

25. Lau C.Y, Qureshi A.K. Azitromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Trans Dis.* 2002; 29(9): 497-502.
26. Mavrov G.I., Bondarenko G.M. The evolution of sexually transmitted infections in the Ukraine // *Sexually Transmitted Infections.* – 2002. -Vol. 78. - P. 219-221.
27. Pacey A.A., Eley A. Chlamydia trachomatis and male fertility // *Hum Fert (Camb).* 2004; 7: 271–6.
28. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30: 213–321.
29. Sevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Эффективность и безопасность азитромицина, в монотерапии или в комбинации с метронидазолом, по сравнению с двумя стандартными режимами антибактериальной терапии в лечении воспаления органов малого таза // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2006. - № 2 (26). – С. 169-174.
30. World Health Organization. *Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates.* Geneva: WHO, 2001.

**РЕЗЮМЕ**

**ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО УРОГЕНІТАЛЬНОГО ХЛАМІДІОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ АЗИТРОМІЦИНУ («ЗИТРОЛЕКСМ®») У ПОЄДНАННІ З ПАТОГЕНЕТИЧНОЮ ТЕРАПІЄЮ**

*Мавров Г.І., Чінов Г.П.*

Азитроміцин відіграє важливу роль у лікуванні хламідіозу. В статті критично обговорюються дані літератури за останні 10 років з питання клінічного застосування азитроміцину при генітальних хламідіозах. Наводяться дані про лікування 38 хворих на урогенітальний ускладнений хламідіоз із застосуванням Зитролексу (Алекс Фарм, Україна). При лікуванні хворих на хламідіоз «Зитролекс®» призначався протягом 9 днів по 500 мг per os один раз на дві доби. Найближчий та віддалений клінічний ефект лікування склав 97%. Мікробіологічний ефект склав 92-95%. «Зитролекс®» є ефективним етіотропним засобом для лікування урогенітального хламідіозу і має перспективу ширшого застосування в Україні.

**SUMMARY**

**THE TREATMENT OF COMPLICATED CHAMYDIAL INFECTION WITH AZITHROMYCIN (“ZITHROLEX®”) USING IN COMBINATION WITH PATHOGENETIC THERAPY**

*Mavrov G.I., Chinov G.P.*

Azithromycin plays an important role in Chlamydia infections treatment. This article reviews literature for the last 10 years on the issue of clinical use of Azithromycin for treatment of genital Chamydial infections. We studied 38 patients with Chlamydia trachomatis genital complicated infection treated with “Zithrolex®” (Alex Pharm, Ukraine) 500 mg per two days per os for 9 days. The nearest and remote clinical effect of treatment makes 97%. The microbiological effect has made 92-95%. “Zithrolex®” is an effective drug for treatment of C. trachomatis genital infection and has well prospective for use in Ukraine.

**ІМУНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАПАЛЬНИХ ФЕНОТИПІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

*БАБАДЖАН В.Д., КУЗНЄЦОВА Л.В., НАЗАРЕНКО Г. І., АСИКА І.А.*

НМАПО ім. П. Л. Щупика, Київ

Харківський національний медичний університет, Харків

Бронхіальна астма - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, в розвитку якого приймають участь імунні клітини (Т-хелпери і В-лімфоцити, еозинофіли, опасисті клітини), що призводить до гіперреактивності бронхів і проявляється рецидивуючим свистячим диханням, експіраторною задухою, почуттям тиску, скуття в грудній клітці, появою кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди пов'язані з варіабельною бронхіальною обструкцією, оборотною спонтанно чи під впливом терапії [6].

У розвитку бронхіальної астми (БА) мають значення *внутрішні чинники і чинники зовнішнього середовища*. Природа внутрішніх чинників до кінця не встановлена. Відоме значення мають спадкова схильність (атопія), що найчас-

тіше виражається в генетично детермінованій здатності до підвищеного вироблення імуноглобулінів Е, розподілі антигенів гістосумісності, що обумовлюють зміну біохімізму і іннервації в бронхах. Чинники зовнішнього середовища: 1) неінфекційні алергени (пил, хутро тварин, пилок рослин, виробничі, лікарські та ін.); 2) інфекційні агенти; 3) механічні і хімічні іританти (металевий, деревний, силікатний, бавовняний пил, дим, пари кислот, лугів та ін.); 4) фізичні і метеорологічні агенти (зміна температури і вологості повітря, коливання барометричного тиску, магнітного поля та ін.); 5) нервово-психічні впливи [20].

У основі патогенезу БА лежить *гіперреактивність бронхів*, що є прямим наслідком запально-

го процесу в бронхіальній стінці. У значної частини хворих БА зміна реактивності і чутливості бронхів відбувається в результаті алергічної реакції в бронхіальному дереві. При БА розвиваються в основному алергічні реакції I, III і IV типів (по Cell і Coombs). Бронхоспастична відповідь на антигенну дію протікає в дві фази: ранню і пізню. У основі появи ранньої реакції, що розвивається через декілька хвилин після антигенної

стимуляції, лежить бронхоспазм, обумовлений виходом з опасистих клітин біологічно активних речовин (гістамін, лейкотрієни та ін.). Пізня реакція характеризується підвищенням неспецифічної реактивності бронхів і пов'язана з міграцією в стінку бронхів клітин запалення (еозинофіли, тромбоцити), виділенням ними цитокінів і розвитком набряку слизової оболонки бронхів (Рис. 1) [4,26,37].

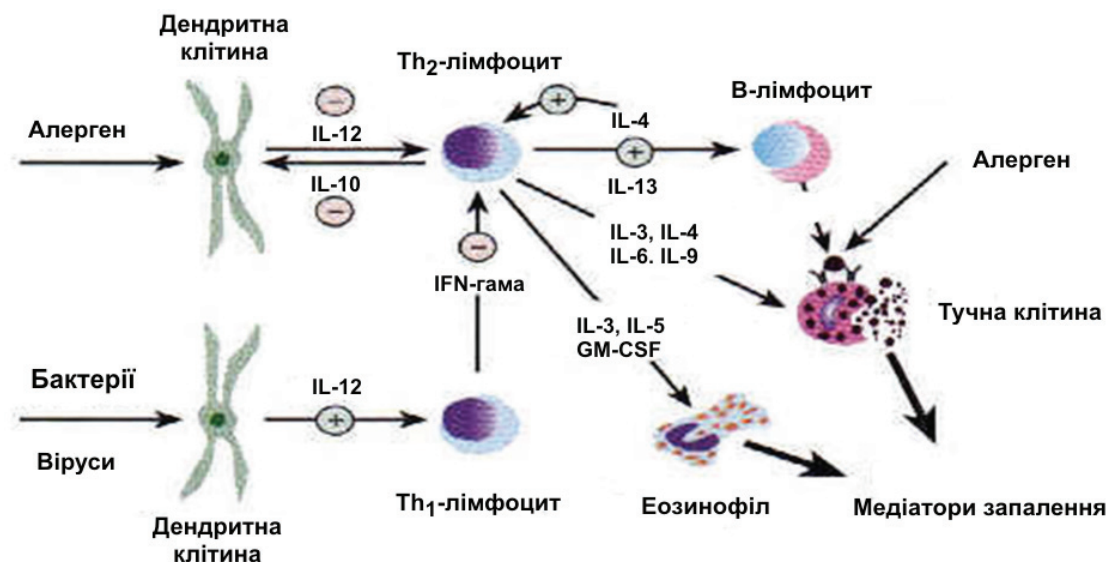


Рис. 1. Клітинні і молекулярні механізми розвитку алергії і астми (Holgate S.T., 1999)

У стимуляції опасистих клітин беруть участь імунні і неімунні механізми. Імунний механізм зміни реактивності бронхіального дерева лежить в основі atopічної БА (Рис. 1). При неімунних механізмах відбувається стимуляція опасистих клітин неімунними чинниками, першої стадії імунної реакції немає. Інші механізми ідентичні в обох випадках.

Інфекційне запалення бронхів часто призводить до ушкодження тканин бронхів і легенів, появи циркулюючих легеневого антигена і імунних комплексів з легеневим антигеном, що може сприяти розвитку иммунопатологических змін, тому інфекція грає важливу роль у патогенезі БА [6,7,30]. Встановлено, що продукти метаболізму бактерій, грибів, субстанції вірусів і бактерій можуть викликати сенсibiliзацію інфекційними чинниками (Рис. 1). При інфекційно-залежній астмі в реалізацію бронхоспазму включається перибронхіальна запальна реакція (інфільтрація нейтрофілами, еозинофілами, лімфоцитами). Клітини цього запального інфільтрату реагують з бактерійними агентами з виділенням медіаторів типу лімфокінів, хемотоксичних чинників, що діють не лише на гладку мускулатуру бронхів, а і на опасисті клітини і макрофаги, які виділяють медіатори другого порядку - гістамін, простагландини, лейкотрієни, які

і реалізують бронхоспазм, гіперсекрецію, набряк, розвиток нападу задухи (Рис. 1.) [12,20,30].

Гетерогенність патогенетичних механізмів БА знаходить своє відображення в існуванні різних типів запальних змін бронхіальної стінки та у формуванні відповідних запальних фенотипів БА. Верифікація типу запальної відповіді дихальних шляхів за даними біопсії бронхів і цитологічного аналізу бронхіального лаважу не знайшла широкого впровадження внаслідок інвазивності методу [1,30]. В той же час, визначення цитологічного складу мокротиння, індукованого інгаляціями гіпертонічних сольових розчинів, набуло рис «золотого стандарту» для ідентифікації типу бронхіального запалення завдяки неінвазивності та доброї відтворюваності методу [1,23,28].

#### МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ІНДУКОВАНОЇ МОКРОТИ

Метод аналізу індукованої мокроти може використовуватися для вивчення клітинних і неклітинних чинників запалення, оцінки інтенсивності процесу. Збір індукованої мокроти здійснюють після інгаляцій 3, 4, 5% -м розчином NaCl через ультразвуковий небулайзер з тривалістю кожної з них впродовж 4-5 хв. Отримують 1, 2 і 3-й зразки мокроти в стерильний посуд або пластикові чаш-

ки. Мокроту обробляють і досліджують за стандартною методикою. Дослідження має бути проведене не пізніше 24 ч після отримання індукованої мокроти. На прогязі всього цього часу зразки мокроти зберігаються при 4°C в холодильнику. За відсутності холодильника допускається зберігання не більше 30 хв. Для дослідження потрібно отримати не менше 2 мл мокроти. У нативному препараті мокроти мають бути менше 20% клітин плоского епітелію від усіх клітин [1,23,30].

Наступним етапом підготовки матеріалу є диспергування і гомогенізація мокроти трипсином, N-ацегил-L-цистеїном або 0,1% розчином дитіотреїтола (ДТТ) з розрахунку 1 мг ДТТ на 1 мл мокроти.

Для цитологічного дослідження суміш мокроти з N-ацетил-L-цистеїном (чи ДТТ) струшують 10 хв, клітинну суспензію відмивають в сольовому розчині Хенкса, фільтрують через синтетичну марлю (нейлоновий фільтр), центрифугують впродовж 10 хв при 1000 об/хв і готують мазки.

У камері Горяєва визначають число клітин і їх життєздатність, в мазках підраховують клітинні елементи. Препарати забарвлюють по

Романовському-Гімзе, Граму, Цилю-Нільсену. Для аналізу розчинних чинників використовують супернатант, отриманий після центрифугування.

У індукованій мокроті підраховують цитоз, а потім цитограму з виявленням абсолютного числа різних клітинних популяцій. У клітинному складі індукованої мокроти ідентифікують макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити, клітини війчатого епітелію.

На рисунку 2 представлені зразки мокроти, що ілюструють гетерогенність запальних змін дихальних шляхів, отримані від хворих з БА після її індукції послідовними інгаляціями гіпертонічного розчину натрію хлориду за викладеною вище методикою. Вгорі ліворуч (Рис. 2 А.) представлений еозинофільний тип запалення, вгорі справа (Рис. 2 В) - нейтрофільний тип запалення, внизу ліворуч (Рис. 2 С) - пауцигранулоцитарний тип запалення. При пауцигранулоцитарному типі запалення домінуючими клітинами є гранулоцити з нормальною кількістю нейтрофілів і еозинофілів. Цей мазок не відмітний від зразків індукованої мокроти, узятих від здорових суб'єктів. Збільшення 1×400 для усіх зразків.

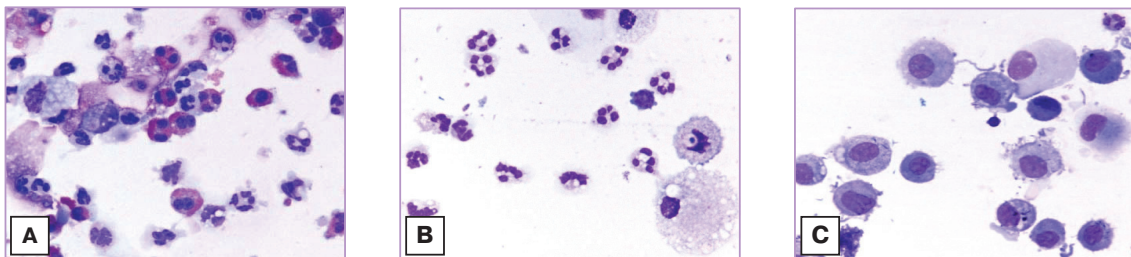


Рис. 2. Мікроскопія індукованої мокроти у хворих на бронхіальну астму з різними типами запального процесу у бронхах. А. Еозинофільний тип. В. Нейтрофільний тип. С. Пауцигранулоцитарний тип. Увеличення 1×400 для всіх образцов

### ОСОБЛИВОСТІ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЗАПАЛЬНОГО ФЕНОТИПУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Астма в більшості випадків асоціюється з еозинофілією в мокроті [3]. Більше 80 % хворих БА, що не користуються інгаляційними ГКС, і 50 % хворих БА, що регулярно використовують інгаляційні ГКС мають підвищену кількість еозинофілів в мокроті. Тому збільшена кількість еозинофілів в мокроті у поєднанні з наявністю симптомів астми в анамнезі і позитивним тестом на оборотність бронхіальної обструкції (приріст ОФВ1 більший, ніж на 15 % після інгаляції 100 мкг сальбутамола), а також результатами моніторингу пікової об'ємної швидкості видиху є характерними ознаками БА [22]. При еозинофільному, класичному для БА фенотипі, у мокроті визначається більше 1-2,75% еозинофілів (Рис. 2 А.) [41]. Еозинофілія найбільш характерна для атопічної форми БА. При БА

виявлена пряма залежність між рівнем еозинофілів в мокроті і тяжкістю перебігу захворювання [7].

Збереження запальних змін в бронхах у хворих на БА в міжнападний період, яке проявляється підвищеним вмістом в мокроті еозинофілів і нейтрофілів, а також перманентним станом підвищеної реактивності бронхів, сприяє тому, що будь-які зовнішні і внутрішні агенти, що грають роль тригера, можуть мобілізувати ці клітини запалення і викликати загострення хвороби. «Великий основний протеїн» еозинофілів, а також еозинофільний катіонний білок і еозинофільний нейротоксин викликають ушкодження епітелію, десквамацію і руйнування війкових клітин, що відіграє важливу роль в розвитку гіперреактивності бронхів при БА. Концентрація еозинофільного катіонного білку в мокроті і в периферичній крові також корелює з мірою бронхообструкції [32,37].

У хворих на БА не просто змінюється кількість еозинофілів, але визначаються їх якісні зміни: починають переважати еозинофіли низької щільності (щільність менше 1,095 г/мл), які більш активні, експресують на своїй мембрані більше рецепторів до IgE і виділяють більшу кількість біологічно-активних речовин (БАР), причому збільшення кількості активних еозинофілів корелює з тяжкістю перебігу БА [22]. Можливо, що це особливо справедливо для атопічної БА. Показано, що міра активації еозинофілів адекватніше відбиває запальний процес в дихальних шляхах хворих БА, чим загальне число і відсоток еозинофілів, тому все більша увага приділяється вивченню неклітинних (гуморальних і розчинних) чинників, які є продуктами секреції клітин запалення, медіаторами, цитокінами і мають важливе значення як у активації еозинофілів, так і в розвитку запалення і гіперреактивності дихальних шляхів [5].

Для еозинофільного фенотипу БА є характерною активна взаємодія еозинофіла і фактора агрегації тромбоцитів (ФАТ). Еозинофіли продукують ФАТ і в той же час є об'єктами його дії: ФАТ викликає активацію і дегрануляцію еозинофілів і обумовлює їх хемотаксис. Показано, що ФАТ викликає посилення експресії Fc-рецепторів для IgE на неактивованих еозинофілах у хворих БА, залучаючи ці клітини до імунних реакцій, що сприяє виникненню бронхоспазму, підвищує проникність судин дихальних шляхів, сприяє набряку стінки бронхів [6,26].

Для атопічної БА характерна гіперпродукція загального і специфічних IgE, пов'язаних з дисбалансом Th2/Th1-цитокінового профілю з посиленням продукції Th2-лімфоцитами, зниженням продукції цитокінів, що виробляються Th1-клітками [26].

Зміни цитокінового балансу у хворих на еозинофільну БА характеризуються підвищенням IL-4, IL-5, IL-9 та IL-13, що асоціюється з посиленням активності Th2-залежної ланки імунної відповіді на фоні гіперпродукції IL-5 як чинника зростання еозинофілів і активації атопічних механізмів запалення бронхів [36]. Хворі на еозинофільну БА мають підвищену активність Th2-лімфоцитів, що зумовлює посилений синтез IL-4, рівень якого корелює з підвищеною продукцією загального та специфічного IgE [15]. Це призводить до розвитку більш агресивного реактивного алергічного запалення з викидом біогенних амінів, лейкотрієнів, включенням системи цитокінів, а в подальшому – активацією лімфоцитарних механізмів з їх тривалою функціональною активацією [10]. Ці закономірності, ймовірно, пов'язані з комбінованим поліморфізмом генів, які контролюють синтез IL-4, IL-5, експресію рецепторів до них. У той же час, активність Th1-клітин та продукція ними IFN- $\gamma$ , IL-2 знижуються [11,13,37].

Виявлені особливості клініки хворих на еозинофільну БА, ймовірно, пов'язані з більш агресивним характером перебігу алергічного запалення на фоні еозинофілії з ушкодженням міоцитів гладких м'язів бронхів, включенням хемокінів, які корелюють з тяжкістю відходження мокроті і з характером перебігу БА [29,35]. При еозинофільному запальному фенотипі БА встановлений значно підвищений рівень матриксної металопротеїнази-9 [46] та низький рівень тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 і нейтрофільної еластази, що свідчить про активацію системи протеолізу [27,40] (Рис. 3 А). Нерідко еозинофільна астма розвивається на тлі несприятливої психогенних і метеорологічних факторів, а також внаслідок надмірного фізичного навантаження. Вона може виникнути як у дорослих, так і у дітей шкільного віку.

Еозинофілія може спостерігатися і при інфекційно-алергічній формі БА, головною причиною розвитку якої є віруси грипу, парагрипу, РС-віруси, а також бактерії і гриби. При неатопічній (не IgE-опосередкованій) БА патогенетично значущі алергічні реакції, що пов'язані з проліферацією антиген-специфічних лімфоцитів і проявляються гіперчутливістю уповільненого типу на дію інфекційних агентів, хімічних сполук. Важливе значення в розвитку неатопічної БА має первинна гіперреактивність бронхів, гастрозоофагеальний рефлюкс [11].

Еозинофілія в мокроті у хворих БА позитивно корелює з вираженістю клінічної відповіді на інгаляції ГКС і має тісніший позитивний зв'язок з ефектом інгаляційних ГКС в порівнянні з таким у eNO або еозинофільним катіонним протеїном в мокроті або в крові [12,44]. Крім того, еозинофілія в мокроті виникає або збільшується перед початком загострення БА, у зв'язку з цим терапія, спрямована на нормалізацію кількості еозинофілів в мокроті зменшуватиме вираженість загострення БА [28].

Останнім часом отримані дані, що підтверджують важливість моніторингу бронхіального запалення по аналізу індукованої мокроті для зменшення частоти і ступеня тяжкості загострень БА [1,5]. При цьому, моніторинг запалення в бронхах по аналізу індукованої мокроті і використання стратегії лікування спрямованої на нормалізацію кількості еозинофілів в мокроті дозволили зменшити кількість і тяжкість загострень БА без збільшення середньої добової дози інгаляційних ГКС [7,22]. У плацебо-контрольованому дослідженні взяло участь 74 хворих БА. Були створені 2 групи однакові за чисельністю і тяжкістю течії БА. Пацієнти в групі лікування під контролем індукованої мокроті мали значно менше важких загострень БА, чим хворі контрольної групи (35 загострень проти 109 загострень,  $p < 0,001$ ), і значно менша кількість хворих була доставлена в лікарню



у зв'язку з астмою (1 хворий проти 6 хворих,  $p < 0,047$ ) [22].

**ОСОБЛИВОСТІ ПАУЦИГРАНУЛОЦИТАРНОГО ЗАПАЛЬНОГО ФЕНОТИПА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

Для пауцигранулоцитарного (гранулоцитарно-пенічного) запального фенотипу БА характерний низький вміст еозинофілів і нейтрофілів ( $< 1-2,75\%$  еозинофілів і  $< 51-65\%$  нейтрофілів) в мокроті (Рис. 2 С.) при переважанні в матеріалі індукованої мокроти незміненого епітелію бронхів [7]. Відсутність відмінностей параметрів запалення, що визначаються в індукованій мокроті у хворих з пауцигранулоцитарним запальним фенотипом БА, від здорових осіб припускає можливість існування гіперреактивності бронхів і підвищеної варіабельності бронхіальної обструкції незалежно від виду запалення, визначуваного по аналізу індукованої мокроти [41]. Ці дані разом з вказівками на те, що вид запальної відповіді епітелію і стінки бронхів асоціюється з деякими клінічними особливостями захворювання, такими як варіабельна бронхіальної обструкції, наявність хронічного обструктивного захворювання легенів свідчать на користь гетерогенності патогенетичних чинників і механізмів, що лежать в основі запальних фенотипов БА [7,9,19]. Одним з чинників, що призводять до бронхіальної гіперреактивності, при пауцигранулоцитарному запальному фенотипі БА можуть бути особливості розташування опасистих клітин серед гладком'язових клітин бронхів, що відрізняється від таких при еозинофільній і нейтрофільній БА і спадкові особливості імунної відповіді, що відрізняються від таких при еозинофільній БА [29,41].

Пауцигранулоцитарний варіант запалення може бути названий десквамативним, він зустрічається у хворих з різними клініко-патогенетичними варіантами БА. У хворих з пауцигранулоцитарним фенотипом БА встановлена сенсibilізація до різних неінфекційних алергенів, наявність вірусної інфекції. У більшості хворих спостерігаються значні порушення бронхіальної прохідності, в діагностично значущих титрах визначається патогенна або непатогенна мікрофлора в бронхіальному дереві. У деяких хворих з пауцигранулоцитарним фенотипом БА в периферичній крові виявляється «макрофагальний дефіцит», зниження числа Т-лімфоцитів, а також збільшення ЦІК, підвищення концентрації IgE і активності кислоти фосфатази [41].

**ОСОБЛИВОСТІ НЕЙТРОФІЛЬНОГО ЗАПАЛЬНОГО ФЕНОТИПА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

Незважаючи на значущість атопії в патогенезі БА, далеко не у усіх хворих в мокроті визначається підвищена кількість еозинофілів, що свід-

чить про гетерогенність патогенетичних чинників і механізмів запалення при БА. Неозинофільний тип запалення спостерігається у 25-45% хворих на БА. Є одиничні повідомлення про збільшення частоти зустрічі нейтрофілії в мокроті при важкій БА [7].

Особливістю хворих з нейтрофільним фенотипом БА є старший вік, розвиток БА на фоні ХОЗЛ або наявність в анамнезі паління, виробничих шкідливостей, пов'язаних з перебуванням в атмосфері з підвищеним вмістом пилових часток або агресивних хімічних речовин, відсутність схильності до атопії, а також часте виявлення в діагностично достовірних титрах непатогенної мікрофлори в матеріалах посіву мокроти без клінічної картини інфекційного запалення бронхів [16]. У одному з досліджень нейтрофільний фенотип БА спостерігався у 23 % непалячих і 47% тих, що палять [23].

При дослідженні індукованої мокроти хворих з нейтрофільним фенотипом БА спостерігається підвищення вмісту нейтрофілів більше 51-65% (Рис. 2 В) [41]. Нейтрофіли активно включаються в запальний процес у хворих на БА, і це не свідчить про інфекційну природу запалення: активовані алергеном опасисті клітини виділяють високомолекулярний чинник хемотаксису нейтрофілів, також активовані макрофаги виділяють чинник, що активує нейтрофіли, оба з цих хімокінів притягують їх з периферичної крові у вогнище запалення [26].

Формування захворювання у хворих з нейтрофільним фенотипом БА можна представити таким чином: змінені бронхи (пиловий або токсичний бронхіт) колонізуються непатогенною мікрофлорою багато в чому за рахунок зниження місцевого захисту (у хворих виявляється макрофагальний дефіцит в клітинах індукованої мокроти та в імунограмі), прогресує нейтрофільне запалення, і токсичні речовини, що виділяються нейтрофілами, приводять до дестабілізації опасистих клітин і виділення ними БАВ [16,26].

У хворих цієї групи визначається підвищений вміст гістаміну в крові, що може розглядатися як показник дегрануляції опасистих клітин. Враховуючи порівняно невелику тривалість БА, слід припустити, що формування її типової клінічної картини у цих хворих виникає і приєднується до давно існуючої хронічної легеневої патології [9].

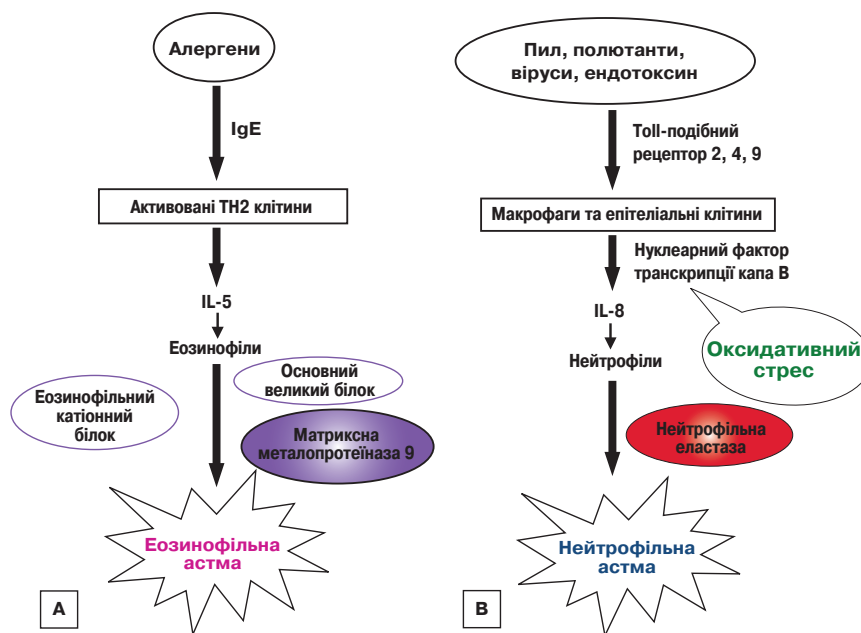
Інший варіант неозинофільного запалення бронхів у хворих на БА представлений абсолютним переважанням у індукованій мокроті альвеолярних макрофагів. У більшості хворих визначається атопічна форма БА, а альвеолярні макрофаги, враховуючи їх роль в регуляції місцевого імунітету і синтезу БАВ, очевидно, мають патогенетичне значення в розвитку хвороби. У хворих цієї групи змінюється якісний склад макрофагів: переважають макрофаги, що мають

здатність до підвищеного виділення БАВ, у тому числі інтерлейкинов, лейкотрієнів, простагландинів, але мають зниження фагоцитарної здатності і киллерної активності [9].

У деяких хворих цієї групи серед клітин, що містяться в мокроті, визначається змінений епітелій бронхів, характерний для еозинофільно-нейтрофільного запалення у хворих з наявністю переважано дистальних порушень бронхіальної прохідності за рахунок більше виражених змін слизової оболонки бронхів і набряку їх стінки. У деяких хворих з макрофагальним варіантом запалення виявляється зниження вмісту стероїдів в крові і ознаки вірусної інфекції. Враховуючи роль глюкокортикоїдів в регуляції нормальних імунних реакцій і значущість макрофагів як

клітини-кооператора в процесах взаємодії імунної, ендокринної і нервової систем, можна припустити, що у хворих цієї групи порушення обміну глюкокортикоїдів призводить до порушення активності макрофагів і реактивності бронхів на інгаляційні ГКС [10,16].

Нейтрофільне запалення супроводжується підвищенням рівня нейтрофільної еластази [2], тканинного інгібітору матричної металопротеїнази-1 [27,39], зниженням активності  $\alpha$ 1-інгібітора протеїназ,  $\alpha$ 1-антитрипсину, що мають протеолітичну активність відносно нейтрофільної еластази (Рис. 3 В.) [16,38,40]. Вказані зміни асоціюються з активацією чинників природженої імунної відповіді з підвищенням експресії Toll-подібних рецепторів та CD14 [17,34].



**Рис. 3.** Предполагаемые механизмы воспаления при эозинофильном (А) и нейтрофильном (В) фенотипах бронхиальной астмы. (Simpson J.L., 2006.)

Участь нейтрофільної еластази в патогенезі фіброзних процесів в стінці бронхів при нейтрофільному запальному фенотипі БА сприяє деградації позаклітинного матриксу і стимуляції функцій трансформуючого чинника зростання- $\beta$ 1 [38]. Цей цитокін є індуктором фіброзного процесу за рахунок посилення проліферації фібробластів з наступним напрацюванням ними колагену II - IV типів [38]. Ушкоджувальна дія еластази на бронхіальний епітелій може бути пов'язана з проапоптотическим ефектом ферменту. Вона індукує апоптоз епітеліальних клітин бронхів через зв'язування з протеїназоактивованими рецепторами і збільшення проникності мітохондріальної мембрани [2, 16, 27].

IL-8 являється ключовим хемокіном нейтрофільної інфільтрації легенів і відіграє важливу роль у формуванні нейтрофільного запального фенотипу БА (Рис. 3 В). IL-8 сприяє вивільненню

з нейтрофілів еластази, що активує протеолітичні процеси в бронхіальній стінці, сприяє хронізації запалення і ремоделюванню стінки бронхів. З іншого боку показано, що нейтрофільна еластаза може стимулювати вироблення IL-8, відповідального за селективне залучення нейтрофілів [19]. Лімфоцитарне запалення по-різному протікає залежно від виборчої стимуляції підтипів Т-клітин [163], що також залежить від різного набору цитокінів [36].

Нейтрофільне запалення при БА є важливим прогностичним маркером, існуючим незалежно від паління сигарет, вносячи свій внесок в поступове зниження OFV1 і посилення бронхіальної обструкції [16].

Етиопатогенетичні особливості нейтрофільного запального фенотипу БА, припускають пошук лікарських препаратів, здатних ефективно впливати на ступінь бронхіальної обструкції. У

дослідженнях Berry M.A., Morgan A, Green R.H. (2005) у хворих з нейтрофільним запальним фенотипом БА показана відносно менша, ніж при еозинофільному фенотипі, клінічна ефективність інгаляційних ГКС [12,23]. В той же час, проведені дослідження свідчать про більшу клінічну ефективність пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів у хворих з нейтрофільною БА в порівнянні з еозинофільною [24]. Схожість деяких ланцюгів запального процесу при нейтрофільній БА та ХОЗЛ дозволяє припустити можливість додаткового призначення блокаторів M1-3-мускаринових рецепторів (тіотропія бромід, спірива) [21].

У іншому дослідженні під 2-х літнім спостереженням знайдено 117 хворих БА. У групі хворих з еозинофільним запальним фенотипом БА в динаміці терапії інгаляційними ГКС вдалося на 46 % зменшити кількість загострень, тоді як в групі хворих з нееозинофільним запальним фенотипом БА зменшення загострень склало всього 25 % [23]. Неeозинофільні загострення БА склали 56 % від загальної кількості загострень в обох групах. У зв'язку з вищевикладеним моніторинг індукованої мокроти можна вважати єдиним неінвазивним методом контролю ефективності терапії інгаляційними ГКС по попередженню та контролю лікування загострень у хворих на БА.

Враховуючи невисоку чутливість нейтрофільного запалення до монотерапії інгаляційними ГКС [18], вивчається можливість додаткового призначення тіотропіума броміда [21], тривають пошуки нових протизапальних препаратів [24].

Нині активно вивчається можливість призначення селективних інгібіторів фосфодіестерази-4 (рофруміласт) хворим з нейтрофільним запаленням бронхів [14,45]. Інгібітори фосфодіестерази-4 мають різноманітний протизапальний ефект на нейтрофіли, включаючи інгібування хемотаксису, зменшення вивільнення протеолітичних ферментів і прозапальних цитокінів з клітин, зокрема IL-8 і лейкотрієну B<sub>4</sub>, а також вивільнення інтегрину з CD11b клітин [14,25]. Попередні дані свідчать, що рофруміласт в дозі 500 мг на добу має помірно виражений ефект по стабілізації мембран опасистих клітин і більш виражений ефект на медіатори пізньої фази алергічної реакції, найімовірніше, через проти-запальні механізми, чим досягається бронходилатуючий ефект, значне збільшення OFV1, зменшення секреції бронхіальних залоз [14].

#### **МОЖЛИВОСТІ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЗАПАЛЬНИХ ФЕНОТИПОВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

Одні і ті ж імунікомпетентні клітини у хворих БА можуть виділяти різний спектр медіаторів в залежності від виду чинника, що впливає на них, і, завдяки цьому, здійснювати детермінований вплив на запальний процес. Наприклад при дії

алергену макрофаги виділяють ЛТВ<sub>4</sub>, простагландин F<sub>2</sub> $\alpha$ , ФАТ, тромбоксан B<sub>2</sub>, що приводить до формування алергічного процесу, а дія на них інфекційних агентів викликає виділення таких цитокінів, як IL-1, IL-8, IL-10, чинник некрозу пухлини- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий чинник (ГМ-КСЧ), що приводить до розвитку хронічного запалення [9]. Очевидно, що який-небудь один медіатор не може бути відповідальним за розвиток хвороби - тільки набір медіаторів, що становить своєрідний запальний бульйон («inflammatory soup» по термінології P. Barnes) визначає профіль запального процесу [9].

В процесі розвитку запалення можлива зміна одних клітин і клітинних асоціацій на інші, що призводить до зміни запального фенотипа і пов'язано, наприклад, з роллю молекул адгезії: при еозинофільному фенотипі БА на самому початку розвитку алергічного запалення відбувається неселективна адгезія гранулоцитів і лімфоцитів за допомогою молекули ICAM-1, яка пізніше змінюється селективним залученням еозинофілів за допомогою молекул VCAM-1 [42].

Різноманітність запальних фенотипов розширюється ще більше, якщо врахувати можливість підвищення активності тих або інших клітин запалення без збільшення їх кількості: так, при пауцигранулоцитарному запальному фенотипі БА кількість еозинофілів в індукованій мокроті зазвичай не збільшена, але в мокроті визначається підвищений вміст еозинофільного катіонного протеїну, ознаки підвищення активності нейтрофілів, визначуваній по мірі активності нейтрофільної мієлопероксидази, що корелюють з тяжкістю БА [43].

Різноманітність фенотипів запалення бронхів при БА викликано також тим, що домінування цитокінів пов'язане із ступенем тяжкості хвороби, її фазою і часом розвитку алергічної реакції. Так, у хворих БА з розвитком тільки ранньої або ранньої і пізньої алергічної реакції вже при ранній реакції виявляються різні набори цитокінів, причому це впливає на клітинний склад запалення: у хворих з розвитком тільки ранньої реакції притягуються переважно нейтрофіли, а у хворих з наступним розвитком пізньої реакції вже на етапі ранньої реакції виникає еозинофільно-нейтрофільне запалення [43]. Разом з цим, стало ясным, що хворі з клінічно однаковою БА (і іноді зі схожими клітинними варіантами запалення) гетерогенні біохімічно і мають різні набори біохімічних медіаторів [9]. Ці відмінності можуть бути пов'язані з різноманітністю біологічних дефектів, у тому числі первинних, генетично обумовлених, а також природжених і вторинних. Наприклад, у хворих з atopією існує дисбаланс в генерації цитокінів, що виділяються Th1- і Th2-лімфоцитами. Переважання Th2-лімфоцитів може визначати-

ся специфічністю мікрооточення при алергічно-му запаленні, підвищеним синтезом IL-4 або ж підвищеною експресією специфічних молекул адгезії, у одних хворих генетично обумовленою, у інших - при повторному стимулюванні [13].

Є припущення, що передача алергії по материнській лінії пов'язана з переходом цитокінів Th2-лімфоцитів, яких у матерів, хворих на алергічні хвороби більше, через плацентарний бар'єр і стимуляцією ними Th0-лімфоцитів плоду у бік диференціювання в Th2-лімфоцити. Цитокіни Th2-лімфоцитів (IL-4; IL-5; IL-10) інгібують продукцію цитокінів Th1-лімфоцитів (IL-2,  $\gamma$ -інтерферон, чинник некрозу пухлини- $\alpha$ ), деякі з них стимулюють нормальні кілери, що грають роль у виникненні спонтанних абортів, тобто матері з atopією більше фертильні, і саме з цим пов'язана висока частота в популяції не смертельних алергічних хвороб, що виявляється вигідним еволюційно [37]. Цей природжений біологічний дефект – один з багатьох, які можуть привести у окремих осіб до маніфестації хвороби. Різноманітність дефектів, потенційно значущих для розвитку тих або інших хвороб, обумовлена участю великої кількості біологічно активних речовин і клітин, що виділяють їх, сукупна взаємодія яких потрібна для нормального функціонування здорового організму, а порушення будь-якого вузла цієї складності мережі може у результаті привести до патології, і в кожному випадку шлях до неї буде іншим.

Велику роль в реалізації біологічних дефектів грають зовнішні для організму чинники, зокрема, полютанти, в т.ч. тютюновий дим, про що говорилося вище, а також інфекційні агенти, наприклад віруси, які у хворих-алергіків і у здорових людей, швидше за все, стимулюють виділення одних і тих же цитокінів, а відмінності пов'язані або з різними типами активованих цими цитокінами клітин, або з ступінем активації. Так, вірус-інфіковані клітини епітелію і фібробласти синтезують цитокін ГМ-КСЧ, який пролонгує життя еозинофілів, що принципово важливе для розвитку алергічного запалення, і у зв'язку з чим знову встає питання про те, чи можуть бути віруси при деяких обставинах (за наявності певних біологічних дефектів, при формуванні певних змін клітинної мембрани, особливо її ліпідного шару) причиною початку БА, або вони тільки викликають її загострення [26]?

Важливим чинником, що впливає на фенотип у хворих на БА є дія медикаментозних препаратів. Кількість еозинофілів під впливом флютиказона в дозі 500 мг на добу зменшувалася значніше при еозинофільному фенотипі БА з 17,9% до 3,6 %, але не змінювалася у хворих з нейтрофільним фенотипом БА. Проте, у всіх хворих відзначалося збільшення кількості нейтрофілів в індукованій мокроті після курсу терапії флю-

тиказоном від 19,3 % до 27,7 % без достовірних відмінностей в групах з еозинофільним і нейтрофільним фенотипами БА ( $p < 0.005$ ) [44].

Завдяки глибоким науковим дослідженням лікарська практика збагачується новими даними, які торкаються формування і трансформації запальних фенотипів БА. Бронхіальне запалення, що є характерною рисою БА, є метою ефективної медикаментозної терапії для досягнення контролю захворювання. Інгаляційні ГКС грають головну роль в боротьбі із запаленням в бронхах, хоча пацієнти, які недостатньо відповідають на терапію інгаляційними ГКС потребують додаткової протизапальної терапії [10]. Не дивлячись на те, що додавання до інгаляційних ГКС тривалодіючих  $\beta_2$ -агоністів [33] або блокаторів лейкотриєнових рецепторів [24] є ефективним способом лікування багатьох хворих на БА [31] у частини з них зберігаються симптоми захворювання, тому вони потребують додаткового призначення препаратів, протизапальні ефекти яких мають інші патофізіологічні детермінанти [8].

Покращення знань про патофізіологію БА, формування її запальних фенотипів робить можливим більш ефективну, цільову протизапальну терапію, спрямовану на корекцію патогенетичних порушень, що виникають при БА [28]. Нові підходи до терапії БА, що знаходяться нині у стадії розробки, зокрема можливості пригнічення активності або ефектів прозапальних цитокінів, клітин, які беруть участь в процесі запалення або вплив на сам процес запалення, скоро стануть доступними для клінічного використання [10,41].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей //Пульмонология.–1998.–№ 2.– С.81-87.
2. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания //Пульмонология.– 2006.– № 5.– С. 74-79.
3. Нестеренко З.В. Фенотипические варианты бронхиальной астмы у детей // Астма та алергія. – 2010.- № 3-4.- С. 33 – 36.
4. Пухлик Б. М. Откуда «растут ноги» у тяжелой астмы, или напрасно забытые истины / Б. М. Пухлик // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 5 (311).
5. Чоп'як В.В., Клініко-імунологічні особливості хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без неї / Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. // Астма та алергія. – 2011.- № 1.- С. 11 – 16.



6. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма /А. Г. Чучалин. – М.: Издательский дом «Русский врач» - 2001. – 142 с.
7. Яшина Л.А. Особенности бронхиальной астмы с тяжелым течением // Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя»- 2010.- № 2.- С. 6 – 8.
8. Barnes P.J., Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373: 1905–1917.
9. Barnes P.J. Immunology of asthma and COPD. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 183–192.
10. Barnes P.J. New therapies for asthma. *Trends Mol Med* 2006; 12: 515–520.
11. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008; 118: 11: 3546–3556.
12. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non eosinophilic asthma.// *Thorax*.- 2007.-№ 62.-P.1043–1049.
13. Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.J. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1816–1823.
14. Bousquet J., Aubier M., Sastre J. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006; 61: 72–78.
15. Bradding P. Mast cell regulation of airway smooth muscle function in asthma / P. Bradding // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 827-830.
16. Douwes J. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms / Douwes J., Gibson P., Pekkanen J.// *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – №7. – P. 643-648.
17. Felseszko W., Jaworska J., Hamelmann E. Toll-like receptors – novel targets in allergic airway disease (probiotics, friends, and relatives). *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 308–318.
18. Gauvreau G., Inman M., Kelly M. Increased levels of airway neutrophils reduce the inhibitory effects of inhaled glucocorticosteroids on allergen induced airway eosinophils.// *Can. Respir. J.*- 2002.-№ 9.- P.26–32.
19. Gibson P.G., Simpson J.L., Saltos N.G. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8.// *Chest*.- 2001.-№ 119.-P.1329–1336.
20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) Date last updated: December 2009.
21. Gosens R., Bos I., Zaagsma J., Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of remodelling in asthma.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2005.-№171.-P. 1096–1102.
22. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial.// *Lancet*.- 2002.- №360.- P.1715–1721
23. Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids.// *Thorax*.- 2002.- № 57.- P.875–879.
24. Hanania N.A. Targeting airway inflammation in asthma. Current and future therapies.// *Chest*.- 2008.-№ 133.- P.989-998.
25. *Holgate S.T.* Novel targets of therapy in asthma.// *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – № 15. – P. 63-71.
26. *Holgate S.T.* Pathogenesis of asthma. // *Clin. Exp. Allergy*. – 2008. – №38. – P. 872-897.
27. *Itoh Y., Nagase H.* Preferential inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 that is bound to the precursor of matrix metalloproteinase 9 (progelatinase B) by human neutrophil elastase.// *J. Biol. Chem.* – 1995. – №2740. – P. 16518-16521.
28. *Jayaram L., Pizzichini M., Cook R.* Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations.// *Eur. Respir. J.* – 2006. – №27. – P. 483-494.
29. *Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S.* A role for eosinophils in airway remodeling in asthma // *Trends Immunol.* 2004. – V. 25. – № 4. – P. 477-482.
30. *Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R.* Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. // *J. Allergy Clin. Immunol.*- 2006.- №118.- P.1033–1039.
31. *Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y, et al.* Effect of montelukast on nuclear factor  $\kappa$ B activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 670–674.
32. *Meijer R.J., Postma D.S., Kauffman H.F.* Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma.// *Clin. Exp. Allergy*. – 2002. – №32. – P. 1096-1103.
33. *Pace E., Gagliardo R., Melis M.* Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on in vitro T-cell activation apoptosis in asthma.// *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – №114. – P. 1216-1223.

34. Pavord I.D. Non-eosinophilic asthma and the innate immune response / I.D. Pavord // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 193-194.
35. Phipps S., Benyahia F., Ou T. Acute allergen-induced airway remodeling in atopic asthma.// *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2004. – № 31. – P. 626-632.
36. Pukelsheim K. Cytokine profiles in asthma families depend on age and phenotype [Text] / K. Pukelsheim, T. Stoeger, D. Kutschke // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 12. – e1. 4299.
37. Regal J. F. Hypersensitivity reactions in the respiratory tract / J. F. Regal, M. K. Selgrade // *Comprehensive Toxicology*. – 2010. – Chapter 5.20. – P. 375–395.
38. Sandra J. Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF- $\beta$ 1 on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts/ Sandra J., Di Camillo, Shenghong Y. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – V. 291. – № 8. – P. 232-243.
39. Shabani F., McNeil J., Tippett L. The oxidative inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) by hypochlorous acid (HOCl) is suppressed by anti-rheumatic drugs. / Shabani F., McNeil J., Tippett L. // *Free Radic Res.* – 1998. – №28. – P. 115-123.
40. Simpson J., Scott R., Boyle M. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma./ Simpson J., Scott R., Boyle M.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – № 17. – P. 2559-2565.
41. Simpson J.L. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum / Simpson J., Scott R., Boyle M. // *Respirology*. – 2006. – Vol. 11. – P. 54-61.
42. Spoelstra F. Budesonide and formoterol inhibit ICAM-1 and VCAM-1 expression of human lung fibroblasts./ Spoelstra F., Postma D., Hovenga H., Noordhoek J.// *Eur. Respir. J.* – 2000. – № 15. – P. 68-74.
43. The effect of salmeterol on the early- and late-phase reaction to bronchialallergen and post-challenge variation in bronchial reactivity, blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein, and serumeosinophil protein X./ Pedersen B., Dahl R., Larsen B., Venge P. // *Allergy*. – 1993. – №48. – P. 377-382.
44. van Rensen E. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma./ van Rensen E., Straathof K., Veselic-Charvat M. // *Thorax*. – 1999. – № 54. – P. 403-408.
45. van Schalkwyk E. Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions./ van Schalkwyk E., Strydom K., Williams Z. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – № 116. – P. 292-298.
46. Wenzel S. Subepithelial basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: Association with asthma severity, neutrophilic inflammation and wound repair./ Wenzel S., Balzar S., Cundall M., Chu H. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – №111. – P.1345–1352.

**РЕЗЮМЕ**

**ИММУНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

*Бабаджан В.Д., Кузнецова Л. В., Назаренко Г. И., Асика І.А.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, индуцированная мокрота, воспалительный фенотип.

Гетерогенность патогенетических механизмов бронхиальной астмы находит свое отражение в существовании различных типов воспалительных изменений бронхиальной стенки и в формировании воспалительных фенотипов. Верификация типа воспалительного ответа дыхательных путей по определению цитологического состава мокроты, индуцируемой ингаляциями гипертонических солевых растворов, приобрело черты «золотого стандарта» для идентификации типа бронхиального воспаления. Углубление знаний о патофизиологии бронхиальной астмы, формировании ее воспалительных фенотипов делает возможным более эффективную, целевую противовоспалительную терапию.

**SUMMARY**

**IMMUNO-PATHOLOGICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF INFLAMMATORY PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA**

*Babadzhan V.D., Kuznetsova L.V., Nazarenko G.I., Asyka I.A.*

**Keywords:** bronchial asthma, induced sputum, inflammatory phenotype.

Heterogeneity of pathogenetic mechanisms of bronchial asthma finds the reflection in existence of different types of inflammatory changes of bronchial wall and in forming of inflammatory phenotypes. Verification the type of inflammatory answer of respiratory tract by determination of cytological composition of sputum, induced by inhalations of hypertensive salt solutions, purchased the lines of «gold standard» for authentication the type of bronchial inflammation. Deepening of knowledge about the physiopathology of bronchial asthma, forming her inflammatory phenotypes does possible more effective, having a special purpose antiinflammatory therapy.