

Особенности хронической обструктивной болезни легких при бронхиальной астме и клеточный состав оксида азота и мокроты

Шерзод Бахадирович Мурадов
Давлатшоҳ Усманович Нумонов
Отамурод Бекназарович Муминов
Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: В работе представлены результаты исследования особенностей клинико-функциональных показателей, содержания выдыхаемого оксида азота и клеточного состава индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой, осложненной хронической обструктивной болезнью легких. Показано, что сочетание этих заболеваний характеризуется более тяжелым течением, снижением функции дыхания, гиперинфляцией и повышением концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе по сравнению с тяжелой бронхиальной астмой. В исследовании приняли участие пятьдесят семь человек, которые были разделены на три группы. В первую группу вошли 20 больных бронхиальной астмой, во вторую группу - 19 больных с осложнениями бронхиальной астмы и ХОБЛ, в третью группу - 19 больных ХОБЛ. Во всех случаях проводилось общеклиническое обследование, оценка функционального состояния органов дыхания с помощью спирографии и плетизмографии, исследования клеточного состава индуцированной мокроты и содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, оксид азота, мокрота

Features of chronic obstructive pulmonary disease in bronchial asthma and the cellular composition of nitric oxide and sputum in it

Sherzod Baxadirovich Muradov
Davlatshox Usmanovich No'monov
Otamurod Beknazarovich Muminov
Samarkand medical university

Abstract: The results of the study on the characteristics of clinical and functional parameters, nitric oxide content of the exhalation, and cell composition of

the induced sputum in the bronchial asthma patient complicated with chronic obstructive pulmonary disease are shown. The combination of these diseases, compared to severe asthma, resulted in a more severe course, decreased lung function, hyperinflation, and higher nitric oxide content in exhalation. The study population consisted of 57 patients and was divided into 3 groups. The first group consisted of 20 patients with BA, the second group consisted of 19 patients combined with BA+COPD, and the third group consisted of 19 patients with COPD. In all cases, general laboratory tests, evaluation of the functional state of the respiratory system using spirometry and body plethysmography, study of the cellular composition of induced sputum, and study of the content of nitric oxide in exhalation were carried out.

Keywords: bronchial asthma, nitric oxide, phlegm

Введение

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются двумя наиболее распространенными независимыми заболеваниями дыхательных путей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ поражает 23 000 миллионов человек во всем мире. Ожидается, что к 2020 году ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смерти, поскольку от этого заболевания ежегодно умирают 2,74 миллиона человек [1]. Долгое время ХОБЛ диагностировалась в основном у мужчин, но в настоящее время распространенность ХОБЛ у женщин растет в связи с глобальным ростом употребления табака среди женщин.

Примерно 300 миллионов человек во всем мире страдают астмой, или каждый 20-й человек на планете. Заболеваемость астмой во всем мире составляет 1-18%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год от астмы умирают 250 000 человек. Аналитические и прогнозные исследования показывают, что к 2025 году из-за растущей урбанизации от 10 до 150 миллионов человек могут страдать астмой. Социально-экономическая значимость ХОБЛ и астмы требует детального изучения коморбидности обоих заболеваний у одного и того же пациента. Несмотря на четкие диагностические критерии, их бывает трудно отличить [4]. В 2014 году впервые был выявлен синдром ACOS - сочетанный синдром БА и ХОБЛ. Совокупная заболеваемость астмой и ХОБЛ колеблется от 12,1 до 55,2% у пациентов с ХОБЛ (13). Учитывая социально-экономическую значимость ХОБЛ и астмы, необходимы детальные исследования их сочетания у одного и того же пациента. Несмотря на четкие диагностические критерии, различение этих заболеваний может быть затруднено [4]. В 2014 году впервые был выявлен синдром ACOS - сочетанный

синдром БА и ХОБЛ. Совокупная заболеваемость астмой и ХОБЛ колеблется от 12,1 до 55,2% и от 13,3 до 61,0% у пациентов с ХОБЛ.

Морфологической основой обоих заболеваний является хроническое воспаление бронхиального дерева, которое вызывает бронхоконстрикционные реакции, нарушающие целостность эпителиального слоя и вызывающие бронхоспазм [7, 8]. Известно, что курение вызывает дисбаланс между протеазами и антипротеазами в легочной ткани и усиливает воспаление из-за системного окислительного стресса [9, 10]. Следует отметить, что риск развития ХОБЛ у астматиков значительно выше, чем у некурящих, но интенсивность курения, как правило, ниже, чем у одних только пациентов с ХОБЛ [11]. В то же время существуют значительные различия в воспалительных свойствах астмы и ХОБЛ. По определению, "синдром ACOS характеризуется постоянным ограничением воздушного потока, некоторыми симптомами, связанными с астмой, и некоторыми симптомами, связанными с ХОБЛ" [12]. В настоящее время БА и ХОБЛ можно диагностировать по 3 характерным признакам БА и 3 характерным признакам ХОБЛ.

Цель исследования:

Комплекс клинико-функциональных показателей при БА и ХОБЛ, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и изучение клеточного состава индуцированной мокроты.

Материал и методы

Всего было опрошено 57 респондентов, которые были разделены на 3 группы. Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 75 лет; получено информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие в анамнезе хронических заболеваний легких, за исключением бронхиальной астмы и ХОБЛ, сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболеваний сердца (инфаркт миокарда, коронарный ангиогенез, хроническая сердечная недостаточность) в течение года до поступления (II и III стадии). Что касается беременных и кормящих женщин, то в 1-ю группу вошли 20 пациенток с БА, 19 пациенток со 2-й группой - БА и ХОБЛ и 18 пациенток с 3-й группой - ХОБЛ (таблица 1). Все пациентки были госпитализированы в респираторно-аллергологический центр ККБ. Во 2-й и 3-й группах было больше мужчин (68,4% и 83,3% соответственно, $p=0,039$ и $p=0,003$), но среди пациентов с БА было больше женщин; возраст пациентов с БА составил 51 (46 и 59) год, что значительно ниже, чем во 2-й и 3-й группах ($p=0,019$ и $p=0,004$ соответственно). - Я не собираюсь этого делать.

Основные клиничко-анамнестические данные

Показатель	БА	БА+ХОБЛ	ХОБЛ	Значимость различий
Возраст	Me	51	60	58,5
М	Абс	7/35	13/68,4	15/83,6
Ж	Абс	13/65	6/31,5	3/16,6
Давность заболевания	Me	7	11	4
Курение	Абс	7/35	14/73,2	18/100
Стаж курения	Me	20	34,5	38
Индекс пачка	Me	20	23,5	38

Диагноз БА был подтвержден у пациентов не более чем с тремя признаками ХОБЛ. Все пациенты прошли клиническое обследование по шкале mrs, включая сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку симптомов заболевания и одышки.

Тесты на функцию внешнего дыхания (ФВД) включают системную плетизмографию (измерение функционального остаточного объема легких (ФЖЕЛ), общего активного объема легких (TVC), остаточного объема легких (RLV) и его соотношения (RLV/RLV), сопротивления дыхательных путей при вдохе (SDP) и форсированной емкости легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и индекс Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ). Индуцированную мокроту исследовали путем непрерывной ингаляции 3%, 4% и 5% раствора хлорида натрия из ультразвукового небулайзера (Omron, Япония) в течение 5 минут при количестве отсчетов не менее 400 в поле зрения 100 после контроля функции внешнего дыхания. Результирующее количество ячеек выражается в процентах.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием программы Statistica версии 7.0. Количественные значения выражены в виде медианы (Me) и межквартильных интервалов (Q1 и Q3), где Q1 - 25-й перцентиль, а Q3 - 75-й перцентиль. Качественные переменные были описаны в абсолютных и относительных частотах (перцентильях). Непараметрический U-критерий Манна-Уитни использовался для анализа межгрупповых сравнений количественных переменных (нормальное распределение выборок, определенное методом Колмогорова-Смирнова и критерием Шапиро-Уилка, было стационарным), а взаимосвязь между функциями оценивалась с помощью корреляционного анализа и расчета корреляции Спирмена. Считалось, что разница была статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наибольшая продолжительность заболевания составила 11 лет (5,5 лет; 20 лет) у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и ХОБЛ. У пациентов с сопутствующими заболеваниями, включенных в данное исследование, следует подчеркнуть, что ХОБЛ развилась на фоне длительного течения БА. Кроме того, у пациентов из 3-й группы минимальный период заболевания

составлял 4 года (3; 5,75), что может быть связано с задержками в диагностике и лечении.

Согласно полученным данным, курение было фактором риска развития ХОБЛ в 3% случаев из 100 в группе. Интенсивность курения у пациентов с ХОБЛ была достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p=0,003$ и $p=0,006$). При оценке клинических проявлений у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ было достоверно больше обострений бронхиальной астмы на 6-й день (3,5 и 8-й), чем в 1-й группе ($p=0,031$) и 2-й группе ($p=0,029$): 3 (2; 5) Соответственно, 2(1; 2,75). Потребность в β_2 -агонистах короткого действия (БАБ) была наиболее высокой при сочетании БА и ХОБЛ. Кроме того, высокие дозы ИГКС чаще применялись у 63,2% пациентов с БА и ХОБЛ (15%, $p=0,004$ и 42,1%, $p=0,046$ соответственно).

Одним из показателей тяжести заболевания является количество обострений и госпитализаций в год. Результаты показали, что число обострений, потребовавших госпитализации, было самым высоким у пациентов с БА (1,5;3,25) ($p=0,279$) и ХОБЛ (-2(1;2) ($p=0,031$)), по сравнению с 2(1,5;3) у пациентов с сопутствующими заболеваниями..

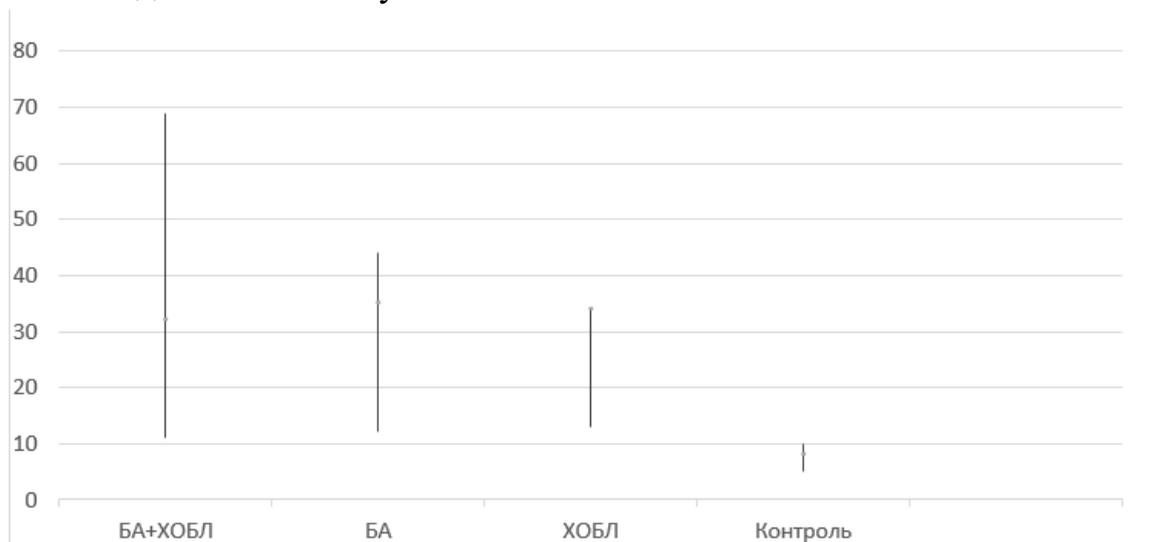
Нарушение бронхиальной проходимости регистрировалось по данным спирометрии во всех группах. Наиболее значимое изменение ($p<0,05$) наблюдалось у пациентов с ХОБЛ, наименьшее - у пациентов с БА. Скоростной индекс у пациентов с поражением имел среднее значение (табл. 2).

Показатель	БА	БА+ХОБЛ	ХОБЛ	Значимость различий
ФЖЕЛ, от должного	83,7 (74,8-88,1)	79,15 (70,1-88,38)	57,65 (53,652-64,975)	П1-3=0,83 П1-2<0,001 П1-3<0,001
ОФВ1, от должного	58,15 (50,93-66,4)	47 (40,8-62,95)	27,55 (24,4-32,93)	П1-3=0,177 П1-2<0,001 П1-3<0,001
ФВВ1/ФЖЕЛ, от должного	71,32 (65,9-75,15)	55,57 (48,78-62,16)	38,45 (35,7-41,64)	П1-3=0,004 П1-2<0,001 П1-3<0,001

В ходе исследования изменения показателей спирометрии в группе пациентов с ХОБЛ сравнивались в зависимости от стажа курения и с использованием Sphf1 ($r=-0,50$, $p=0,041$) и FGEL ($r=-0,57$, $p=0,016$), 1 пачки Sphf1 в год ($r=-0,49$, $p=0,038$) и Sphf1/FGEL ($r=-0,48$, $p=0,039$), sphf1/FGEL ($r=-0,58$, $p=0,039$). ($r=-0,48$, $p=0,039$), sphf1/FGEL ($r=-0,48$, $p=0,039$), как было показано, коррелирует с интенсивностью курения, что подтверждается отрицательной корреляцией между этими двумя показателями..Это подтверждается отрицательной корреляцией между этими показателями. Кроме того, снижение ОФВ1 было связано с увеличением индекса MRS ($r=-0,68$, $p=0,014$).

Плетизмографические данные о состоянии тела свидетельствуют об увеличении дыхательного сопротивления при вдохе и выдохе во всех группах (табл. 3) и АД ($p < 0,05$), которое является самым высоким у пациентов с ХОБЛ и свидетельствует о чрезмерном расширении тканей легких. Как свидетельствует прямая корреляция между бронхиальным сопротивлением на выдохе и суточной потребностью в САДС, в группе пациентов с ХОБЛ повышенное бронхиальное сопротивление коррелировало с длительностью заболевания, о чем свидетельствует прямая корреляция между плетизмографией и наличием гипервентиляции легких с ОФВ1/ФЖЕЛ и ОФВ1 ($r = 0,59$, $p = 0,015$; $r = 0,8$, $p < 0,001$). У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ тяжесть легочной гиперинфляции была связана с повышенной потребностью в неотложной медицинской помощи ($r = 0,81$, $p = 0,039$); в группе астматиков наблюдалось увеличение частоты приступов удушья (97, $p = 0,004$).

Таким образом, концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе была значительно выше при сопутствующих заболеваниях по сравнению с БА и ХОБЛ (0,001 и 0,003 соответственно) (рис. 1) и были связаны с рядом обострений ($p < 0,001$ и $p = 0,003$) [12], что указывает на эозинофилию при воспалении дыхательных путей.



Отклонения от нормального клеточного состава мокроты позволяют определить тип воспаления по содержанию в мокроте эффекторных воспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги. К ним относятся эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги. Поскольку эозинофилы первыми реагируют на патогенные микроорганизмы и вызывают воспаление, их количество зависит от активности процесса. 1. Одним из наиболее важных методов исследования является подсчет клеток мокроты и редактирование карты клеток, показывающей процентное содержание каждого типа клеток. В результате обширных исследований было идентифицировано 4 фенотипа клеток. 1) эозинофилы ($>2\%$

эозинофилов), 2) нейтрофилы (>61% нейтрофилов), 3) смешанные, 4) незозинофилы (<2% эозинофилов) и ненейтрофилы (<61% нейтрофилов).

Считается, что нейтрофилы - это не только клетки, которые фагоцитируют во время воспаления и вырабатывают цитотоксические вещества. Нейтрофилы выделяют протеазы, такие как нейтрофильная протеаза, эластаза и нейтрофильный катепсин G, которые разрушают паренхиму легких и участвуют в деградации эластина, G.V. По данным Федосеевой и соавт, это вызывает эмфизему. При сочетании БА и ХОБЛ нейтрофильный фенотип мокроты присутствует в 59% случаев [22] и может свидетельствовать о тяжелом течении заболевания. Для таких пациентов характерна неэффективность лечения ИГКС. Согласно полученным данным, большое количество нейтрофилов наблюдалось не только у пациентов с ХОБЛ, но и у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ. Во второй группе содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте было связано с увеличением начальной дозы лечения, о чем свидетельствует прямая корреляция между количеством нейтрофилов и дозой ИГК ($r=0,70$, $p=0,0021$). Таким образом, клеточный состав индуцированной мокроты изменяется с увеличением начальной дозы лечения каждой болезни. Содержание эозинофилов и нейтрофилов в цитограмме варьирует в наибольшей степени. Наличие множества эффекторных клеток, включая эозинофилы и нейтрофилы, в сочетании с бронхиальной астмой и ХОБЛ свидетельствует о смешанном характере воспаления

Выводы

Сравнительный анализ показал, что при сочетании БА и ХОБЛ гиперинфляция легких была более выраженной, что проявлялось увеличением функционального остаточного объема и объема грудной клетки, что свидетельствовало о поражении дистальных бронхиол и развитии легочной гиперинфляции. Концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе повышалась в случае сопутствующего заболевания и коррелировала с количеством обострений. Хронические воспалительные процессы в бронхолегочной системе в сочетании с бронхиальной астмой и ХОБЛ характеризуются увеличением количества эозинофилов и нейтрофилов, что соответствует увеличению основной терапевтической дозы из-за нарушения физиологической взаимосвязи между отдельными популяциями клеток в мокроте.

Использованная литература

1. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы // Наука молодых - Eruditio Juvenium. 2014. №2. С.133–

140 [Urjas'ev O.M., Rogachikov A.I. Rol' oksida azota v reguljácii dyhatel'noj sistemy // Nauka molodyh - Eruditio Juvenium. 2014. №2. S.133–140 (in Russian)].

2. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы // Практическая пульмонология. 2013. №4. С.12–18 [Nenasheva N.M. Personalizirovannaja terapija bronhial'noj astmy: realii i perspektivy // Prakticheskaja pul'monologija. 2013. №4. S.12–18 (in Russian)].

3. Шмелев Е.И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Международный медицинский журнал. 2006. №3. С.49–53 [Shmel'jov E.I. Sochetanie bronhial'noj astmy i hronicheskoi obstruktivnoj bolezni l'jogkih // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2006. №3. S.49–53 (in Russian)].

4. Bateman E., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases // The Lancet Respiratory Medicine. 2015. Vol. 9. P.719–728.

5. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и gold) // Практическая пульмонология. 2014. №2. С.12–19 [Belevskij A.S. Sindrom perekresta bronhial'noj astmy i hronicheskoi obstruktivnoj bolezni legkih (po materialam sovmestnogo dokumenta rabochih grupp jekspertov GINA i gold) // Prakticheskaja pul'monologija. 2014. №2. S.12–19 (in Russian)].

6. Wurst K.E., Kelly-Reif K., Bushnell G.A. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome // Respiratory Medicine. 2016. Vol. 110(1). P. 1–11.

7. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Пульмонология. 2014. №6. С.5–10. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-6-5-10 [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knyshova V.V. i dr. Osobennosti reguljácii immunnogo otveta u pacientov s komorbidnym techeniem hronicheskoi obstruktivnoj bolezni legkih i bronhial'noj astmy // Pul'monologija. 2014. №6. S.5–10 doi:10.18093/0869-0189-2014-0-6-5-10 (in Russian)].

8. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Бронхиальная астма тяжелого течения // Пульмонология и аллергология. 2014. №4. С.3–6 [Sharopova N.L, Trofimov V.I, Marchenko V.N. Bronhial'naja astma tjazh'jologo techenija // Pul'monologija i allergologija. 2014. №4. S.3–6 (in Russian)].

9. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма - варианты решения проблемы // Астма и аллергия. 2013. №4 [Drobik O.S.,

Biteeva D.V. Nekontroliruemaja bronhial'naja astma - varianty reshenija problemy // Astma i allergija. 2013. №4 (in Russian)].

10. Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т., Трибунцева Л.В. и др. Клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой как прогностический критерий эффективности лечения заболевания // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016. № 1(17). С.52–57 [Prozorova G.G, Burlachuk V.T, Tribunceva L.V, i dr. Kletochnyj sostav inducirovannoj mokroty u bol'nyh bronhial'noj astmoj kak prognosticheskij kriterij jeffektivnosti lechenija zabolevanija // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2016. № 1(17). S.52–57 (in Russian)].

11. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Эффективность титропия бромида в лечении пациентов с бронхиальной астмой // Пульмонология. 2014. №4. С.112–117 doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-112-117 [Ivanov A.F., Chernjak B.A. Jeffektivnost' tiotropija bromida v lechenii pacientov s bronhial'noj astmoj // Pul'monologija. 2014. №4. S.112–117. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-112-117 (in Russian)].

12. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Бейлина В.Б. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные м-холинолитики // Российский медицинский журнал. 2014. №18. С.1836–1842 [Zykov K.A., Agarova O.Ju., Bejlina V.B. Novye podhody k lecheniju pacientov s sochetaniem bronhial'noj astmy i HOBL - fokus na prolongirovannye m-holinolitiki // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2014. №18. S.1836–1842 (in Russian)].

13. Шмелев Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2013. №6. С.79–84 [Shmel'jov E.I. Sovremennye vozmozhnosti korrekcii odyshki u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju ljogkih // Pul'monologija. 2013. №6. S.79–84 (in Russian)].

14. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы - лечебные возможности // Астма и аллергия. 2014. №2. С.13–16 [Belevskij A.S., Knjazheskaja N.P. Sochetanie hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i bronhial'noj astmy - lechebnye vozmozhnosti // Astma i allergija. 2014. №2. S.13–16 (in Russian)].

15. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. №2. С.2–11 [Nenasheva N.M. Fenotipy bronhial'noj astmy i vybor terapii // Prakticheskaja pul'monologija. 2014. №2. S.2–11 (in Russian)].

16. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010. Vol. 181. P.315–323.

17. Miravittles M., Soriano J.B., Ancochea J. Characterisation of the overlap COPD – asthma phenotype. Focus on physican activity and health status // *The Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 107. P.1053–1060.

18. Miravittles M., Soler-Cataluna J., Calle M. Spanish COPD Guidelines (Ges EPOC): pharmacological treatment of stable COPD // *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch. Broncopneumol*. 2012. Vol. 48 (7). P.247–257.

19. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016. №60. С.117–124. doi:10.12737/20131 [Savushkina O.I, Chernjak A.V. Teoreticheskie i metodicheskie aspekty bodipletizmografii i ee klinicheskoe primenenie // *Vjulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. 2016. №60. S.117–124 doi:10.12737/20131 (in Russian)].

20. Ненашева Н.М., Фомина Д.С., Буриев Б.Б. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как маркер контроля бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2010. №2. С.32–36 [Nenasheva N.M, Fomina D.S, Buriev B.B. Oksid azota v vudyhaemom vozduhe kak marker kontrolja bronhial'noj astmy // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2010. №2. S.32–36 (in Russian)].

21. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология*. 2014. №3. С.15–35 [Chuchalin A.G, Avdeev S.N, Ajsanov Z.R. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoy obstruktivnoj bolezni ljogkih // *Pul'monologija*. 2014. №3. S.15–35 (in Russian)].

22. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В. и др. Характеристика мокроты для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // *Российский аллергологический журнал*. 2015. №1. С.15–26 [Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negruca K.V. i dr. Harakteristika mokroty dlja ocenki nalichija i haraktera vospalenija bronholegochnogo apparata u bol'nyh bronhial'noj astmoj i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkih // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2015. №1. S.15–26 (in Russian)].

23. Vaguliene N., Zemaitis M., Lavinskiene S. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease // *BMC Immunology*. 2013. Vol. 6. P.14–36.

24. Telenga E. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // *Allergy*. 2012. Vol. 67. P.1060–1068.