пациента) включены лица с эозинофильным паттерном воспаления (>2% эозинофилов), во II группу (26 пациентов) – со смешанным паттерном воспаления ($\geq 2\%$ эозинофилов и $\geq 61\%$ нейтрофилов).

Сформированные группы больных статистически достоверно различались по уровню контроля астмы, дозе препарата базисной терапии и показателям функции внешнего дыхания (табл. 1). Так, пациенты II группы характеризовались более низким контролем над заболеванием, большей частотой случаев обострения болезни, более значи-

мым снижением показателей бронхиальной проходимости на уровне дистальных бронхов. Они получали достоверно более высокую дозу комбинированного препарата базисной противовоспалительной терапии. Частота встречаемости клинически значимых признаков ХГДП (удушие и/или затрудненное дыхание) у больных II группы составила 79% случаев, у больных I группы – 19% случаев ($\chi^2 = 14,18$; $p < 0,001$). Вероятность появления гиперреактивности дыхательных путей на воздействие холода у пациентов II группы была в 3 раза выше по сравнению с I группой [отношение шансов (ОШ) 3,28 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,43 до 5,68].

Данные цитологического анализа мокроты больных I и II группы представлены в табл. 2. Эозинофильный паттерн воспаления в I группе характеризовался существенной долей эозинофилов и значительным содержанием нейтрофилов, число которых, однако, было достоверно меньше, чем во II группе. Среднее число лимфоцитов, обнаруженных в мокроте, существенно не отличалось, тогда как количество макрофагов и число клеток бронхиального эпителия преобладало в цитограмах больных I группы. При оценке степени деструкции эпителиальных клеток в мокроте получены более высокие значения во II группе (табл. 3). Одновременно, судя по ИДК, в этой группе прослеживалась более выраженная деструкция нейтрофилов и менее выраженная деструкция эозинофилов по отношению к пациентам I группы.

Судя по полученным нами данным, эозинофильный паттерн воспаления манифестировался процессом усиленной десквамации покровных клеток, что нашло отражение в наибольшем их содержании в мокроте и менее выраженной степени деструкции эпителия. Смешанный паттерн сопровождался активной деструкцией эпителия на фоне меньшего по отношению к эозинофильному паттерну количества эпителиоцитов, обнаруженных в мазках мокроты. В то же время у пациентов со смешанным паттерном воспаления выявлена тесная корреляционная связь ИДК эпителия с ИДК нейтрофилов ($r = 0,61$; $p < 0,01$) и ИДК эозинофилов ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Кроме того, уровень контроля астмы у них зависел от степени выраженности деструктивных процессов в гранулоцитах мокроты, что подтверждалось наличием обратной корреляции между АСТ и ИДК нейтрофилов ($r = -0,71$; $p < 0,01$), АСТ и ИДК эозинофилов ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что отличиями смешанного паттерна воспаления у больных тяжелой трудно контролируемой БА от эозинофильного паттерна служат не только многочисленность нейтрофильного пула, но и более высокие параметры окислительной ферментативной активности гранулоцитов – уровень синтеза и депонирования пероксидазы в цитоплазматических гранулах, степень деструкции клеточных мембран, интенсивность цитолиза клеток [7]. Высокий при смешанном паттерне уровень ферментативной функциональной активности, дегрануляции, деструкции и цитолиза нейтрофилов и эозинофилов ассоциирован с эскалацией оксидативного стресса и свободнорадикального повреждения бронхов, потенцированием синтеза оксидантов, усиленным выбросом из клеток-эффекторов в экстрацеллюлярное пространство флогогенных агентов, прогрессированием и персистенцией воспаления.

Доказано, что деструкция бронхиального эпителия, сопряженная с воспалительными деструктивно-цитолитическими изменениями гранулоцитов, оказывает непосредственное влияние на развитие бронхоспастической реакции.

Таблица 2. Показатели клеточного состава индуцированной мокроты (в %) больных БА ($M \pm m$)

Группа	Нейтрофилы	Эозинофилы	Макрофаги	Лимфоциты	Эпителий
I	22,0±2,17	31,0±3,12	46,2±4,11	3,0±0,68	7,5±0,9*
II	71,8±4,23*	7,2±1,43*	10,1±1,61*	4,0±0,96	4,1±0,8

Таблица 3. Показатели ИДК индуцированной мокроты больных БА ($M \pm m$)

Группа	Нейтрофилы	Эозинофилы	Эпителий
I	0,59±0,04	0,72±0,05	0,51±0,02
II	0,70±0,03*	0,56±0,04*	0,69±0,05*

Медиаторы воспалительных клеток-эффекторов при альтерации и нарушении структурной целостности эпителия стимулируют суб- и интраэпителиально расположенные нервные окончания – С-волокна, связанные с неадренергическими/нхолинергическими ганглиями «третьей» сигнальной нервной системы (NANC), играющей особую роль при БА [8]. В результате проведения нервного импульса по С-волокнам высвобождаются субстанция Р и нейрокинины А и В – нейротрансмиттеры с выраженными бронхоконстрикторным и вазодилаторным эффектами, которые активируют тучные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, усиливают сосудистую адгезию и являются хемоаттрактантами для эозинофилов и нейтрофилов. Кроме того, воспалительное повреждение эпителия сопровождается отсутствием эффектов синтезируемого нейросекреторными клетками иммуномодулирующего нейропептида VIP – бронхо- и вазодилатора, ингибирующего выработку интерферона- γ , интерлейкина (IL)-12, IL-2 и индуцибельной NO-синтазы, что, наряду с нарушением выработки эпителиоцитами простагландина E₂, ведет к усилению бронхоспазма [8].

В качестве факторов, способствующих формированию и поддержанию гиперреактивности бронхов, рассматриваются функциональные особенности эпителия больных БА, позволяющие покровным клеткам активно участвовать в воспалении и индукции Th2-иммунного ответа. К ним относятся повышенная базальная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), резко возрастающая под воздействием поллютантов, высокие уровни продукции поверхностных клеточных рецепторов, хемоаттрактантов, колониестимулирующих факторов (GM-CSF), приверженность к особому фенотипу антиген-презентирующих дендритных клеток (ДК), ассоциированному с гиперпродукцией IL-4 и IL-5 и связанному с отдельной субпопуляцией легочных ДК, избирательно направляющей дифференцировку Th0-лимфоцитов по Th2-пути с экспрессией рецептора тирозинкиназы CD117 (*c/kit*) в качестве мембранного маркера [8, 14].

Важным звеном в патогенезе бронхообструктивного синдрома являются уплотнение и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки бронхов, развивающиеся у больных тяжелой БА [15]. О вкладе деструкции эпителия в процессы фиброплазии и ремоделирования бронхов свидетельствуют данные экспериментов *in vitro*. Поврежденные эпителиоциты вырабатывают активирующие репаративные механизмы фиброгенные и провоспалительные факторы роста (ФР) – тромбоцитарный фактор роста, факторы роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста, бронхо- и вазоконстриктор эндотелин-1, а также трансформирующий фактор роста β (TGF β), уровень экспрессии которого в наибольшей степени выражен у больных тяжелой БА [8, 16, 17]. TGF β участвует в формировании ключевого механизма ремоделирования бронхов – фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты, индуци-

рует синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (коллагенов) и рост бронхиальных лейомиоцитов [17].

Синтетическая активность фибробластов и миофибробластов собственной пластинки слизистой оболочки бронхов обусловлена характером и выраженностью бронхиального инфильтрата [8, 15]. При нейтрофильном типе воспаления у больных тяжелой БА за счет стимуляции нейтрофилами продукции ФР и металлопротеиназ, регулирующих превращение фибробластов в миофибробласты и лейомиоциты, в слизистой оболочке увеличивается относительный объем соединительной ткани и утолщается базальная мембрана, эпителий атрофируется и достигает минимальной объемной плотности [15, 17, 18]. Эксфолиация эпителия, преобладающая при эозинофильном профиле воспаления у больных БА легкого и среднетяжелого течения, связана с цитотоксическим действием агрессивных эозинофильных протеинов – эозинофильного катионного белка, главного белка с основными свойствами [15, 19, 20]. Медиаторы, высвобождающиеся из гранул эозинофилов, обильно инфильтрирующих слизистую оболочку бронхов в условиях эозинофильного воспаления, способствуют эксфолиации поверхностных эпителиоцитов при сохранении достаточно высокой объемной плотности эпителиального пласта [15].

Данные литературы о стимуляции эозинофилами десквамации эпителия нашли подтверждение в максимальном содержании эпителиоцитов в мокроте больных тяжелой неконтролируемой БА с эозинофильным паттерном воспаления, между тем как у пациентов-носителей смешанного воспалительного паттерна и наиболее интенсивной деструкции нейтрофилов преобладали процессы разрушения эпителиальных клеток.

Сравнительное изучение клинических проявлений астмы позволило выявить негативное влияние нейтрофильного сегмента воспаления на проходимость дыхательных путей, достижение контроля заболевания и формирование ХГДП, при котором активируются оксидантная синтетическая функция, секреция пероксидазы, дегрануляция, деструкция и цитоллиз нейтрофилов [5, 7].

Возможно, более сложный клинический аспект смешанного паттерна воспаления обусловлен не только активной деструкцией и цитоллизом нейтрофилов, но и усиленной гибелью эпителиоцитов воспалительного инфильтрата. Передача сигналов апоптоза эпителия в этом случае осуществляется не по прямому пути, от лигирования рецептора смерти до каспазной активации каскада и гибели эпителиоцитов, а по пути, опосредованному свободнорадикальным повреждением крист митохондрий, разрушением эндоплазматического ретикулума и деэнергизацией клеток [16]. По всей видимости, апоптоз и некроз эпителия у больных II группы в значительной мере зависят от активации нейтрофильных лизосомальных ферментов и осуществляемого при деструкции и цитоллизе нейтрофилов выброса высокорекреационноспособных реагентов – активных форм кислорода и галогенов. О зависимости повреждения эпителия от интенсивных деструктивных изменений нейтрофилов свидетельствует найденная нами связь между ИДК эпителия и ИДК нейтрофилов и эозинофилов.

За гибелью эпителиальных клеток следуют процессы ремоделирования слизистой оболочки бронхов – пролиферация эпителиоцитов и фибробластов с трансформацией последних в миофибробласты и гладкие миоциты, продук-

ция цитокинов, неоангиогенез, реэпителизация и фиброз, при тяжелой БА – депонирование не только матричных белков, но и трансцеллюлярных компонентов основного вещества соединительной ткани (фибронектина, тенасцина) [15–17]. Стимулирующие эпителиальную деструкцию деструктивные изменения гранулоцитов у этих больных способны оказывать отрицательное влияние на проходимость дыхательных путей, тяжесть течения болезни и формирование ХГДП. Об этом свидетельствует и выявленная связь между уровнем контроля астмы и степенью выраженности деструктивных процессов в гранулоцитах мокроты.

Заключение

Степень деструкции эпителия слизистой оболочки бронхов у больных тяжелой БА с неконтролируемым течением

ассоциируется с паттерном воспаления бронхов и степенью деструкции гранулоцитов воспалительного инфильтрата. Наиболее выраженная деструкция эпителия наблюдается у больных со смешанным воспалительным паттерном и связана с интенсивными деструктивными изменениями нейтрофильного пула. Деструкция эпителия слизистой оболочки бронхов оказывает негативное влияние на клинические проявления БА, достижение контроля над заболеванием и формирование ХГДП. Таким образом, степень деструкции эпителия и гранулоцитов обладает диагностической значимостью для оценки тяжести заболевания, клинических проявлений реакции дыхательных путей на холодный триггер и инертности достижения контроля у больных тяжелой неконтролируемой БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011 [Prikhodko AG, Perelman JM, Kolosov VP. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka, 2011 (In Russ.)].
2. Kolosov VP, Pirogov AB, Perelman JM, Naryshkina SV, Maltseva TA Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy. *Eur Respir J*. 2013;42 (suppl 57):400.
3. Maltseva TA, Pirogov AB, Kolosov VP, Naryshkina SV, Ushakova EV Cell composition of induced sputum in patients with uncontrolled asthma and its participation in the formation of cold hyperresponsiveness. *Eur Respir J*. 2013;42(suppl 57):401.
4. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Динамика воспалительно-клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;60:16-22 [Pirogov AB, Prikhodko AG, Perelman JM, Zinov'ev SV. Dynamics of inflammatory-cellular profile of the induced sputum in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness under basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016;60:16-22 (In Russ.)]. doi: 10.12737/19935
5. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;61:16-24 [Pirogov AB, Prikhodko AG, Perelman JM, Zinov'ev SV Influence of neutrophilic component of bronchial inflammation on the level of disease control and lung function in patients with asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016;61:16-24 (In Russ.)]. doi: 10.12737/21434
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chaney P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Ja-jour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013
7. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодной гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2016;26(6):701-7 [Pirogov AB, Kolosov VP, Perelman JM, Prikhodko AG, Zinov'ev SV, Gassan DA, Maltseva TA. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology*. 2016;26(6):701-7 (In Russ.)]. doi: 10.18093/086901892016266701707
8. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2012;22(5):85-91 [Konishcheva AY, Ger vazieva VB, Lavrentyeva EE. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2012;(5):85-91 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). URL: <http://www.ginasthma.com>
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
11. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Университет, 1993 [Matveeva LA. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk, 1993 (In Russ.)].
12. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1028-36. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008
13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015;25(1):5-18 [Fedoseev GB, Trofimov VI, Shaporova NL, Aleksandrin VA, Filippova NA, Kryakunov KN. Searching the truth: what is bronchial asthma? *Russian Pulmonology*. 2015;25(1):5-18 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18
14. Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Takahashi N. Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin Immunol Int*. 2007;19(5):178-84. doi: 10.1027/0838-1925.19.5.178
15. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Дзюман А.Н. Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхиальной стенки при различных типах бронхиальной астмы. *Клиническая медицина*. 2012;90(2):24-7 [Gereng EA, Sukhodolo IV, Pleshko RI, Ogorodova LM, Selivanova PA, Dzyuman AN. Cytomorphological analysis of remodeling of the bronchial wall in different types of bronchial asthma. *Klin Med (Moscow)*. 2012;90(2):24-7 (In Russ.)].
16. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell Mol Immunol*. 2007;4(6):419-29.
17. Wicks J, Haitchi HM, Holgate ST, Davies DE, Powell RM. Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGFβ2 in asthmatic (myo) fibroblasts. *Thorax*. 2006;61(4):313-9. doi: 10.1136/thx.2005.05.0005
18. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;53:57-62 [Lutsenko MT. Morphofunctional characteristic of bronchi mucosa at bronchial asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014;53:57-62 (In Russ.)].
19. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, Kay AB, Rothenberg ME. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(5):709-50. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x
20. Bystrom J, Kawa A, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res*. 2011;12(1):10. doi: 10.1186/1465-9921-12-10

Поступила 16.11.2017