

Эффективность применения β_2 -агониста короткого действия для купирования острого холодового бронхоспазма у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей

А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

Резюме

Чрезмерная чувствительность респираторного тракта к физико-химическим триггерам окружающей среды может варьировать по многим причинам, уменьшая эффективность проводимой терапии больному бронхиальной астмой (БА). **Цель исследования** – изучить эффективность применения бронхолитика короткого действия у больных БА для купирования острого холодового бронхоспазма после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ). **Материал и методы.** У 281 (161 женщина, 120 мужчин, $p > 0,05$) больного БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) оценивали изменение проходимости дыхательных путей (ОФВ₁), жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и эффективность применения короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) после 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) воздухом. **Результаты.** По клиническим данным больные имели персистирующую БА, средний возраст 35 (26; 44) лет (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), 49 % пациентов курили, АСТ 16 (12; 20) баллов (количественная оценка симптомов БА по вопроснику Asthma Control Test), ОФВ₁ $90,0 \pm 1,0$ % должного, ОФВ₁/ЖЕЛ $71,4 \pm 0,6$ %, прирост ОФВ₁ ($\Delta\text{ОФВ}_{1\beta}$) после ингаляции КДБА составил 11,1 (5,1; 20,5) %. Изменение ОФВ₁ на пробу ИГХВ варьировало в пределах -16 ($-22,0$; $-12,0$) %. Применение КДБА после пробы ИГХВ показало разную эффективность препарата у больных при купировании приступа холодового бронхоспазма. Значение $\Delta\text{ОФВ}_{1\beta}$ после ИГХВ составило 21,1 (11,6; 33,3) % с размахом от $-48,6$ до 108,2 %. В общей группе прослеживалась прямая связь между уровнем контроля астмы в баллах АСТ и исходной величиной ОФВ₁ (коэффициент корреляции Спирмена $R_s = 0,17$; $p = 0,007$), средней объемной скоростью при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25-75}) ($R_s = 0,18$; $p = 0,008$), $\Delta\text{ОФВ}_{1\beta}$ ($R_s = -0,17$; $p = 0,0104$), а также выраженностью реакции бронхов на пробу ИГХВ ($R_s = 0,15$; $p = 0,014$). Последняя, в свою очередь, коррелировала с $\Delta\text{ОФВ}_{1\beta}$ после ИГХВ ($R_s = -0,28$; $p < 0,0001$). **Заключение.** Существует дифференцированный ответ дыхательных путей на КДБА после острой холодовой бронхопровокации. Полученные результаты могут служить важным инструментом фенотипирования больных БА с ХГДП с целью эффективной медикаментозной коррекции холодового бронхоспазма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхиальная проходимость, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, β_2 -агонист короткого действия.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Приходько А.Г., e-mail: prih-anya@yandex.ru

Для цитирования: Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Эффективность применения β_2 -агониста короткого действия для купирования острого холодового бронхоспазма у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(5):81–92. doi: 10.18699/SSMJ20220511

Efficiency of using a short-acting β_2 -agonist for the relief of acute cold bronchospasm in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness

A.G. Prikhodko, J.M. Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration
675000, Blagoveshchensk, Kalinin str., 22

Abstract

Excessive sensitivity of the respiratory tract to physical and chemical environmental triggers can vary for many reasons, reducing the therapy effectiveness in a patient with asthma. Aim of the study was to investigate the effectiveness of a short-acting bronchodilator in patients with asthma for the relief of acute cold bronchospasm after a test of isocapnic cold air hyperventilation (ICHV). **Material and methods.** In 281 (161 women; 120 men, $p > 0.05$) asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR), the change in airway patency (FEV_1) and the efficacy of short-acting β_2 -agonists (SABA) after a 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air. **Results.** According to clinical data, patients had persistent asthma, mean age 35 (26; 44) years, 49 % of patients smoked, ACT 16 (12; 20) points, FEV_1 90.0 ± 1.0 % predicted, FEV_1/VC 71.4 ± 0.6 %, the increase in FEV_1 after inhalation of SABA ($\Delta FEV_{1\beta}$) was 11.1 (5.1; 20.5) %. The change in FEV_1 for the ICHV varied within -16 (-22.0 ; -12.0) %. The use of SABA after the ICHV showed different efficacy for relief of an attack of cold bronchospasm. The median value of $\Delta FEV_{1\beta}$ after ICHV was 21.1 (11.6; 33.3) %, with a range of -48.6 to 108.2 %. In the general group, there was a direct relationship between the level of asthma control in terms of ACT points and the baseline FEV_1 ($R_s = 0.17$; $p = 0.007$), MEF_{25-75} ($R_s = 0.18$; $p = 0.008$), $\Delta FEV_{1\beta}$ in response to SABA ($R_s = -0.17$; $p = 0.0104$), as well as the severity of the bronchial response to the ICHV ($R_s = 0.15$; $p = 0.014$). The latter, in turn, correlated with $\Delta FEV_{1\beta}$ after ICHV ($R_s = -0.28$; $p < 0.0001$) after HCl. **Conclusions.** There is a differentiated airway response to SABA after acute cold bronchoprovocation. The results obtained can serve as an important tool for phenotyping of asthma patients with CAHR for the medication correction of cold bronchospasm.

Key words: asthma, bronchial patency, cold airway hyperresponsiveness, short-acting β_2 -agonist.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Prikhodko A.G., e-mail: prih-anya@yandex.ru

Citation: Prikhodko A.G., Perelman J.M. Efficiency of using a short-acting β_2 -agonist for the relief of acute cold bronchospasm in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(5):81–92. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220511

Введение

Патофизиологические механизмы обструкции дыхательных путей при бронхиальной астме (БА) связаны с чрезмерной активацией гладкой мускулатуры, утолщением стенок дыхательных путей вследствие хронического воспаления, наличием плазматической и/или клеточной инфильтрации, а также с процессами ремоделирования в условиях длительно существующего заболевания и отсутствия адекватной противовоспалительной терапии. Гиперплазия, отек и ремоделирование напрямую коррелируют с текущим бронхиальным воспалением, требующим постоянной длительной терапии кортикостероидами. Для расслабления гладкой мускулатуры с целью купирования острого бронхоспазма в качестве препаратов первой линии используют короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) [1], частота использования которых служит одним из основных показателей потери контроля над БА и персистенции воспаления.

В реальной жизни больной астмой сталкивается с действием большого числа провоцирующих факторов физико-химической природы, например, холода, высокой влажности и т.д., которые способны вызывать острый бронхоспазм. Вне зависимости от верифицируемого триггера неизбежно встает вопрос о неотложной эффективной

терапии возникшего бронхоспазма [2, 3]. Одним из распространенных непрямых стимулов, вызывающих бронхоспазм у больных БА, является холодный воздух. В исследовательской и клинической практике он используется для проведения бронхопровокационной пробы изокапнической гипervентиляции холодным воздухом (ИГХВ) с целью выявления холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП). Одним из показаний для проведения данной пробы является наличие у больного клинических симптомов дисфункции дыхательных путей при контакте с холодным воздухом окружающей среды [2]. Критерием положительной пробы ИГХВ служит появление бронхоспазма, объективно верифицируемого по степени падения объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) более чем на 10 % от исходного. В зависимости от степени ХГДП реакция на ИГХВ может варьировать от легкой до резко выраженной, которая требует медикаментозного вмешательства. Возможности купирования острой холодовой бронхоконстрикции при помощи аэрозольной ингаляции КДБА недостаточно ясны.

Цель исследования заключалась в изучении эффективности применения бронхолитика короткого действия у больных БА для купирования острого холодового бронхоспазма после ИГХВ.

Материал и методы

Клиническое исследование выполнено с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) на основании полученного разрешения локального комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания. Функциональные тесты проводились по единым стандартам в соответствии с существующими международными протоколами [4, 5].

Критерии включения больных: возраст старше 18 и до 70 лет, документально подтвержденный клинический диагноз БА, наличие клинических симптомов реакции дыхательных путей на холодный воздух, $ОФВ_1$ более 70 % должной величины на момент обследования, отсутствие фоновых заболеваний, оказывающих влияние на проведение функциональных тестов, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие холодовой аллергии, документально подтвержденной аллергологом, острые респираторные заболевания, перенесенные в течение предшествующих четырех недель. Особое внимание перед исследованием уделялось больным с вегетососудистыми реакциями на саму бронхопровокацию либо на многократное форсированное дыхание, с патологией сердечно-сосудистой системы, у которых гипервентиляция холодным воздухом могла провоцировать кратковременный спазм коронарных сосудов и сосудов головного мозга.

Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер среди больных БА, прошедших клинико-функциональное обследование в промежутке 2010–2020 гг. Все исследования выполнены в лаборатории функциональной диагностики под наблюдением медицинского персонала, на добровольной основе.

Клинико-функциональный раздел работы включал в себя первичную объективизацию симптомов БА с их количественной оценкой в баллах по вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), тестирование больных по ранее разработанной анкете [2], позволяющей оценить характер реагирования на низкую температуру воздуха в повседневной жизни, с отбором пациентов для дальнейшего инструментального обследования и выполнения бронхопровокационной пробы. В тот же день проводилось спирометрическое исследование с целью оценки

вентиляционной функции легких, дополненное бронходилатационной пробой с КДБА. Второй день обследования включал в себя выполнение бронхопровокационной пробы 3-минутной ИГХВ под контролем параметров бронхиальной проходимости, после которой повторно вводился КДБА.

Вентиляционная функция легких оценивалась путем проведения спирометрии на аппаратах Flowscreen (Erich Jaeger, Германия), Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с регистрацией параметров кривой «поток-объем» форсированного выдоха (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ ($МОС_{50}$) и 75 % ФЖЕЛ ($МОС_{75}$), средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) в % от должного значения по стандартной методике [4, 5], после чего выполнялась бронходилатационная проба с целью выявления скрытого функционального компонента обструкции ($\Delta ОФВ_{1p}$) путем введения аэрозоля КДБА (сальбутамол 200 мкг) при помощи дозированного ингалятора. Повторная регистрация параметров бронхиальной проходимости проводилась через 15 минут после ингаляции препарата. Попутно больным диагностировали повышенную гиперчувствительность к компонентам КДБА в плане появления нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Инструментальное бронхопровокационное тестирование больных выполнялось с использованием установки для охлаждения воздуха до -20 °С, присоединенной к комплексной системе для кардиореспираторных исследований (Erich Jaeger), путем 3-минутной ИГХВ на уровне 60 % должной максимальной вентиляции легких. Спирометрический контроль осуществлялся непосредственно перед началом провокации, на 1-й и 5-й минуте восстановительного периода после ИГХВ [2]. Клиническими критериями прекращения пробы служили: удушье или отчетливое затруднение дыхания с появлением дистанционных хрипов, сильный приступообразный кашель, выраженная вегетативная реакция (головная боль, головокружение и т.д.), аллергическая реакция на ингаляцию холодного воздуха с резким покраснением кожи лица, чувством распирания, отеком. Проба считалась положительной, если после ингаляции холодного воздуха $ОФВ_1$ уменьшался ($\Delta ОФВ_1$, %) более чем на 10 % от исходной величины или через 5 минут после ингаляции – более чем на 15 % [2].

По завершении процедуры тестирования с целью купирования бронхоконстрикции всем больным вводился КДБА (сальбутамол 200 мкг)

и через 15 минут регистрировался ОФВ₁. Далее рассчитывалась разница между максимально низким абсолютным значением показателя ОФВ₁, полученным после пробы ИГХВ, и абсолютным значением ОФВ₁ после введения бронхолитика с последующим делением полученной разницы на абсолютное значение ОФВ₁ после пробы ИГХВ и умножением на 100 ($\Delta\text{ОФВ}_{1\beta\text{ ИГХВ}}$, %).

Для того чтобы исключить влияние циркадных ритмов, тестирование проводилось в первую половину дня, за 1,5–2 часа ограничивался прием горячей пищи и напитков, запрещалась физическая нагрузка, контакт с холодом, аэрополлютантами, проведение любых ингаляций, изменение местонахождения. На период обследования больных просили воздерживаться от приема бронхолитических препаратов и комбинированных ингаляционных противовоспалительных средств (ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов, ИГКС/ДДБА) за 12–24 часов до предполагаемой инструментальной процедуры [6]. По окончании пациент оставался под наблюдением медицинского персонала не менее 2–4 часов и мог покинуть лабораторию только в случае, если показатели бронхиальной проходимости улучшились до значений $\text{ОФВ}_{1} > 90$ % от исходного, а также получения соответствующих рекомендаций в случае появления рецидива бронхоспазма в последующие 24 часа после бронхопровокационного тестирования.

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [7] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценка соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова – Смирнова, Пирсона – Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличных от нормального, применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни, парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 Пирсона для четырехпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами выполняли корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (R_s). Для всех

величин принимались во внимание уровни значимости $p < 0,05$.

Результаты

В анализе принял участие 281 больной персистирующей БА (161 женщина и 120 мужчин, $p > 0,05$) с выявленной ХГДП по данным пробы ИГХВ. Средний возраст по группе 35 (26; 44) лет, рост 170 (163; 176) см, вес 75 (64; 87) кг, 49 % от общего числа обследованных курили, АСТ составил в среднем 16 (12; 20) баллов. По результатам анкетирования все пациенты в той или иной мере отмечали появление симптомов при вдыхании холодного воздуха, самым специфичным симптомом для 51 % больных было удушье и/или затруднение дыхания, испытываемое в повседневной жизни в зимний период года. Базовое значение ОФВ_{1} составило $90,0 \pm 1,0$ % должной, $\text{ОФВ}_{1}/\text{ЖЕЛ} - 71,4 \pm 0,6$ %. Клинически значимым приростом ОФВ_{1} после пробы с КДБА считали увеличение показателя более чем на 12 % от исходного (или более 200 мл) [8]. Данный прирост был достигнут у 50 % пациентов, в 46 % случаев реакция на бронхолитик не превышала 12 % (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что у 4 % больных регистрировалось уменьшение ОФВ_{1} за пределы нижней границы нормального диапазона, свидетельствовало о парадоксальном ухудшении бронхиальной проходимости, возможно, связанном с кратковременной десенситизацией β -адренорецепторов и существующим холин- и адренергическим дисбалансом. Другой причиной могла служить активация мускариновых рецепторов и провоспалительных медиаторов, что в свою очередь приводило к повышению внутриклеточной концентрации протеинкиназы С и снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов. В целом по группе значение $\Delta\text{ОФВ}_{1\beta}$ составило 11,1 (5,1; 20,5) %.

Все больные выполнили навязываемую им 3-минутную вентиляционную нагрузку холодным воздухом, досрочного прекращения бронхопровокации не было, также никто из пациентов не имел аллергической реакции на холод в виде отека и покраснения лица, вегетативных нарушений. По данным инструментального исследования, после пробы ИГХВ величина $\Delta\text{ОФВ}_{1}$ составляла $-16 (-22,0; -12,0)$ % с максимальным снижением показателя до -70 % (рис. 2).

Тяжесть состояния больных оценивалась от легкого бронхоспазма (71,5 % случаев) до бронхоспазма средней тяжести (16,4 %) и тяжелого (12,1 %), определяемого в соответствии с классификацией степени тяжести ХГДП (табл. 1) [9], при этом пациенты с тяжелым бронхоспазмом

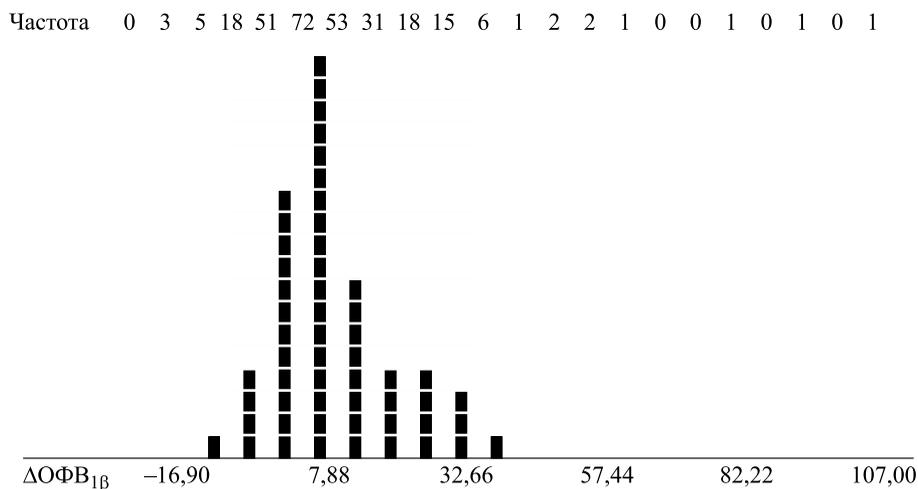


Рис. 1. Разброс значений $\Delta OФВ_{1\beta}$ (%) и частота его встречаемости при пробе с КДБА (число случаев)
Fig. 1. Scatter plot of $\Delta FEV_{1\beta}$ values (%) and frequency of its occurrence during the SABA test (number of cases)

имели более низкий контроль заболевания и базовые значения скоростных показателей по отношению к лицам с легким бронхоспазмом на пробу ИГХВ (см. табл. 1). По общей группе прослеживалась прямая связь между количеством набранных баллов больными при ответе на вопросы теста по контролю над астмой (АСТ), базовой величиной $OФВ_1$, $СОС_{25-75}$ ($R_s = 0,17$; $p = 0,007$; $R_s = 0,18$; $p = 0,008$), приростом $\Delta OФВ_{1\beta}$ на КДБА ($R_s = -0,17$; $p = 0,0104$), а также выраженностью реакции бронхов ($\Delta OФВ_1$) на пробу ИГХВ ($R_s = 0,15$; $p = 0,014$). Последнее, в свою очередь, коррелировало с последующей реакцией бронхов ($\Delta OФВ_{1\beta \text{ ИГХВ}}$) на КДБА ($R_s = -0,28$; $p < 0,0001$).

Применение короткодействующего бронхолитика после пробы ИГХВ показало разную эффективность препарата у больных при купировании приступа бронхоспазма. В целом по группе

прирост величины $\Delta OФВ_{1\beta \text{ ИГХВ}}$ составил 21,1 (11,6; 33,3) % с колебаниями от -48,6 до 108,2 % (рис. 3), что свидетельствовало о специфичности формирующихся патофизиологических ответов при развитии холодового бронхоспазма. Больные со среднетяжелым и тяжелым бронхоспазмом, при исходно равной реакции бронхов на бронходилатационную пробу по-разному реагировали на введение препарата после ингаляции холодного воздуха (см. табл. 1).

Ответ на КДБА при легкой и тяжелой бронхоконстрикции был значимо выше, чем у лиц со средней степенью тяжести, в сравнении с исходной реакцией дыхательных путей на бронхолитик, измеренной ранее (см. табл. 1). В случае тяжелого бронхоспазма величины $\Delta OФВ_{1\beta \text{ ИГХВ}}$ практически в два раза превышали $\Delta OФВ_{1\beta}$. Однако следует подчеркнуть, что во всех группах фактическое значение показателя $OФВ_1$, полу-

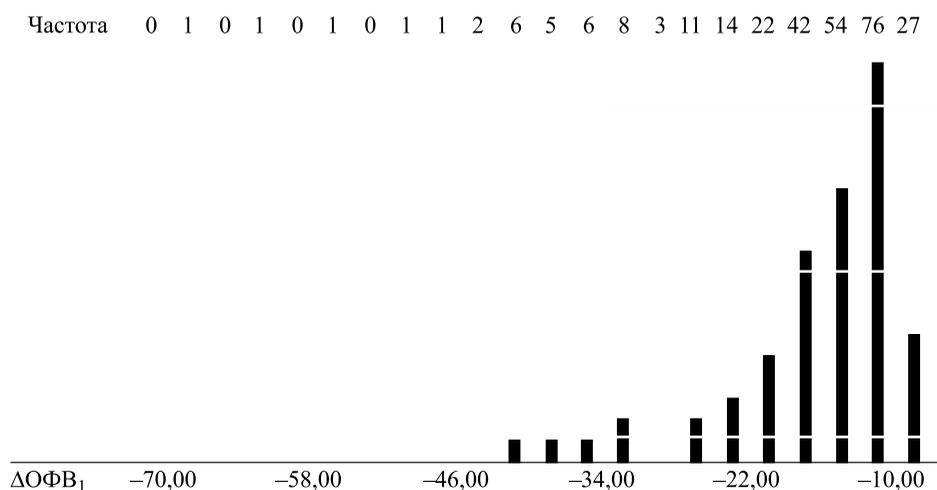


Рис. 2. Разброс значений $\Delta OФВ_1$ (%) и частота его встречаемости при пробе ИГХВ (число случаев)
Fig. 2. Scatter plot of ΔFEV_1 values (%) and frequency of its occurrence during the ICHV test (number of cases)

Таблица 1. Основные клинические и функциональные параметры у больных БА, распределенных в группы по выраженности реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ

Table 1. The main clinical and functional indicators in patients with asthma, distributed in groups according to the severity of the airway response to the ICHV

| Параметр | Легкий бронхоспазм (1) | Бронхоспазм средней тяжести (2) | Тяжелый бронхоспазм (3) | p_{1-2} | p_{1-3} | p_{2-3} |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Возраст, лет | 37,0 ± 0,8 | 32,0 ± 1,4 | 36,0 ± 2,0 | 0,008 | > 0,05 | > 0,05 |
| Пол (число мужчин / число женщин), % | 44/56 | 39/61 | 38/62 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Курящие лица, % | 46 | 54 | 55 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| АСТ, баллы | 16,0 (13,0; 20,0) | 16,5 (11,0; 20,0) | 12,0 (11,0; 19,0) | > 0,05 | 0,022 | > 0,05 |
| ОФВ ₁ / ЖЕЛ, % | 72,1 ± 0,7 | 71,1 ± 1,5 | 68,3 ± 1,7 | > 0,05 | 0,002 | > 0,05 |
| ФЖЕЛ, % должного | 104,3 ± 1,1 | 103,0 ± 2,3 | 101,7 ± 2,4 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| ОФВ ₁ , % должного | 91,7 ± 1,2 | 87,6 ± 2,4 | 83,3 ± 2,8 | > 0,05 | 0,005 | > 0,05 |
| МОС ₅₀ , % должного | 63,8 ± 1,5 | 59,0 ± 3,0 | 51,3 ± 3,2 | > 0,05 | 0,002 | > 0,05 |
| МОС ₇₅ , % должного | 55,1 ± 1,6 | 52,1 ± 3,8 | 43,8 ± 3,5 | > 0,05 | 0,008 | > 0,05 |
| СОС ₇₅₋₇₅ , % должного | 63,1 ± 1,6 | 59,7 ± 3,5 | 51,7 ± 3,7 | > 0,05 | 0,005 | > 0,05 |
| Δ ОФВ _{1β} , % | 9,6 (4,9; 16,2) | 20,6 (11,0; 29,3) | 18,0 (9,9; 33,7) | 0,0001 | 0,0003 | > 0,05 |
| Δ ОФВ ₁ , % | -13,7 (-16; 11) | -23,5 (-26; -21) | -39 (-42; -33) | <0,0001 | <0,0001 | > 0,05 |
| Δ ОФВ _{1β ИГХВ} , % | 20,3 (11,3; 29) $p < 0,0001$ | 16,9 (11,0; 41,5) $p > 0,05$ | 43,8 (23,7; 68,4) $p = 0,043$ | 0,021 | <0,0001 | 0,013 |

Примечание. p – значимость различий между показателями Δ ОФВ_{1 β} и Δ ОФВ_{1 β ИГХВ} (парный критерий Уилкоксона).

ченное после применения бронхолитика для купирования бронхоспазма, спровоцированного холодным воздухом, не достигало исходной величины, при этом у больных с тяжелой бронхоконстрикцией процесс восстановления бронхиальной проходимости после пробы ИГХВ был более длительным (рис. 4).

Был проведен индивидуальный анализ значений переменных Δ ОФВ_{1 β} , Δ ОФВ₁, Δ ОФВ_{1 β ИГХВ}

для выявления особенностей реагирования на короткодействующий симпатомиметик и холодной триггер у каждого больного. 68 % обследованных (группа 1) имели высокую скорость восстановления бронхиальной проходимости в ответ на ингалируемый бронхолитик после острой холодной провокации, что указывало на спазм гладкой мускулатуры как основную причину сужения дыхательных путей (табл. 2). В данной группе

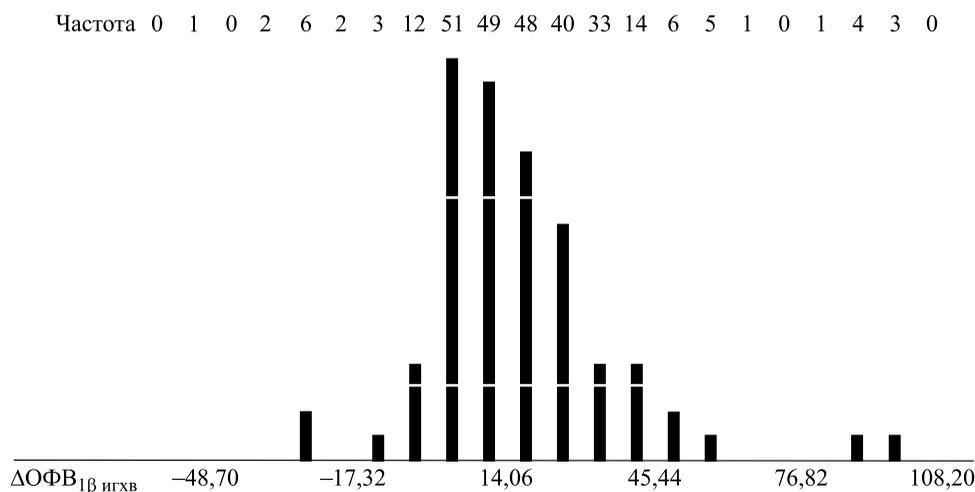


Рис. 3. Разброс значений Δ ОФВ_{1 β ИГХВ} (%) и частота его встречаемости после пробы ИГХВ (число случаев)
Fig. 3. Scatter plot of Δ FEV_{1 β values} (%) and frequency of its occurrence during the ICHV test (number of cases)

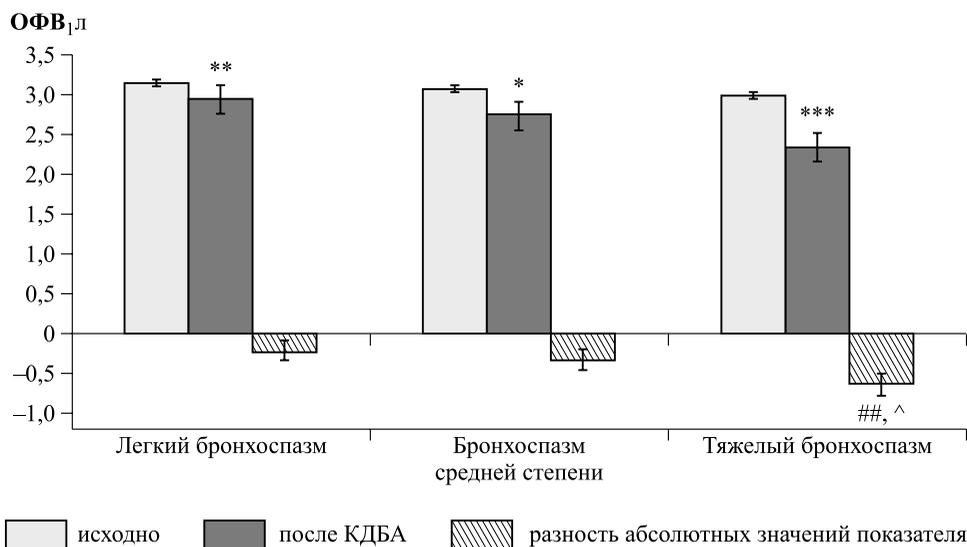


Рис. 4. Фактическое значение $ОФВ_1$ исходно и через 15 мин после применения КДБА при пробе ИГХВ у больных БА, распределенных в группы по степени тяжести бронхоконстрикторной реакции. Обозначены статистически значимые отличия от исходной величины $ОФВ_1$ (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$, парный критерий), $ОФВ_1$ пациентов с легким бронхоспазмом (## $p < 0,01$) и бронхоспазмом средней степени тяжести (^ $p < 0,05$)

Fig. 4. The actual value of FEV_1 at baseline and 15 minutes after the use of SABA during the ICHV in patients with asthma, divided into groups according to the severity of the bronchoconstrictor reaction. Statistically significant differences from the initial value of FEV_1 are indicated (* – at $p < 0.05$, ** – at $p < 0.01$, *** – at $p < 0.001$, paired criterion), FEV_1 of patients with mild (## $p < 0.01$) and moderate bronchospasm (^ $p < 0.05$)

медианная реакция бронхов на бронходилататор превышала реакцию, полученную на ингаляцию холодного воздуха, взятую по модулю (28,4 и 15,0 % соответственно). Почти треть больных (27 %, группа 2) от общего числа с холодным бронхоспазмом слабо отвечала на ингаляцию КДБА после пробы ИГХВ, в группе также регистрировался прирост показателя $\Delta ОФВ_{1\beta}$ ИГХВ, но он был значимо меньше, чем изменение $ОФВ_1$ в ответ на триггер (10,6 и 17,0 %, соответственно). По сути, в данной группе не происходило полного восстановления бронхиальной проходимости до исходных значений. Третья группа (5 % больных) была представлена лицами, которые после ингаляции КДБА ответили дальнейшим ухудшением проходимости дыхательных путей, им требовалась терапия кортикостероидами (см. табл. 2).

При анализе реакции дыхательных путей ($\Delta ОФВ_{1\beta}$) на КДБА до ИГХВ мы не нашли значимых статистических различий между сравниваемыми группами (см. табл. 2). Больные в исследуемых группах достоверно не различались по уровню контроля над заболеванием и исходным значениям показателей, характеризующих бронхиальную проходимость. Тем не менее в первой группе, в отличие от остальных, обнаружена тесная корреляционная связь между $\Delta ОФВ_{1\beta}$ и ответом бронхов ($\Delta ОФВ_1$) на

ИГХВ ($R_s = -0,30$; $p = 0,0001$), а также последней величиной и уровнем контроля астмы по баллам АСТ ($R_s = 0,18$; $p = 0,016$).

Обсуждение

Проведенные нами ранее исследования показали, что непрямые бронхопровокационные стимулы, такие как холодный воздух, имеют достаточно высокую чувствительность и специфичность в плане выявления гиперреактивности дыхательных путей [2]. Однако степень ее выраженности, быстрота восстановления при купировании приступа бронхоспазма после контакта с триггером будут зависеть от многих факторов, прежде всего, от характера воспалительного процесса в респираторном тракте больного БА. Для астматиков, страдающих ХГДП, в большей степени характерен смешанный (эозинофильно-нейтрофильный) тип бронхиального воспаления с высоким содержанием нейтрофилов в мокроте [10]. Существуют сведения о более высокой плотности распределения воспалительных клеток в стенках малых дыхательных путей по отношению к клеткам, инфильтрирующим слизистую оболочку крупных и средних бронхов [11]. Такие больные менее эффективно поддаются стандартной противовоспалительной терапии ИГКС/

Таблица 2. Основные клинические и функциональные параметры у больных БА, распределенных в группах по выраженности реакции дыхательных путей на КДБА после пробы с холодным воздухом

Table 2. The main clinical and functional indicators in patients with asthma, distributed in groups according to the severity of the airway response to the SABA after ICHV

| Параметр | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | P_{1-2} | P_{1-3} | P_{2-3} |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Возраст, лет | 34,5 ± 0,85 | 39,5 ± 1,3 | 38,9 ± 3,1 | 0,002 | > 0,05 | > 0,05 |
| Пол (число мужчин / число женщин), % | 44/56 | 43/57 | 29/71 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Курящие лица, % | 46 | 59 | 58 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| АСТ, баллы | 16,0 (12,0; 20,0) | 17,0 (12,0; 21,0) | 16,0 (13,0; 22,5) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| ОФВ ₁ / ЖЕЛ, % | 71,4 ± 0,7 | 71,3 ± 1,0 | 71,5 ± 1,8 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| ФЖЕЛ, % должного | 104,0 ± 1,1 | 101,0 ± 1,7 | 112,9 ± 3,4 | > 0,05 | 0,039 | 0,008 |
| ОФВ ₁ , % должного | 89,6 ± 1,2 | 89,8 ± 1,7 | 96,7 ± 3,2 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| МОС ₅₀ , % должного | 61,1 ± 1,5 | 61,7 ± 2,6 | 65,0 ± 4,0 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| МОС ₇₅ , % должного | 53,3 ± 1,8 | 52,6 ± 2,6 | 55,6 ± 4,5 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| СОС ₂₅₋₇₅ , % должного | 59,9 ± 1,6 | 61,3 ± 2,8 | 66,5 ± 4,3 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| ΔОФВ _{1β} , % | 12,1 (6,0; 23,8) | 9,6 (5,1; 19,0) | 12,4 (5,0; 24,7) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| ΔФЖЕЛ, % | -9,0 (-12,3; -5,8) | -10,0 (-16,5; -6,8) | -8,2 (-22,0; -5,4) | 0,013 | > 0,05 | > 0,05 |
| ΔОФВ ₁ , % | -15,0 (-19,0; -12,0) | -17,0 (-25; -11,75) | -17,5 (-25,0; -13,0) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| ΔСОС ₂₅₋₇₅ , % | -26,1 (-34,0; -17,0) | -28,0 (-26,3; -18,8) | -30,2 (-43,0; -22,0) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| ΔОФВ _{1β ИГХВ} , % | 28,4 (20,6; 41,9) | 10,6 (8,0; 13,8) | -20,5 (-25,0; -11,3) | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |

Примечание. p – значимость различий между показателями ΔОФВ_{1β} и ΔОФВ_{1β ИГХВ} (парный критерий Уилкоксона).

ДДБА в зимнее время вследствие активации нейтрофилии, что способствует потере контроля над заболеванием [10]. Следует подчеркнуть, что даже при легком течении болезни, несмотря на получаемую базисную терапию, лица с ХГДП чаще испытывают дыхательный дискомфорт и высокую потребность в использовании КДБА в холодное время года, имеют более низкие значения ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅ по отношению к астматикам с отсутствием реакции дыхательных путей на холодовой стимул [11]. В данном исследовании в общей группе больных прослеживалась прямая связь уровня контроля над астмой, по данным АСТ, с исходными значениями ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅, их приростом на КДБА, а также с выраженностью реакции бронхов на пробу ИГХВ.

Как правило, одним из факторов неконтролируемого течения у этих пациентов служит вовлечение в патологический процесс дистальных бронхов вследствие персистенции воспаления, что сопровождается явлениями раннего их закрытия [11]. Для них характерна большая гетерогенность бронхиальной обструкции, связанная с появлением региональных структурно-функциональных дефектов вентиляции в нижних зонах легких, формирование «воздушных ловушек», создающих картину мозаичности нарушений

у лиц с ХГДП [12]. Кроме того, морфометрические данные компьютерной томографии, зональной денситометрии, позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии показали сложные изменения, происходящие в трахеобронхиальном дереве в ответ на сам термический стимул, неравномерность бронхоспастической реакции с преимущественной локализацией на сегментарном уровне с разной степенью сужения просвета проводящих дыхательных путей, парадоксальным сочетанием сужения и расширения бронхов [12–15].

Не следует забывать, что даже незначительные нарушения бронхиальной проходимости, связанные с воспалительным процессом, постоянной и/или флюктуирующей обструкцией, ухудшают гемодинамику малого круга кровообращения, переводя всю кардиореспираторную систему в режим гиперфункции. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой сосудистой лабильности у больных БА с ХГДП. Ряд медиаторов (гистамин, брадикинин, лейкотриены, тромбоцитарноактивирующий фактор, простагландин Е₂, аденозин, окись азота и т.д.), играющих основную роль в астматическом воспалении, также способствуют расширению сосудов бронхиального дерева [2, 16], что, в свою очередь, способ-

но изменять эффективность КДБА после бронхопровокационной пробы.

Интенсивное высушивание слизистой оболочки дыхательных путей холодным воздухом приводит к гиперосмолярности респираторного эпителия, способной усиливать нарушения в мембранно-рецепторном комплексе клеток-мишеней с выбросом биологически активных веществ, тем самым увеличивая бронхиальное воспаление. Происходящее вследствие холодового воздействия повреждение эпителиального слоя стимулирует ирритантные рецепторы блуждающего нерва и рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, находящиеся в подэпителиальном слое, повышая их активность [2]. Кроме того, экспериментальным путем показано, что гиперосмолярность нижних дыхательных путей также вызывает расширение бронхиальных сосудов посредством холинергической и адренергической регуляции [17, 18]. Вполне допустимо, что в данной ситуации эффективность КДБА у части больных с ХГДП может быть недостаточной в преодолении бронхоспастической реакции, вплоть до парадоксального сужения бронхов после введения препарата вследствие превалирования холинергических механизмов, присутствующей региональной неравномерности и асимметрии бронхоконстрикторного ответа [1, 12, 14, 15]. В данной ситуации немаловажное значение имеет существующая дисфункция адренергического звена: повышение активности α -адренорецепторной чувствительности и снижение активности β -адренорецепторной чувствительности, поскольку у больных БА с ХГДП отмечается сниженный эффект терапии ИГКС/ДДБА, связанный с недостаточностью (частичной блокадой) клеточной β_2 -адренорецепции в сочетании с угнетением активности гипофизарно-надпочечниковой системы [19, 20]. Так, у больных БА с ХГДП регистрируется снижение концентрации цАМФ в лимфоцитах периферической крови исходно и после ИГХВ по сравнению с астматиками, не реагирующими на холодовую пробу [19, 20]. Доказано, что носительство гено типа Arg16Arg у астматиков ассоциировано с трехкратным увеличением риска формирования ХГДП и при действии холодового триггера может служить дополнительным неблагоприятным фактором потери контроля над заболеванием [21–23].

Кроме того, существующие у больных БА с ХГДП нарушения в регуляции афферентных нервов дыхательных путей приводят к хроническому нейрогенному воспалению [24]. Реализация холодового бронхоспазма опосредуется термосенсорными катионными каналами с транзиторным

рецепторным потенциалом TRPM8 [25], сигнал от которых проводится по ветвям блуждающего нерва, из которых 75 % составляют немиелинизированные ноцицептивные С-волокна легких. TRPM8 экспрессируются как нейрональными клетками, так и клетками дыхательных путей: бронхиальным эпителием, эндотелием, гладкомышечными клетками, немиелинизированными ноцицептивными С-волоконками легких [26]. Следует подчеркнуть, что TRPM8 обнаружены не только в нижних отделах респираторного тракта, но и в нейронах тройничного, блуждающего нервов, иннервирующих носовую полость [27, 28], где они способны опосредовать секрецию многих воспалительных интерлейкинов и муцина MUC5AC [29–31]. Доказано, что подавление гена *TRPM8* ослабляет индуцированное холодом воспаление, уменьшает дисбаланс Th1/Th2 и оказывает положительное влияние на ремоделирование дыхательных путей [27].

Все вышеуказанные факторы могут представлять собой фармакологический барьер, который должен быть преодолен короткодействующим β_2 -адреномиметиком. Не следует забывать об индивидуальной гетерогенности тонуса дыхательных путей, более значимой у больных БА с ХГДП, связанной с патофизиологическими особенностями течения болезни и присутствующей у этих больных меньшей эффективностью базисной противовоспалительной терапии ИГКС/ДДБА [10, 11, 32, 33]. Показано, что больные с продолжающимся вялотекущим воспалением имеют более значимые дефекты вентиляции, которые сохраняются после введения бронходилататора, относительно лиц с адекватным контролем воспаления [1, 11, 34].

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, связанных с оценкой доставки КДБА через дозированный ингалятор. Фактически мы не могли учесть точное количество введенного активного вещества после ИГХВ, а также оценить распределение и осаждение аэрозоля препарата в дыхательных путях и учесть структурные особенности текущей бронхоспастической реакции. Это требует дополнительных исследований.

Заключение

Существует дифференцированный ответ дыхательных путей на β_2 -адреномиметик короткого действия после острой холодовой бронхопровокации. Полученные результаты могут служить важным инструментом фенотипирования больных БА с ХГДП с целью эффективной медикаментозной коррекции холодового бронхоспазма.

Список литературы / References

1. Geier E.T., Theilmann R.J., Prisk G.K., Sá R.C. Regional airflow obstruction after bronchoconstriction and subsequent bronchodilation in subjects without pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 2019;127(1):31–39. doi: 10.1152/jappphysiol.00912.2018
2. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka, 2011. 204 p. [In Russian].
3. Anderson S.D. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138(2):25–30. doi: 10.1378/chest.10-0116
4. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., ... Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
5. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., ... Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020. *BMJ Open Respir. Res.* 2020;7(1):e000575. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000575
6. Sterk P.J., Fabbrì L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.L. Airway responsiveness : standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993;6(16):53–83.
7. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 p. [In Russian].
8. Johannessen A., Lehmann S., Omenaas E.R., Eide G.E., Bakke P.S., Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(12):1316–1325. doi: 10.1164/rccm.200601-0230C
9. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka, 2016. 240 p. [In Russian].
10. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Профиль воспаления бронхов и особенности течения легкой бронхиальной астмы. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2018;(70):8–14. doi: 10.12737/article_5c1261aedeb84.53569846
11. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю., Перельман Ю.М. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование. *Фарматека.* 2020;27(10):80–87. doi: 10.18565/pharmateca.2020.10.80-87
12. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Взаимосвязь проходимости и реактивности мелких бронхов с гиперинфляцией легких у больных бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей. *Дальневост. мед. ж.* 2014;(3):18–22.
Il'in A.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Lenshin A.V. Interrelation of potency and reactivity of small bronchi with lung hyperinflation in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2014;(3):18–22. [In Russian].
13. Kotaru C., Coreno A., Skowronski M., Muswick G., Gilkeson R.C., McFadden E.R. Jr. Morphometric changes after thermal and methacholine bronchoprovocations. *J. Appl. Physiol.* 2005;98(3):1028–1036. doi: 10.1152/jappphysiol.01186.2003
14. Winkler T., Venegas J.G. Complex airway behavior and paradoxical responses to bronchoprovocation. *J. Appl. Physiol.* 2007;103(2):655–663. doi:10.1152/jappphysiol.00041.2007
15. Winkler T., Venegas J.G., Harris R.S. Mathematical modeling of ventilation defects in asthma. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2015;15:3–8. doi:10.1016/j.ddmod.2014.02.008
16. Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir. Res.* 2005;6(1):15. doi: 10.1186/1465-9921-6-15
17. Zimmerman M.P., Pisarri T.E. Bronchial vasodilation evoked by increased lower airway osmolarity in dogs. *J. Appl. Physiol.* 2000;88(2):425–432. doi: 10.1152/jappl.2000.88.2.425
18. Pisarri T.E., Giesbrecht G.G. Reflex tracheal smooth muscle contraction and bronchial vasodilation evoked by airway cooling in dogs. *J. Appl.*

- Physiol.* 1997;82(5):1566–1572. doi: 10.1152/jap-physiol.1997.82.5.1566
19. Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Ушакова Е.В. Роль показателей концентрации циклического аденозинмонофосфата и кортизола плазмы крови в прогнозировании вероятности развития холодовой бронхоконстрикции у больных бронхиальной астмой. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2012;(46):25–29.
- Pirogov A.B., Naumov D.E., Ushakova E.V. Predictive role of cyclic adenosinemonophosphate and plasma cortisol in the development of cold air induced bronchoconstriction in asthmatics *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2012;(46):25–29. [In Russian].
20. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Взаимосвязь ИФН- γ , ИЛ-4, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренкортикальной систем при холодовой гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой. *Иммунология.* 2021;42(5):480–489. doi: 10.33029.0206-4952-2021-42-5-480-489
- Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Interrelationship of IFN- γ , IL-4, pituitary-thyroid and pituitary-adrenocortical systems in cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Immunologiya.* 2021;42(5):480–489. [In Russian]. doi: 10.33029.0206-4952-2021-42-5-480-489
21. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Zhou X., Li Q. Influence of ADRB2 gene polymorphism on cold air hyperresponsiveness and asthma control depending on inhaled glucocorticoids use. *Eur. Respir. J.* 2012;40(56):481.
22. Naumov D.E., Perelman J.M., Maksimov V.N., Kolosov V.P., Zhou X.D., Li Q. Effect of ADRB2 polymorphism on the airway response to cold air in asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2011;38(Suppl. 55):440.
23. Naumov D.E., Perelman J.M., Maksimov V.N., Kolosov V.P., Voevoda M.I., Zhou X.D., Li Q. Role of β_2 adrenoreceptor gene polymorphism in the formation of cold hyperreactivity of the airways in asthmatics. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012;154(1):73–76 doi: 10.1007/s10517-012-1878-2
24. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology. *Russ. Open Med. J. Ther.* 2019;8(4):402. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402
25. de Logu F., Patacchini R., Fontana G., Gepetti P. TRP functions in the broncho-pulmonary system. *Semin. Immunopathol.* 2016;38(3):321–329. doi: 10.1007/s00281-016-0557-1
26. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A., Naumov D.E., Perelman J.M. Thermosensory transient receptor potential ion channels and asthma. *Biomedicines.* 2021;9(7):816. doi: 10.3390/biomedicines9070816
27. Plevkova J., Kollarik M., Poljacek I., Brozmanova M., Surdenikova L., Tatar M., Mori N., Canning B.J. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J. Appl. Physiol.* 2013;115(2):268–274. doi: 10.1152/jap-physiol.01144.2012
28. Xing H., Ling J.X., Chen M., Johnson R.D., Tominaga M., Wang C.Y., Gu J. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway. *Mol. Pain.* 2008;(4):22. doi: 10.1186/1744-8069-4-22
29. Liu H., Liu Q., Hua L., Pan J. Inhibition of transient receptor potential melastatin 8 alleviates airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma with cold air stimulus. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 2018;50(5):499–506. doi: 10.1093/abbs/gmy033
30. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Килимиченко К.Ф., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г., Колосов В.П. Особенности экспрессии рецептора TRPM8 в респираторном тракте больных бронхиальной астмой. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2018;(69):19–24 doi: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044
- Naumov D.E., Gassan D.A., Kilimichenko K.F., Afanas'eva E.Yu., Sheludko E.G., Kolosov V.P. Peculiarities of TRPM8 receptor expression in the respiratory tract of asthma patients. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2018;(69):19–24 [In Russian]. doi: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044
31. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г. Взаимосвязь экспрессии гена катионных каналов TRPM8 с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2019;(72):33–38 doi: 10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437
- Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Afanas'eva E.Yu., Sheludko E.G. Correlation of cation channel TRPM8 gene expression with cold-induced airway hyperresponsiveness in asthma patients. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of physiology and pathology of respiration.* 2019;(72):33–38 [In Russian]. doi: 10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437
32. Brown R.H., Toghiani A. Measurement of intraindividual airway tone heterogeneity and its importance in asthma. *J. Appl. Physiol.* 2016;121(1):223–232. doi: 10.1152/jap-physiol.00545.2015
33. Svenningsen S.L., Eddy R., Capaldi D.P., Kjarsgaard M., Radford K., Parraga G., Nair P. Effect of anti-Th2 therapy on MRI ventilation heterogeneity in prednisone-dependent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;197:A6393.
34. Svenningsen S., Eddy R.L., Lim H., Nair P., Parraga G. Inflammatory and non-inflammatory contributions to ventilation heterogeneity in severe poorly-controlled asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195:A2665.

Сведения об авторах:

Анна Григорьевна Приходько, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2847-7380, e-mail: prih-anya@ya.ru
Юлий Михайлович Перельман, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-9411-7474,
e-mail: jperelman@mail.ru

Information about the authors:

Anna G. Prihodko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2847-7380, e-mail: prih-anya@ya.ru
Juliy M. Perelman, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-9411-7474,
e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2022

Принята к публикации 07.09.2022

Received 25.05.2022

Accepted 07.09.2022