

Трушина Елена Юрьевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТИПОВ ВОСПАЛЕНИЯ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Пензенском институте усовершенствования врачей - филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Костина Елена Михайловна

Официальные оппоненты:

Жестков Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, заведующий кафедрой.

Балаболкин Иван Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, методический отдел, главный специалист.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « _____ » 2020 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.046.02 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10 и на сайте: <http://www.gabrich.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук**

Новикова Лидия Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких являются гетерогенными заболеваниями, в основе которых лежат патогенетические механизмы, обусловленные разными типами воспаления дыхательных путей и, следовательно, разным ответом на проводимую терапию (Сидоренко Е.В. и соавт., 2018; Ненашева Н.М., 2019; Wenzel S.E., 2012; Agusti A. et al., 2013; Miravittles M. et al., 2013). Фенотипирование заболеваний основывается на выявлении доминирующего подтипа воспаления дыхательных путей и биологических маркерах. Аллергическая бронхиальная астма является представителем эозинофильного воспаления дыхательных путей. Остается дискуссионным вопросом, какое воспаление преобладает при неаллергической астме. Отличительной особенностью неаллергической бронхиальной астмы является персистенция воспаления дыхательных путей преимущественно неаллергического генеза и толерантность к лечению глюкокортикостероидами (Мачарадзе Д.Ш. и соавт., 2019; Haldar P. et al., 2008). Авторы связывают такое течение с преобладанием нейтрофильного воспаления в респираторном тракте (Green R. H. et al., 2002; Ray A. et al., 2017). Для больных хронической обструктивной болезнью легких характерно нейтрофильное воспаление респираторного тракта, однако в литературе описывается, что 34% больных с данной патологией могут иметь эозинофильный тип воспаления дыхательных путей (McDonald V.M. et al., 2013). Авторы указывают на тот факт, что больные с эозинофильным фенотипом заболевания хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (Cheng S.L. et al., 2016; Hinds D.R. et al., 2016), и это приводит к снижению уровня эозинофилов в мокроте и улучшению клинико-функциональных показателей (Calverley P.M. et al., 2003; O'Donnell D.E. et al., 2006; Pascoe S. et al., 2015). При лечении кортикостероидами возникает риск развития нежелательных явлений, в первую очередь пневмоний (Price D. et al., 2013; Crim C. et al., 2015). Назначение ингаляционных глюкокортикостероидов при данном заболевании 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). 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, актуальным является изучение и выделение дополнительных специфичных маркеров типов воспаления.

Таким образом, изучение типов воспаления дыхательных путей, их маркеров и выделение критериев эозинофильного и нейтрофильного воспаления является актуальной задачей современной респираторной медицины. Более четкий диагноз типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической астмой и хронической обструктивной болезнью легких позволит дифференцированно подойти к диагностике и терапии данной патологии.

Степень разработанности темы исследования

Выделяют различные фенотипы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (Белевский А.С. и соавт., 2015; Ненашева Н.М., 2018; GINA, 2014; GOLD, 2014). По мнению ученых, в основе фенотипирования заболеваний лежит воспаление респираторного тракта, которое определяет клиническое течение заболеваний и ответ на проводимую терапию (Wenzel S.E., 2012; McDonald V.M. et al., 2013). Г.Б. Федосеев с соавторами указывал, что течение астмы зависит от типа воспаления дыхательных путей (Федосеев Г.Б. с соавт., 2014). Ученые высказывали свое мнение о необходимости дифференцированного подхода к терапии больных бронхиальной астмой на основании типа воспаления респираторного тракта. Авторы выделяли в отдельный фенотип инфекционно-зависимую астму, в патогенезе которой лежит неэозинофильный тип воспаления (Федосеев Г.Б. с соавт., 2011, 2012). В.И. Пыцкий разделял бронхиальную астму на клиничко-патогенетические формы, указывая, что в основе лежит различный патогенетический механизм (атопический и неатопический), что проявляется разным ответом на терапию (Пыцкий В.И., 2008). Существенный вклад в изучение фенотипов астмы внесла S.E. Wenzel (2006, 2013, 2014). Автор предлагала выделять фенотипы с учетом тяжести заболевания, частоты обострений, наличия персистирующей бронхообструкции, возраста начала заболевания, ответа на терапию, определяемых триггеров (Wenzel S.E., 2005).

Исследование цитокинового профиля у больных аллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких проводилось многими учеными (Прибылов С.А., 2007; Зурочка А.В. и соавт., 2009; Курбачева О.М. и соавт., 2016; Barnes P.J., 2008; Agusti A. et al., 2012). Показано, что цитокины играют роль в патогенезе аллергической астмы и хронической обструктивной болезни легких. Наименее изучена роль цитокинов в патогенезе у больных неаллергической астмой. Не проводилась сравнительная оценка значимости цитокинов при неаллергической астме и хронической обструктивной болезни легких.

Изучению роли эозинофильного катионного протеина при аллергической бронхиальной астме посвящено много работ (Meyer N. et al., 2014; Peona V. et al., 2014), при неаллергической астме и хронической обструктивной болезни легких исследования малочисленны (Balzano G. et al., 1999; Bizeto L. et al., 2008; Cianchetti S. et al., 2014). К сожалению, отечественных работ по изучению эозинофильного катионного протеина практически нет. Не проводилась сравнительная оценка значимости данного маркера при разных формах бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, и разных типах воспаления дыхательных путей.

По мнению авторов, нейтрофильная эластаза играет значительную роль в нейтрофильном воспалении дыхательных путей при бронхиальной астме (Горячкина Л.А. и соавт., 2012; Федосеев Г.Б. и соавт., 2014). По данным литературы, тяжелое течение астмы ассоциируется с активностью нейтрофильной эластазы в дыхательных путях (Monteseirin J., 2009). Описано, что нейтрофильная эластаза способствует развитию фиброзных изменений в бронхолегочной системе, что не исключает ее роли в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (Gregory A.D. et al., 2015). Однако, не проводилась сравнительная оценка нейтрофильной эластазы у больных с данной патологией.

На современном этапе недостаточно изучен иммунопатогенез неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, продолжается дискуссия о критериях воспаления дыхательных путей. Выделение специфических маркеров воспаления, уточнение его типа позволит оптимизировать базисную терапию с учетом иммунологических параметров.

Цель исследования

Усовершенствование диагностики типов воспаления дыхательных путей на основании комплексной оценки иммунологических маркеров для оптимизации базисной терапии у больных неаллергической 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. Выделить критерии эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления респираторного тракта с учетом изученных маркеров.

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

5. Определить эндотипы неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей и провести корреляционный анализ с показателями изученных цитокинов.

6. Оптимизировать базисную терапию у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких на основании разработанного алгоритма диагностики типов воспаления дыхательных путей.

Научная новизна

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 бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом типов воспаления дыхательных путей. Впервые предложенный алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких позволяет оптимизировать терапию при данной патологии.

На основании разработанной модели впервые предложена программа для ЭВМ с целью дифференцированного подхода к определению типа воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Изучена роль и проведен сравнительный анализ спонтанной и индуцированной продукции цитокинов (IL-4, IL-10, IL-6, IL-8) при неаллергической бронхиальной астме 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 обоснована и оптимизирована базисная терапия больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом типов воспаления дыхательных путей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в улучшение диагностики типов воспаления дыхательных путей. Научно обосновано и подтверждено два возможных типа воспаления – эозинофильный и нейтрофильный у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. В результате проведенной работы предложены дополнительные маркеры изученных типов воспаления дыхательных путей для совершенствования диагностики и повышения эффективности терапии у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Предложен алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, который позволяет 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).

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на изучении, анализе и обобщении данных имеющейся литературы по бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких, воспалению респираторного тракта при изучаемой патологии и спланирована в соответствии со структурой диссертационного исследования и поставленными задачами. Диагнозы «бронхиальная астма» и «хроническая обструктивная болезнь легких» были верифицированы на основании следующих международных рекомендательных документов:

Глобальная Стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2014) и Глобальная Стратегия лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2014). Работа выполнена на базе отделения аллергологии и пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №4» г. Пензы (главный врач – Водопьянов А.А.).

Дизайн исследования: простое, открытое, клиническое, сравнительное, проспективное, рандомизированное, контролируемое. **Критерии включения:** больные с диагнозом аллергической и неаллергической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, вне обострения (GINA, 2014); больные с диагнозом хронической обструктивной болезни легких среднетяжелого и тяжелого течения, вне обострения (GOLD, 2014); возраст больных от 40 до 65 лет; информированное согласие пациентов на участие в исследовании. **Критерии исключения:** легкая и крайне тяжелая степень тяжести бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; постоянный прием пероральных глюкокортикостероидов; психические заболевания; туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе; тяжелые и декомпенсированные заболевания других органов и систем; беременность и период лактации. Обследовано 146 пациентов и 17 здоровых лиц.

В работе применялись общеклинические (лабораторные и инструментальные), аллерго-иммунологические 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 с оценкой бронхиальной обратимости.

Аллерго-иммунологические исследования проводились сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Пензенского института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПИУВ - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) (заведующая ЦНИЛ – д.б.н., профессор Баранова Н.И.). Определение уровня общего 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. Для оценки спонтанной и фитогемагглютинин (ФГА)-индуцированной продукции цитокинов клетками иммунной системы был проведен тест *in vitro* (Хаитов Р.М. и соавт., 2009; Ащина Л.А., 2014). Забор крови производился натощак, из локтевой вены в стерильные стеклянные пробирки с гепарином. Полученную кровь разбавляли 1:5 стерильной средой 199 с солями Хэнкса и глутамином производства «ПанЭко» (Россия) с добавлением гентамицина (50 мкг/мл). Для оценки спонтанной продукции цитокинов к разведенной (1:5) крови добавляли стерильную среду 199 с солями Хэнкса и глутамином. Для оценки ФГА-индуцированной продукции клеток к разведенной (1:5) крови добавляли ФГА («ПанЭко», Россия) в конечной концентрации 50 мкг/мл. ФГА был выбран в качестве митогена из-за способности избирательно активировать Т-клетки, которые продуцируют изучаемые в исследовании цитокины. После инкубации в течение 24 часов при 37°C пробирки охлаждали при комнатной температуре, центрифугировали 20 минут при 2000 об/мин, отбирали супернатанты и замораживали при -20°C до анализа. Определение концентрации IL-4, IL-10, IL-6, IL-8 в супернатантах проводили 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). Концентрацию цитокинов выражали 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 результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и программы SPSS для проведения ROC-анализа. 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 с использованием метода корреляционного анализа по Спирмену. Для определения пороговых значений показателей и их чувствительности и специфичности использовали

ROC-анализ. Качественные признаки оценивались и сравнивались по методу χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для аллергической бронхиальной астмы, в основе которой лежит эозинофильный тип воспаления дыхательных путей, характерно повышение индуцированной продукции IL-4, спонтанной и индуцированной продукции IL-10. При неаллергической бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких, патологиях с преимущественно нейтрофильным типом воспаления, выявлены повышенные значения спонтанной и индуцированной продукции IL-6 и IL-8, при этом достоверно преобладала спонтанная и индуцированная продукция IL-6 при неаллергической бронхиальной астме и индуцированная продукция IL-8 при хронической обструктивной болезни легких.

2. Определены маркеры типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей характеризуется повышенным количеством эозинофилов в индуцированной мокроте и высоким уровнем эозинофильного катионного протеина в крови, нейтрофильный тип воспаления – повышенным абсолютным значением нейтрофилов и повышенным уровнем нейтрофильной эластазы в крови. Разработана модель диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом выделенных маркеров.

3. Выявлена гетерогенность неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом алерго-иммунологических параметров и диагностированных типов воспаления дыхательных путей. Выделены два эндотипа по типу воспаления: эозинофильный и нейтрофильный. При эндотипе неаллергической бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления оптимально назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в виде монотерапии или в сочетании с бронхолитиками, при эндотипе неаллергической бронхиальной астмы с нейтрофильным типом воспаления - комбинированной терапии 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 показана бронхолитическая терапия.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований, использование современных, объективных, высокочувствительных и специфичных методов исследования, которые поддерживаются программным обеспечением, позволяющим проводить статистический анализ полученных данных. Использование указанных методов, а также корректной статистической обработки, позволило количественно и качественно определить маркеры и разработать диагностику типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Диссертационная работа апробирована на заседании межкафедральной конференции ПИУВ - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 23А от 15 октября 2019 г.).

Материалы диссертационной работы были доложены на XXI научно-практической конференции, посвященной памяти академика Н.Н. Бурденко (Пенза, 2016); на XIX Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики лечения и реабилитации больных» (Пенза, 2017); на VI Межрегиональной научно-практической конференции «Сурская осень», приуроченной к 40-летию Клинической больницы №6 им. Г.А. Захарьина (Пенза, 2018); на XII Всемирном конгрессе по астме, ХОБЛ и иммунопатологии, I Международном конгрессе по молекулярной аллергологии, Всемирной школе по аллергии (WATS) (Москва, 2018); XX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке», «Отечественная медицина как основа развития современного здравоохранения» (Москва, 2018); конкурсе на получение стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики в 2019-2021 гг.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в выборе направления диссертационного исследования и выполнении всех его этапов, включая разработку дизайна исследования. Все пациенты осматривались лично автором, автором лично проводилась диагностика бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, интерпретация результатов комплексного обследования. Анализ литературы, ведение индивидуальных регистрационных карт пациентов и их отбор, апробация результатов научных исследований, формирование электронных баз данных, статистическая обработка, подготовка основных публикаций по материалам исследования выполнены лично автором.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 8 статей опубликованы в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, из них 1 статья в журнале, включенном в базу данных Scopus, получен патент на изобретение, разработана программа для ЭВМ.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенный алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких внедрен в работу отделения аллергологии и отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №4» и в работу врача аллерголога-иммунолога консультативно-диагностической поликлиники «Медицина для Вас» в г. Пензе. Основные результаты, положения и выводы диссертации, включая алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, включены в учебный процесс кафедры аллергологии и иммунологии ПИУВ - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Подготовлены методические рекомендации для врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Диссертация изложена на 128 страницах, содержит 19 таблиц, 22 рисунка. В библиографическом указателе приведены 200 источников, в том числе 64 работы отечественных авторов и 136 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В исследование было включено 163 человека. Обследованные лица были разделены на 4 группы. 1-ая группа (n=49) – больные с неаллергической бронхиальной астмой (НАБА), диагноз НАБА был установлен путем исключения наличия атопии к неинфекционным аллергенам; 2-ая группа (n=50) – больные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); 3-я группа (группа сравнения, n=47) – больные с аллергической бронхиальной астмой (АБА), диагноз АБА поставлен на основании отягощенного аллергологического анамнеза, подтвержденного наличием специфических IgE-антител к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам; 4-ая группа (n=17) – здоровые лица.

Средний возраст больных НАБА составил 56 лет, средняя длительность течения заболевания – 10 лет, мужчин было 13 человек (26,5%), женщин – 36 (73,5%). Средний возраст больных АБА составил 53 года, средняя длительность течения заболевания – 20 лет, мужчин было 7 человек (14,9%), женщин – 40 (85,1%). Поскольку группа с АБА являлась группой сравнения, в исследование были включены пациенты с подтвержденным аллергоанамнезом и уровнем эозинофилов в крови и/или в мокроте выше 3% (GINA, 2019; GOLD, 2019). Средний возраст больных ХОБЛ составил 57 лет, средняя длительность течения заболевания – 9 лет, мужчин было 37 человек (74,0%), женщин – 13 (26,0%).

Контролируемое течение заболевания наблюдалось у 11 (22,44%) больных НАБА, частично контролируемое – у 13 (26,54%), неконтролируемое – у 25 (51,02%). Контролируемое течение заболевания было у 19 (40,42%) больных АБА, частично контролируемое – у 16 (34,04%), неконтролируемое – у 12 (25,54%). Установлена атопия к следующим аллергенам: к пыльце деревьев, луговых и сорных трав у 17 (36,18%), к клещам бытовой пыли у 24 (51,06%) и к эпидермальным аллергенам у 6 (12,76%) пациентов.

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

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

Изучен цитокиновый профиль (IL-4, IL-10, IL-6, IL-8) в крови у больных БА и ХОБЛ (таблица 1). Помимо спонтанной продукции IL-4, IL-10, IL-6, IL-8, исследовали

индуцированную продукцию. Индуцированная продукция цитокинов показывает резервные возможности иммунокомпетентных клеток в ответ на действие патогенного фактора.

Таблица 1

Сравнительная оценка спонтанной и индуцированной продукции IL-4, IL-10, IL-6, IL-8 в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Цитокины, пг/мл	НАБА (n=49) Me [P25%; P75%]	ХОБЛ (n=50) Me [P25%; P75%]	АБА (n=47) Me [P25%; P75%]	Контрольная группа (n=17) Me [P25%; P75%]
IL-4 (спонт.)	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,30]	0,00 [0,00-0,00]
IL-4 (индуц.)	13,40* ^{***} [10,00-17,60]	9,60 ^{#, "} [2,40-21,60]	17,30* [13,40-24,80]	8,90 [2,40-16,90]
IL-10 (спонт.)	8,95* ^{***} [3,20-15,50]	3,01 ^{#, "} [2,30-9,40]	17,50* [3,50-21,60]	3,19 [2,40-7,50]
IL-10 (индуц.)	139,00* ^{***} [120,60-193,20]	129,03" [96,80-155,50]	161,80* [141,10-273,40]	130,31 [105,60-145,20]
IL-6 (спонт.)	399,00* ^{***} [239,90-494,70]	293,30* ^{#, "} [170,20-370,50]	94,40 [31,90-275,60]	54,10 [27,90-94,40]
IL-6 (индуц.)	9918,00* ^{***} [9886,00-9930,00]	9886,00* ^{#, "} [9860,00-9912,00]	9860,00 [9844,00-9886,00]	9844,00 [9840,00-9849,00]
IL-8 (спонт.)	586,20* ^{***} [567,30-587,00]	587,10* ^{#, "} [586,00-587,40]	450,50 [401,10-585,50]	427,40 [387,00-450,50]
IL-8 (индуц.)	9005,00* ^{***} [8064,00-9034,00]	9022,00* ^{#, "} [9002,00-9044,00]	6846,00 [6022,00-9016,00]	6014,00 [5786,00-6068,00]

Примечание: * – статистически значимое различие показателей между группами больных АБА, НАБА, ХОБЛ и контрольной группой; ** – статистически значимое различие показателей между группами больных НАБА и АБА); # – статистически значимое различие показателей между группами больных ХОБЛ и НАБА; " – статистически значимое различие показателей между группами больных ХОБЛ и АБА (Mann-Whitney тест, $p < 0,05$). спонт. – содержание цитокинов в супернатанте при спонтанной продукции клетками; индуц. – содержание цитокинов в супернатанте при ФГА-индуцированной продукции клетками.

Для АБА было характерно: повышение индуцированной продукции IL-4 (17,30 пг/мл), а также спонтанной и индуцированной продукции IL-10 (17,50 пг/мл; 161,80 пг/мл) в сравнении с контрольной группой, а также с больными НАБА и ХОБЛ ($p < 0,05$). У больных НАБА выявлено не только повышение индуцированной продукции IL-4 и спонтанной и индуцированной продукции IL-10, но также статистически значимое повышение спонтанной и индуцированной продукции IL-6 (399,00 пг/мл и 9918,00 пг/мл, соответственно) и IL-8 (586,20 пг/мл и 9005,00 пг/мл, соответственно) в сравнении с контрольной группой и больными АБА ($p < 0,05$). В отличие от АБА при НАБА преобладала продукция IL-6 и IL-8. В сравнении с больными ХОБЛ у больных НАБА

наблюдалось повышение уровня индуцированной продукции IL-4 в 1,3 раза выше, спонтанной продукции IL-10 в 3 раза выше чем в группе больных ХОБЛ ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ выявлены достоверно более высокие значения как спонтанной, так и индуцированной, продукции IL-6 и IL-8 в сравнении с контрольной группой и больными АБА ($p < 0,05$). Выявлена статистически значимая разница продукции цитокинов: спонтанная и индуцированная продукция IL-6 выше у больных НАБА, индуцированная продукция IL-8 выше у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основе патогенеза АБА лежит Th2 тип иммунного ответа. АБА является фенотипом астмы с аллергическим типом воспаления, что согласуется с данными литературы (Carr T.F. et al., 2016). Повышение IL-4 при НАБА можно объяснить активацией воспалительных процессов через неспецифические факторы (эотоксин) (Steinke J.W. et al., 2001). IL-10, являясь регулятором иммунного ответа, принимает участие в воспалении дыхательных путей как у больных АБА, так и у больных НАБА. Известна роль IL-6 в ремоделировании бронхиального дерева (Chung K.F., 2001; Zeng Y.Y. et al., 2019), что может приводить к более тяжелому и неконтролируемому течению астмы и резистентности к лечению ИГКС, что характерно для клинического течения НАБА. IL-8, являясь хемоаттрактантом, способствует привлечению нейтрофилов в очаг воспаления и поддержанию нейтрофильного воспаления респираторного тракта, что более выражено и значимо для больных ХОБЛ. По преобладающей продукции IL-8 можно предполагать нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при изучаемой патологии. Таким образом, изученные цитокины играют важную роль в патогенезе БА и ХОБЛ. Иммунопатогенез АБА протекает по Th2 иммунному ответу. При НАБА иммунный ответ может реализоваться двумя путями (Th2 и не-Th2). В патогенезе ХОБЛ преобладает не-Th2 тип иммунного реагирования.

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

Согласно данным литературы тип воспаления определяется по количеству эозинофилов и нейтрофилов в крови и мокроте (Ненашева Н.М., 2019; Lemiere C. et al., 2006; Pavord I.D. et al., 2016). С этой целью был изучен клеточный состав ИМ и крови.

При исследовании ИМ достоверно высокий уровень нейтрофилов выявлен у больных НАБА (73,00% от всех клеток в образце) и ХОБЛ (78,00% от всех клеток в образце) по сравнению со здоровыми лицами и больными АБА ($p < 0,05$). Статистически значимое повышение количества эозинофилов в ИМ отмечалось у больных АБА (10,00% от всех клеток в образце) и НАБА (1,03% от всех клеток в образце) в сравнении с контрольной

группой и больными ХОБЛ ($p < 0,05$). 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 контрольной группой и больными АБА ($p < 0,05$). Количество эозинофилов, как в процентном отношении, так и в абсолютных значениях, статистически значимо было повышено у больных АБА по сравнению с контрольной группой и больными НАБА ($p < 0,05$). 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 (рисунок 1а) 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 1б) 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) ($p < 0,05$).

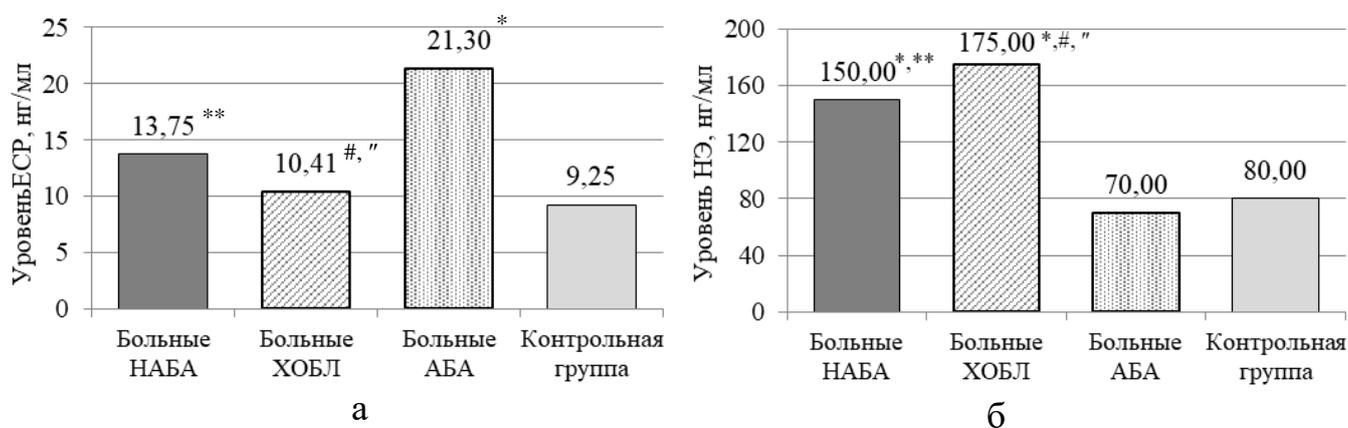


Рисунок 1 – Уровень эозинофильного катионного протеина (а) и нейтрофильной эластазы (б) у больных с различными формами бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Примечание: * – статистически значимое различие показателей между группами больных АБА, НАБА, ХОБЛ и контрольной группой; ** – статистически значимое различие показателей между группами больных НАБА и АБА); # – статистически значимое различие показателей между группами больных ХОБЛ и НАБА; " – статистически значимое различие показателей между группами больных ХОБЛ и АБА (Mann-Whitney тест, $p < 0,05$).

При сравнении групп больных НАБА и ХОБЛ, уровень НЭ статистически выше был у больных ХОБЛ ($p < 0,05$). ЕСР значительно повышен у больных АБА, являясь продуктом эозинофилов, рассматривается его важная роль при эозинофильном типе воспаления дыхательных путей. Высокий уровень НЭ у больных НАБА и ХОБЛ подтверждает ее роль при нейтрофильном типе воспаления. Таким образом, ЕСР и НЭ играют значимую роль в патогенезе типов воспаления дыхательных путей при БА и ХОБЛ.

Тип воспаления дыхательных путей имеет общие физиологические закономерности и не имеет специфических признаков по нозологии. Тип воспаления дыхательных путей может отличаться интенсивностью процесса, а качественная характеристика типа воспаления схожа у больных, как БА, так 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 рекомендательными документами (GINA, 2014; GOLD, 2014). Группу Б ($n=81$, 55,48%) составили больные НАБА ($n=39$) и ХОБЛ ($n=42$), уровень эозинофилов в крови которых не превышал 3%. При сравнении групп А и Б между собой и контрольной, отмечалось статистически значимое различие, как по уровню ЕСР (рисунок 2а), так и по уровню НЭ (рисунок 2б) 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.

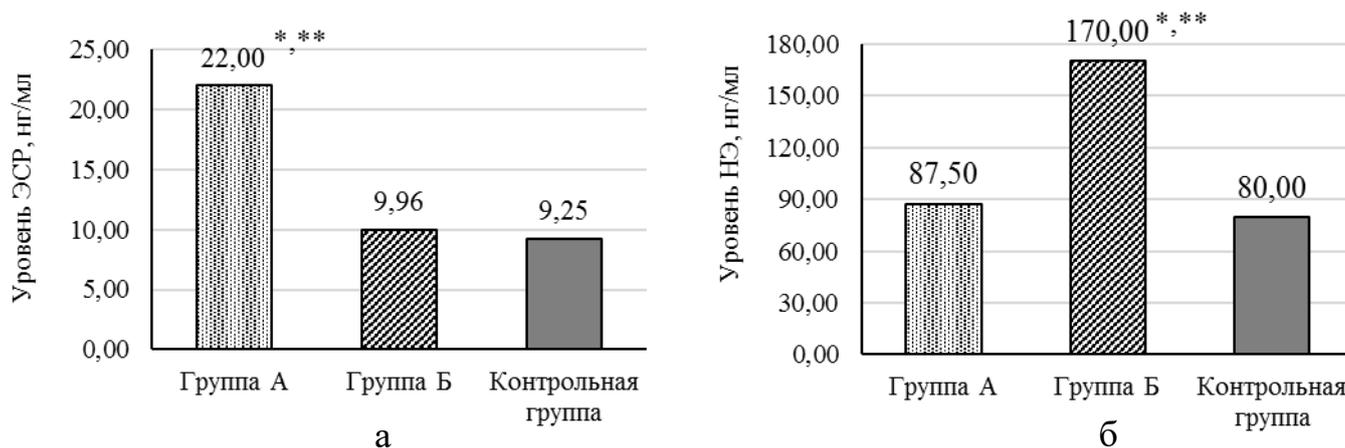


Рисунок 2 – Уровень эозинофильного катионного протеина (а) и нейтрофильной эластазы (б) при разных типах воспаления у больных с бронхообструктивными заболеваниями
 Примечание: * – статистически значимое различие показателя между группами больных А, Б и контрольной группой; ** – статистически значимое различие показателя между группами больных А и Б (Mann-Whitney тест, $p < 0,05$).

Группа А - больные с уровнем эозинофилов в крови более 3%,

Группа Б - больные с уровнем эозинофилов в крови менее 3%.

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 группы А ($n=65$) и больными группы Б ($n=81$). Для нейтрофильного типа воспаления дыхательных путей критерий принадлежности обозначили как 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 в ИМ в процентном отношении (ЭозМ), уровень ЕСР и НЭ в крови. Разработана модель, дающая возможность дифференцировать воспаление дыхательных путей на нейтрофильный и эозинофильный тип.

Обозначили тип воспаления дыхательных путей как y , x_1 – количество эозинофилов в 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 в диапазоне 0-0,4 баллов предполагается нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ; при y , равном 0,6 баллов и выше, – эозинофильный тип воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ.

При промежуточном значении y от 0,41 до 0,59 баллов необходимо использовать пороговые значения параметров ЕСР, НЭ, ЭозМ и НфК абс., полученные в результате проведенного ROC-анализа. Уровень ЕСР, равный 19,92 нг/мл и выше (чувствительность 90,00% и специфичность 89,70%), и ЭозМ, равный 3,50% и выше (чувствительность 82,90%, специфичность 82,90%), можно рассматривать в качестве дополнительных критериев эозинофильного воспаления дыхательных путей. В то же время уровень НЭ, равный 135,00 нг/мл и выше (чувствительность 85,30% и специфичность 77,10%), и НфК абс., равный $5,38 \times 10^9/\text{л}$ и выше (чувствительность 72,20%, специфичность 73,90%), являются критериями нейтрофильного воспаления дыхательных путей.

С помощью разработанной 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%, эндотип ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления – у 22,00% больных, эндотип ХОБЛ с нейтрофильным типом – у 78,00%.

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену не выявил взаимосвязи спонтанной и индуцированной продукции изученных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-6, IL-8) с выделенными эндотипами НАБА и ХОБЛ. Спонтанная и индуцированная продукция изученных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-6, IL-8) лимфоцитами периферической крови не является значимой в формировании эндотипов. Данный вопрос требует дальнейшего более углубленного изучения.

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

В клинической практике встречаются пациенты БА, которые резистентны к высоким дозам ИГКС. Добавление бронхолитической терапии к ИГКС позволяет улучшить контроль заболевания. Выбор и объем терапии происходит эмпирическим путем, без учета типа воспаления дыхательных путей. С учетом типа воспаления можно прогнозировать эффективность терапии у больных БА и определить выбор базисной терапии в пользу или только монотерапии ИГКС или комбинированной терапии.

До настоящего времени не существует единого мнения и остается дискуссионным вопрос о назначении ИГКС при ХОБЛ. Современная концепция терапии предполагает назначение больным ХОБЛ бронхолитических препаратов (ДДБА, ДДАХП) или их комбинацию. Терапия ИГКС у больных ХОБЛ ограничена, из-за высокого риска развития побочных эффектов (пневмония, остеопороз, сахарный диабет и другие). ИГКС рекомендуется назначать только в дополнение к проводимой бронхолитической терапии у больных ХОБЛ с БА в анамнезе, с эозинофилией крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения более 3%) и частыми обострениями заболевания (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) (GOLD, 2019).

На основании выделенных эндотипов НАБА и ХОБЛ проведена коррекция терапии больным с данной патологией. Монотерапия ИГКС назначена 5 (10,20%) больным эндотипом НАБА с эозинофильным типом воспаления. Комбинированная терапия ИГКС с ДДБА рекомендована 15 (30,62%) больным эндотипом НАБА с эозинофильным типом воспаления и 29 (59,18%) больным эндотипом НАБА с нейтрофильным типом воспаления. Увеличилась доля пациентов с НАБА, получающих комбинированную терапию ($\chi^2=5,29$, $p=0,03$). 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 84,00% до 22,00% ($\chi^2=38,58$, $p=0,01$), что более оптимально для снижения риска возникновения побочных эффектов стероидов.

Алгоритм определения эндотипа неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких и выбора базисной терапии

На основании модели разработан алгоритм определения эндотипов НАБА и ХОБЛ с учетом значимых маркеров (рисунок 3), что способствует дифференцированному подходу к диагностике НАБА и ХОБЛ с учетом типов воспаления дыхательных путей и оптимизации лечения больных с данной патологией. 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. Предложенный алгоритм поможет практическому врачу в выборе обоснованной терапии больным с НАБА и ХОБЛ.

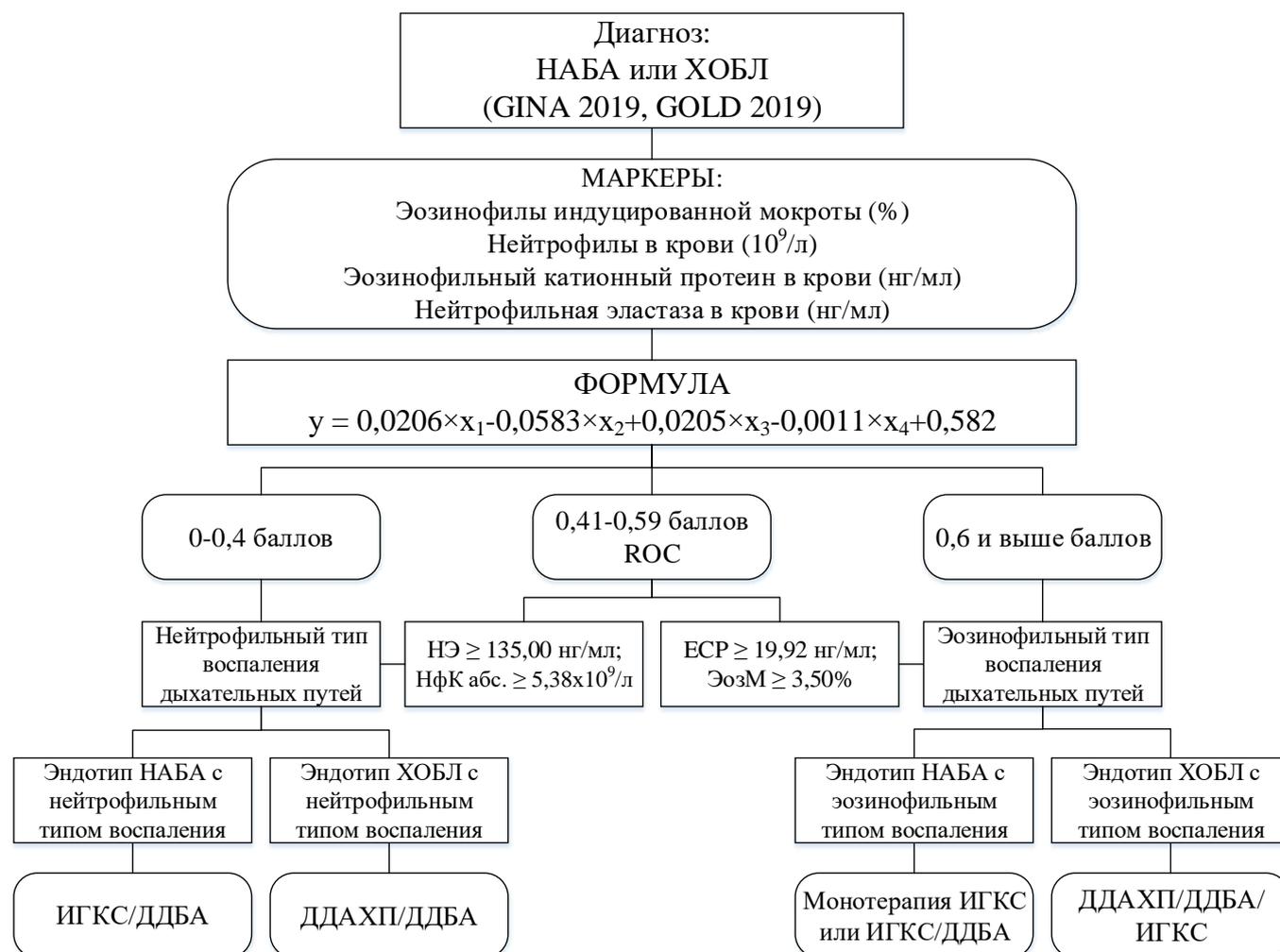


Рисунок 3 – Алгоритм определения эндотипа неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких и выбора базисной терапии

Проведенное исследование позволило выделить значимые маркеры типов воспаления и определить соответствующие критерии, разработать модель и алгоритм диагностики эндотипов НАБА и ХОБЛ и оптимизировать базисную терапию у больных с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов имеет большое значение в патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. У больных аллергической бронхиальной астмой достоверно повышена индуцированная продукция IL-4 и спонтанная и индуцированная продукция IL-10. Для больных неаллергической

бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких достоверно выявлено повышение спонтанной и индуцированной продукции IL-6 и IL-8.

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

3. Критериями эозинофильного типа воспаления дыхательных путей являются: количество эозинофилов в индуцированной мокроте (3,50% и выше) и уровень эозинофильного катионного протеина в крови (19,92 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 нг/мл и выше).

4. Разработан алгоритм 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 предполагает нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей; 0,6 баллов и выше – эозинофильный тип воспаления дыхательных путей.

5. Выделены два эндотипа неаллергической формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Эндотип с эозинофильным типом воспаления установлен у 32,65% больных неаллергической бронхиальной астмой и у 22,00% больных хронической обструктивной болезнью легких. Эндотип с нейтрофильным типом воспаления выявлен у 67,35% больных неаллергической бронхиальной астмой и у 78,00% больных хронической обструктивной болезнью легких. Корреляции повышенной или пониженной продукции изученных цитокинов с тем или иным эндотипом неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких выявлено не было.

6. На основании разработанного алгоритма диагностики типов воспаления дыхательных путей обоснованы дифференцированные подходы к базисной терапии больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. При эндотипе неаллергической бронхиальной астмы с эозинофильным типом

воспаления показаны ингаляционные глюкокортикостероиды в виде монотерапии или в сочетании с бронхолитиками, при эндотипе неаллергической 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.

Практические рекомендации

1. Аллергологам-иммунологам, пульмонологам, врачам общей практики, терапевтам необходимо пользоваться алгоритмом диагностики эндотипов неаллергической бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких для своевременного определения типа воспаления и оптимизации базисной терапии.

2. В стандарт обследования больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких следует включать исследование эозинофильного катионного протеина и нейтрофильной эластазы в крови для определения типов воспаления дыхательных путей. Уровень эозинофильного катионного протеина 19,92 нг/мл и выше в крови позволяет диагностировать эозинофильный тип воспаления, уровень нейтрофильной эластазы 135,00 нг/мл и выше – нейтрофильный тип воспаления. Диагностическая ценность эозинофильного катионного протеина и нейтрофильной эластазы как маркеров определяется высокой чувствительностью и специфичностью (90,00% и 89,70% для эозинофильного катионного протеина; 85,30% и 77,10% для нейтрофильной эластазы).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение типов воспаления дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ имеет перспективу дальнейшего развития. Следует продолжить изучение типов воспаления в контексте сочетания БА и хронического синусита, поскольку имеется анатомо-физиологическая связь верхних и нижних дыхательных путей, следовательно, тип воспаления дыхательных путей может коррелировать с типом воспаления слизистой оболочки полости носа. Актуально изучение типов воспаления у больных с астмой и полипозом носа.

Выраженная продукция определенных цитокинов является обоснованием для таргетной терапии при БА и ХОБЛ. Данные направления являются актуальными в современной респираторной медицине. Не изучена также роль генетических предикторов в формировании типов воспаления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трушина, Е.Ю. Динамика заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы и ХОБЛ в Пензенской области / **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Е.М. Костина, Б.А. Молотилов, И.Ю. Коротин, П.П. Носанов // Материалы XXI конгресса «Человек и лекарство», Москва, 7-11 апреля 2014 г. – Москва, 2014. – С.341-342.

2. Трушина, Е.Ю. ХОБЛ и бронхиальная астма: заболеваемость, смертность и социальная значимость / **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Е.М. Костина // Материалы III Международной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы», Казань, 16 апреля 2014 г. – Казань, 2014. – С.211-216.

3. Костина, Е.М. Дискуссионные вопросы диагностики различных фенотипов бронхиальной астмы и ХОБЛ / Е.М. Костина, Б.А. Молотилов, В.А. Типикин, **Е.Ю. Трушина** // Материалы III Международной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы», Казань, 16 апреля 2014 г. – Казань, 2014. – С.112-117.

4. Типикин, В.А. Распространенность и первичная инвалидность по причине хронической обструктивной болезни легких в Пензенской области / В.А. Типикин, С.Ю. Ганина, Л.Н. Иванова, И.Ю. Коротин, **Е.Ю. Трушина**, П.П. Носанов, Н.В. Назарова, Т.Г. Бушуева // Материалы XVII Научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», Пенза, 10 сентября 2014 г. – Пенза, 2014. – С.202.

5. Трушина, Е.Ю. Бронхиальная астма – социально значимое заболевание / **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Е.М. Костина // Материалы IX Всемирного Конгресса по иммунопатологии и респираторной аллергии, Сочи-Дагомыс, 9-12 октября 2014 г. – Сочи-Дагомыс, 2014. – С.202.

6. Трушина, Е.Ю. Особенности клинического течения сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Е.М. Костина // Материалы XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва 14-17 октября 2014 г. – Москва, 2014. – С.71.

7. Трушина, Е.Ю. Оценка показателей функции внешнего дыхания, оксида азота в выдыхаемом воздухе и клеточного состава мокроты у больных бронхиальной астмой / **Е.Ю. Трушина** // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Иммунопатология и иммунореабилитация: от теории к практике», Пенза, 21-22 мая 2015 г. – Пенза, 2015. – С.72-73.

8. Трушина, Е.Ю. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: реалии клинической практики / **Е.Ю. Трушина**, П.П. Носанов, Н.В. Назарова, Т.Г. Бушуева, Ю.Р. Автамонова, Е.Ю. Панова // Actual science. – 2016. – Том 2, №3. – С.17-18.

9. **Костина, Е.М. Сравнительный анализ клинических, функциональных показателей у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием / Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина, Б.А. Молотиллов, В.А. Типикин, Н.В. Беренштейн // Врач - аспирант. – 2016. – № 2,1 (75). – С.133-139.**

10. Трушина, Е.Ю. Особенности клинического течения «синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких» / **Е.Ю. Трушина**, Е.М. Костина, Г.Н. Тарасеева // Материалы XXI научно-практической конференции памяти академика Н.Н. Бурденко, Пенза, 27 апреля 2016 г. – Пенза, 2016. – С.162-168.

11. Беренштейн, Н.В. Оптимизация терапии бронхиальной астмы тяжелого течения / Н.В. Беренштейн, Е.М. Костина, Г.Н. Тарасеева, **Е.Ю. Трушина** // Материалы IX Всемирного Конгресса по аллергии, астме и ХОБЛ, Санкт-Петербург, 1-4 июля 2016 г. – Санкт-Петербург, 2016. – С.132.

12. Трушина, Е.Ю. К вопросу сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / **Е.Ю. Трушина**, Е.М. Костина, Б.А. Молотиллов, Н.В. Беренштейн, В.А. Типикин // Материалы IX Всемирного Конгресса по аллергии, астме и ХОБЛ, Санкт-Петербург, 1-4 июля 2016 г. – Санкт-Петербург, 2016. – С.132.

13. Трушина, Е.Ю. Больные с «overlap-синдромом» в клинической практике врача / **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Н.В. Назарова, Ю.Р. Автамонова, Т.Г. Бушуева, Е.Ю. Панова // Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», Пенза, 27 октября 2016 г. – Пенза, 2016. – С.263-264.

14. Трушина, Е.Ю. Оценка качества жизни больных с сочетанным диагнозом: хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма на фоне тройной

комбинированной терапии / **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Г.Н. Тарсеева, Н.В. Назарова, Ю.Р. Автамонова, Т.Г. Бушуева, Е.Ю. Панова // Сборник материалов XIX Межрегиональной научно-практической конференции ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», Пенза, 23 июня 2017 г. – Пенза, 2017. – С.455-456.

15. **Костина, Е.М. Клинический опыт применения гликопиррония бромида у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3 // [Электронный ресурс] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26491>**

16. Трушина, Е.Ю. Оценка клиничко-функциональных показателей у больных с overlap-синдромом: бронхиальная астма-хроническая обструктивная болезнь легких на фоне терапии гликопирронием бромида // **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Г.Н. Тарсеева, Н.В. Назарова, Ю.Р. Автамонова, Т.Г. Бушуева, Е.Ю. Панова // Материалы XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 17-20 октября 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С.218.

17. **Трушина, Е.Ю. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Н.И. Баранова, В.А. Типикин // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4 // [Электронный ресурс] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799>.**

18. Трушина, Е.Ю. Роль некоторых цитокинов у больных неаллергической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / **Е.Ю. Трушина**, В.А. Типикин, Г.Н. Тарсеева, Н.В. Назарова, Ю.Р. Автамонова, Т.Г. Бушуева, Е.Ю. Панова, К.А. Лавреньева // Материалы XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 16-19 октября 2018 г. – Москва, 2018. – С. 40-41.

19. Трушина, Е.Ю. Биомаркеры эозинофильного фенотипа хронической обструктивной болезни легких / **Е.Ю. Трушина**, Е.М. Костина // Материалы XII Всемирного Конгресса по аллергии, астме и ХОБЛ, Москва, 18-21 октября 2018 г. – Москва, 2018. – С.110-111.

20. **Костина Е.М. Модель типа воспаления дыхательных путей с учетом основных маркеров у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина, Б.А. Молотиллов, Н.И. Баранова, В.А. Типикин // Аллергология и иммунология. – 2018. – Том 19, № 4. – С. 181-186.**

21. Трушина, Е.Ю. Сравнительный анализ цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 при неаллергической бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Н.И. Баранова, Б.А. Молотилов, В.А. Типикин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 4. – С. 82-86.

22. Трушина, Е.Ю. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Б.А. Молотилов, В.А. Типикин, Н.И. Баранова // Медицинская иммунология. – 2019. – Том 21, № 1. – С. 89-98.

23. Костина, Е.М. Роль нейтрофильной эластазы и IL-8 в патогенезе типа воспаления у больных неаллергической бронхиальной астмой / Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2019. – Том 21, № 3. – С. 22-26.

24. Костина, Е.М. Роль эозинофильного катионного протеина в формировании эозинофильного типа воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 6 // [Электронный ресурс] <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-5.pdf>.

25. Патент 2678577, Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Заявитель и патентообладатель: ПИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (RU). – №2017137570; заявл. 26.10.2017; опубл. 30.01.2019, Бюл. №4. – 7 с.

26. Программа для определения типа воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Ю.С. Коновалова, А.Н. Лунев – № 2017660542; заявл. 09.10.2017; зарег. 14.02.2018. № 2018612296. – 2 с.

Учебно-методические работы

27. Трушина, Е.М. Алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких : метод. рекомендации / Трушина Е.Ю., Костина Е.М. – Пенза, 2018. – 12 с. (утверждено на Ученом Совете ПИУВ - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, приказ №7 от 23.10.2018).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБА	– аллергическая бронхиальной астмы
БА	– бронхиальная астма
ДДАХП	– длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА	– длительно действующие β_2 -агонисты
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМ	– индуцированная мокрота
ИФА	– иммуноферментный анализ
НАБА	– неаллергическая бронхиальной астмы
НфК абс.	– абсолютное значение нейтрофилов в крови
НЭ	– нейтрофильная эластаза
ФГА	– фитогемагглютинин
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНИЛ	– Центральная научно-исследовательская 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