

УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-96-104>

## Цитокины Th1/Th17 иммунного ответа у больных бронхиальной астмой после перенесенной коронавирусной болезни 2019

Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Перельман Ю.М.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД)  
Россия, 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Исследовать содержание интерлейкина (IL) 1 $\beta$  в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и IL-6, IL-17A в сыворотке крови у пациентов с бронхиальной астмой (БА), переболевших коронавирусной болезнью 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) разной степени тяжести.

**Материалы и методы.** Взрослые пациенты с БА ( $n = 124$ ) обою пола обследованы спустя 9–12 мес после перенесенной COVID-19. Дизайн предусматривал общий осмотр с определением объективного статуса больных, степени тяжести БА, уровня контроля над болезнью, оценку вентиляционной функции легких, измерение содержания IL-1 $\beta$  в КВВ и IL-6, IL-17A в сыворотке периферической крови.

**Результаты.** Больные распределены на две группы: 1-ю группу составили 90 пациентов с легкой персистирующей БА, 2-ю группу – 34 пациента со среднетяжелой БА. Содержание IL-6 и IL-17A в сыворотке крови пациентов 1-й группы было достоверно ниже, чем во 2-й ( $p = 0,047$  и  $p = 0,049$  соответственно). Концентрация IL-1 $\beta$  в КВВ у пациентов 1-й группы была существенно выше, чем во 2-й группе ( $p = 0,019$ ). В 1-й группе 40% больных и 79% во 2-й перенесли COVID-19-ассоциированную пневмонию. Постковидный пневмофиброз зарегистрирован в 19 и 62% случаев соответственно. В 1-й группе прослеживалась взаимосвязь между содержанием IL-17A и IL-6 в крови ( $R_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), во 2-й группе – между содержанием IL-17A и IL-6 в крови ( $R_s = 0,32$ ;  $p = 0,025$ ), а также между максимальной объемной скоростью на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС<sub>75</sub>), отражающей проходимость мелких бронхов, и уровнем IL-6 ( $R_s = -0,32$ ;  $p = 0,023$ ) и IL-1 $\beta$  ( $R_s = 0,49$ ;  $p = 0,021$ ).

**Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19, по мере нарастания степени тяжести БА наблюдалось увеличение содержания цитокинов Th1/Th17. Высокие концентрации IL-17A и Th17-связанных IL-1 $\beta$  и IL-6, активирующих нейтрофильное воспаление, могут повышать риск системного воспаления и развития пневмофиброза.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, COVID-19, цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17A, Th1/Th17-индуцированное воспаление

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол № 137 от 24.05.2022).

**Для цитирования:** Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Перельман Ю.М. Цитокины Th1/Th17 иммунного ответа у больных бронхиальной астмой после перенесенной коронавирусной болезни 2019. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-96-104>.

## Th1/Th17 cytokines of the immune response in patients with bronchial asthma after COVID-19

Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Gassan D.A., Perelman J.M.

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration  
22 Kalinin St., 675000 Blagoveshchensk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the content of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in exhaled breath condensate (EBC) and interleukin 6 (IL-6) and 17A (IL-17A) in the blood serum of patients with bronchial asthma who experienced COVID-19 of varying severity.

**Materials and methods.** We examined 124 adult asthma patients of both sexes 6–12 months after COVID-19. The design included a general examination to determine the objective status of patients, asthma severity and control, assessment of the lung function, and measurement of IL-1 $\beta$  in EBC and IL-6, IL-17A in the serum of peripheral blood.

**Results.** The patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 90 patients with mild persistent asthma. Group 2 included 34 patients with moderate asthma. The content of IL-6 and IL-17A in the blood serum of patients in group 1 was significantly lower than in group 2 ( $p = 0.047$  and  $p = 0.049$ , respectively). The concentration of IL-1 $\beta$  in the EBC of patients in group 1 was significantly higher than in group 2 ( $p = 0.019$ ). COVID-19-associated pneumonia was experienced by 40% of patients in group 1 and by 79% of patients in group 2. Post-COVID pulmonary fibrosis was registered in 19 and 62% of cases, respectively. In group 1, a relationship was revealed between the content of IL-17A and IL-6 in the blood ( $R_s = 0.69$ ;  $p < 0.001$ ). In group 2, a correlation was found between the content of IL-17A and IL-6 in the blood ( $R_s = 0.32$ ;  $p = 0.025$ ), as well as between the forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity (FEF<sub>75</sub>), reflecting the patency of small bronchi, and the levels of IL-6 ( $R_s = -0.32$ ;  $p = 0.023$ ) and IL-1 $\beta$  ( $R_s = 0.49$ ;  $p = 0.021$ ).

**Conclusion.** In patients who experienced COVID-19, a rise in the content of Th1/Th17 cytokines was observed as the severity of asthma increased. High concentrations of IL-17A and Th17-associated IL-1 $\beta$  and IL-6, which activate neutrophilic inflammation, may increase the risk of systemic inflammation and the development of pulmonary fibrosis.

**Keywords:** bronchial asthma, COVID-19, cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-17A, Th1/Th17-induced inflammation.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (Minutes No. 137 dated May 24, 2022).

**For citation:** Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Gassan D.A., Perelman J.M. Th1/Th17 cytokines of the immune response in patients with bronchial asthma after COVID-19. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-96-104>.

## ВВЕДЕНИЕ

В исследованиях, посвященных изучению коморбидности бронхиальной астмы (БА) и COVID-19, отмечается, что пожилой возраст, большое количество сопутствующих заболеваний, а также эозинопения и лимфопения существенно увеличивают подверженность к инфицированию коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [1]. Как предполагается, сахарный диабет и гипертония могут повышать экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), тогда как

использование ингаляционных кортикостероидов способствует снижению экспрессии этого фермента, что затрудняет проникновение SARS-CoV-2 в эпителий [2]. Значимыми факторами летальности среди пациентов с COVID-19 и БА называют наличие в анамнезе обострения астмы в течение года, предшествовавшего заболеванию COVID-19, и увеличение степени тяжести БА [3].

Обращает на себя внимание факт повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2 больных с неаллергической формой БА, часто она сопряжена с тяжелым течением COVID-19, потребностью в

проведении интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких и (или) фатальным исходом [4, 5], что находит объяснение в более высоком, чем у пациентов с аллергическим фенотипом БА, уровне экспрессии ACE2 [6, 7].

Критическое течение COVID-19, обусловленное цитопатическим действием SARS-CoV-2 на клетки-мишени, экспрессирующие рецепторы ACE2 и ко-рецепторы – трансмембранную сериновую протеиназу TMPRSS2 и катепсин-L, приводит к высвобождению молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, и сопровождается развитием клеточного пироптоза. Генерация многочисленных медиаторов воспаления, активация нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных «ловушек» (NET), способствующих гибели эпителия легких, развитие синдрома активации макрофагов (MAS), гипервоспаления и «цитокинового шторма» связаны с гиперпродукцией, среди других провоспалительных цитокинов, интерлейкин (IL)1 $\beta$ , IL-6 и IL-17 [8–10]. У больных неаллергической астмой IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17 выступают центральными регуляторами Th2/Th17 или Th1/Th17 паттернов воспаления с преобладанием нейтрофильной инфильтрации бронхов [11]. При тяжелом неконтролируемом течении БА неатопического фенотипа у пациентов доминирует развитие Th1/Th17 иммунного ответа, увеличение в дыхательных путях продукции провоспалительных цитокинов, модифицирующих структуру респираторного тракта, потенцирующих ремоделирование и обструкцию бронхов, вызывающую падение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) [12, 13].

Поскольку IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17 играют ведущую роль как в развитии системного воспаления и осложнений у больных COVID-19, так и в формировании Th1/Th17 иммунного ответа у пациентов с БА, в прогностическом аспекте определенный интерес представляет изучение профиля данных цитокинов у пациентов при сочетании двух указанных заболеваний.

Цель работы: исследовать содержание интерлейкина IL-1 $\beta$  в конденсате выдыхаемого воздуха и IL-6 и IL-17A в сыворотке крови у больных БА разной степени тяжести, переболевших COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Взрослые пациенты с БА ( $n = 124$ ) спустя 9–12 мес после перенесенной инфекции COVID-19 были включены в одноцентровое наблюдательное поперечное когортное исследование. При постановке диагноза БА опирались на коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (J45) и критерии Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA) [14].

Перенесенную пациентом вирусную инфекцию COVID-19 выявляли на основании выписки из документов, где подтверждалась верификация РНК SARS-CoV-2 в биоматериале мазков из ротоглотки и (или) носоглотки методами амплификации нуклеиновых кислот либо антигена SARS-CoV-2 при иммунохроматографическом анализе. Диагноз COVID-19 формировался в соответствии с действовавшей на момент обследования версией временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Набор клинического материала проводился в 2022–2023 гг. при обращении пациентов за консультацией в Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД). Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 2013), Федеральным законом 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол № 137 от 24.05.2022).

Критерии включения: взрослые лица обоего пола; диагноз БА по коду МКБ-10 (J45.1, J45.8, J45.9), персистирующая форма легкой и средней степени тяжести; в анамнезе заболевание COVID-19 разной степени тяжести, подтвержденное лабораторными методами; срок обращения спустя 9–12 мес после окончания терапии по поводу COVID-19; умеющие технически правильно выполнять маневры при инструментальном тестировании; подписавшие информированное согласие на обследование.

Критерии невключения: БА по коду МКБ10 (J45.0); тяжелая степень БА; наличие коморбидной патологии и лекарственной терапии, способной привести к искажению результатов исследования собранного биологического материала; не заинтересованные и не подписавшие информированное согласие.

Дизайн работы: отбор пациентов на этапе обращения в ДНЦ ФПД, общий осмотр с определением объективного статуса больных, степени тяжести заболевания БА, уровня контроля над болезнью; оценка вентиляционной функции легких; забор биологических жидкостей – периферической крови, конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ).

Распределение больных в группы проводили после завершения набора материала по степени тяже-

сти заболевания. В 1-ю группу вошли 90 человек с легкой персистирующей БА, во 2-ю группу 34 пациентов со среднетяжелым течением болезни. Основная клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

## Основные клинические параметры пациентов с БА

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Возраст, годы, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	42 [31; 53]	50 [49; 65]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	26,6 [23,2; 30,5]	29,3 [26,1; 32,7]	0,007
Пол (муж/жен), %	49/51	44/56	>0,05
Доля курящих пациентов, %	22	38	< 0,05; $\chi^2 = 4,6$
ИК, пачка/лет, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	12 [5; 20]	17 [3; 30]	>0,05
АСТ, баллы, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	18 [15; 21]	12 [10; 13]	0,002
АСQ5, баллы, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	2,0 [1,0; 3,0]	2,8 [2,4; 3,2]	0,057
SaO <sub>2</sub> , %, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	97 [96; 98]	96 [94; 97]	<0,001
IgE, МЕ/мл, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	32 [13; 74]	160 [48; 266]	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИК – индекс курильщика; АСТ – тест по контролю над астмой; АСQ-5 – вопросник по контролю симптомов над астмой; SaO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; IgE – иммуноглобулин E; *p* – уровень различий показателей между 1-й и 2-й группой (здесь и далее).

Объективизацию клинических симптомов БА проводили, используя валидизированные вопросники Asthma Control Test (АСТ) и Asthma Control Questionnaire (АСQ5). Функцию внешнего дыхания оценивали по данным спирометрического исследования с использованием электронного спирографа Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария), оснащенного ультразвуковым датчиком регистрации потока по технологии ndd True Flow. Измеряли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>, максимальные скорости на уровне 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> соответственно), среднюю скорость на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>). При измерении и анализе регистрируемых параметров опирались на методическое руководство по проведению исследований, интерпретации результатов и стандартов качества, рекомендованных Российским респираторным обществом, и согласованными стандартами Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [15, 16].

Полученные у больного фактические показатели соотносили с должными значениями (ЕССC), разработанными для лиц старше 18 лет. Обратимость обструктивных нарушений оценивали по данным

бронходилатационной пробы, для этих целей использовали  $\beta_2$ -агонист короткого действия (сальбутамол 400 мкг) [15]. Дополнительно больным 1-й группы с ОФВ<sub>1</sub> более 75% с целью верификации холодовой гиперреактивности дыхательных путей проводили бронхопровокационный тест 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным ( $-20^\circ\text{C}$ ) воздухом (ИГХВ) [17].

Сбор образцов КВВ осуществляли с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) до 12.00 однократно либо последовательно до и после проведения пробы ИГХВ. Перед процедурой сбора конденсата больной двукратно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой, после чего, присоединившись к загубнику, при спокойном дыхании (20 мин) вентилировал воздух через аппарат, носовое дыхание перекрывалось клипсой. По окончании сбора емкость с биологическим материалом извлекали из устройства. После оттаивания жидкий конденсат при помощи пипеточного одноканального дозатора Лайт ДПОП-1-100-1000 (Thermo scientific) фасовали по 1 000 мкл в стерильную пластиковую пробирку типа «Эппендорф» (1,5 мл), которую закрывали герметично крышечкой, сразу помещая в морозильную камеру при температуре  $\sim -80^\circ\text{C}$ , где хранили до проведения биохимических исследований не более 2 нед. В КВВ определяли концентрацию IL-1 $\beta$  (фг/мл) коммерческими наборами LEGENDplex™ Human T Helper Cytokine Panels Version 2 на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США).

Периферическую кровь забирали однократно из средней локтевой вены в утренние часы (до 9.00). Венозную кровь объемом 2 мл собирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания, инкубировали 30 мин (условия лаборатории), после чего центрифугировали в режиме 3 000g 10 мин при температуре 4 °C. Полученную сыворотку хранили при  $-20^\circ\text{C}$  до момента анализа. Концентрации цитокинов IL-6 и IL-17A (пг/мл) определяли коммерческими наборами LEGENDplex™ Human T Helper Cytokine Panels Version 2 на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США).

Статистический анализ проводили, используя программу «Автоматизированная система диспансеризации» (Россия) [18]. Оценивали соответствие признака закону нормального распределения по критериям Колмогорова – Смирнова, Пирсона – Мизеса, асимметрии и эксцесса. При сравнении двух независимых выборок применяли критерий *t* (Стьюдента) при условии нормальности рядов и гомогенности

дисперсий групп сравнения по критерию Фишера либо использовали *U*-критерий Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, если ряд отличался от нормального. При сравнении двух зависимых выборок использовали парный критерий Вилкоксона. Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения  $M \pm SD$ , медианы и межквартильного интервала  $Me [Q_1; Q_3]$ . Частоты альтернативного распределения качественных признаков оценивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Связь между двумя случайными величинами определяли, используя непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (*R<sub>s</sub>*). Критический уровень значимости *p* принимали менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе профиля цитокинов в крови, участвующих в формировании Th1/Th17 иммунного ответа у больных БА, найдено преобладание содержания IL-6 и IL-17A во 2-й группе по сравнению с 1-й (табл. 2). Одновременно с этим во 2-й группе пациентов зарегистрированы достоверно более низкие значения IL-1β в КВВ, чем в 1-й группе (рис.).

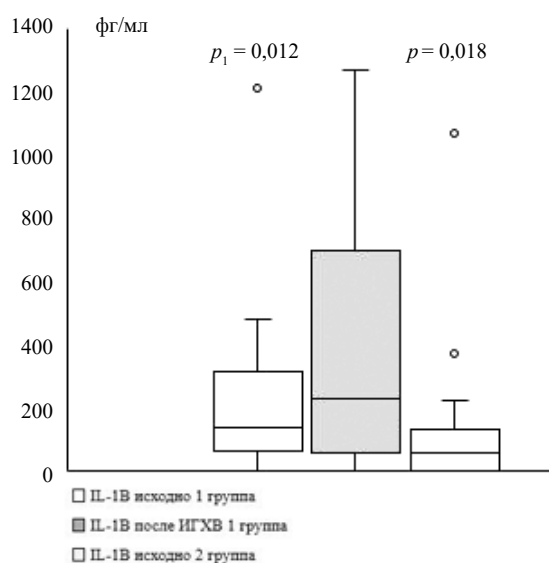


Рисунок. Содержание IL-1β в конденсате выдыхаемого воздуха, фг/мл: *p* – уровень различий показателя (*U*-критерий Манна – Уитни) у лиц 1-й и 2-й групп; *p<sub>1</sub>* – значимость различий показателя (парный критерий Вилкоксона) у больных 1-й группы до и после пробы изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом

Обращает на себя внимание и тот факт, что у пациентов, которым была выполнена проба ИГХВ, содержание IL-1β увеличивалось после теста, что могло свидетельствовать об активном участии данного цитокина в формировании острого ответа на холодовую бронхопровокацию (см. табл. 2). Это подтверждают и проведенные

нами ранее исследования, где была показана ассоциация IL-1β с неатопическим фенотипом астмы, холодовой гиперреактивностью дыхательных путей и вероятным формированием Th1/Th17 иммунного ответа, в регуляции которого участвует данный цитокин [19].

Таблица 2

Содержание IL-6 и IL-17A в периферической крови пациентов с БА, пг/мл, <i>Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]</i>			
Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
IL-6	6,70 [5,10; 11,92]	10,20 [5,40; 17,60]	0,047
IL-17A	0,14 [0,04; 0,36]	0,28 [0,18; 0,46]	0,049

При оценке клинико-функциональных данных установлено, что пациенты 2-й группы хуже контролировали симптомы заболевания, чем пациенты 1-й группы (см. табл. 1). В обеих группах зарегистрированы невысокие медианные значения Asthma Control Test (ACT). Среди лиц 1-й группы у 60% больных БА выявлена впервые и требовала терапевтической коррекции, у 16% – отсутствовал контроль над заболеванием, лишь в 24% случаев наблюдалось частично контролируемое течение болезни. У 36% больных 1-й группы выявлен бронхоспазм на ингаляцию холодного воздуха при пробе ИГХВ. У пациентов 2-й группы в 50% случаев наблюдалось обострение БА, в 30% случаев – неконтролируемое течение болезни и только в 20% – частично контролируемое течение. Следует отметить, что 40% лиц 1-й и 79% 2-й группы перенесли ковид-ассоциированную пневмонию. По результатам проведенной мультиспиральной компьютерной томографии у 62% больных 2-й группы был зарегистрирован постковидный двусторонний пневмофиброз, носящий полисегментарный характер. Очаги пневмофиброза прослеживались также у 19% больных 1-й группы. Сравнение основных параметров кривой «поток – объем» форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) и проходимости дистальных бронхов (МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> и СОС<sub>25-75</sub>) свидетельствовало о существенном ухудшении функции внешнего дыхания у пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы (табл. 3).

Таблица 3

Параметры кривой «поток – объем» форсированного выдоха и изменение ОФВ <sub>1</sub> (ΔОФВ <sub>16s</sub> ) после ингаляции β <sub>2</sub> -агониста короткого действия, <i>M ± SD</i>			
Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	94,3 ± 11,4	71,1 ± 22,2	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ %	74,7 ± 7,6	64,9 ± 9,9	<0,001
МОС <sub>50</sub> , % долж.	62,0 ± 33,2	42,8 ± 20,4	<0,001
МОС <sub>75</sub> , % долж.	51,0 ± 30,3	35,7 ± 17,5	<0,001
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	58,0 ± 27,5	41,2 ± 18,7	0,007
ΔОФВ <sub>16s</sub> , %, <i>Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]</i>	7 [3; 12]	17 [3; 23]	0,004

Несмотря на полученные среднегрупповые значения  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  у лиц с легкой формой БА, которые располагались в диапазоне нормы, при проведении индивидуального анализа отмечено, что 18% больных имели  $ОФВ_1$  ниже 80% должного и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  ниже 0,7. Дополнительно к этому у 17% больных прослеживалась изолированная обструкция мелких дыхательных путей. У 27% больных 1-й группы и 57% лиц 2-й группы выявлена высокая лабильность бронхов ( $ΔОФВ_{16л}$ ), превышавшая 12% по данным пробы с сальбутамолом. Два пациента реагировали на короткодействующий бронхолитик парадоксальным падением  $ОФВ_1$  на 11 и 30%.

По данным корреляционного анализа выявлена значимая связь между содержанием цитокинов в КВВ, сыворотке крови и нарушением функции внешнего дыхания. В 1-й группе прослеживалась зависимость между количеством  $IL-17A$  в крови и реакцией бронхов ( $ΔОФВ_1$ ) на пробу ИГХВ ( $R_s = -0,40; p = 0,047$ ), а также уровнем  $IL-6$  ( $R_s = 0,69; p < 0,001$ ). Во 2-й группе помимо прямой корреляции между содержанием  $IL-17A$  и  $IL-6$  в крови ( $R_s = 0,32; p = 0,025$ ), которая присутствовала и у лиц 1-й группы, была найдена взаимосвязь показателя проходимости мелких бронхов  $МОС_{75}$  с  $IL-6$  ( $R_s = -0,32; p = 0,023$ ) и  $IL-1β$  ( $R_s = 0,49; p = 0,021$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить, что индуцированный  $IL-1β$  синтез цитокинов  $IL-17$  типа ( $IL-17A$  и  $IL-17F$ ), приоритетной функцией которого является рекрутинг и активация нейтрофилов, способствует мобилизации нейтрофильного компонента не Th2-опосредованного воспаления при БА [20, 21]. Как полагает ряд авторов,  $IL-1β$  играет ведущую роль в поляризации  $CD4+T$ -клеток в субпопуляцию  $CD4+T$ -хелперов 17, при этом роль усиления принадлежит  $IL-6$  [22]. Кроме того, зависящая от  $IL-1β$  продукция  $IL-17$  связана со стимуляцией врожденных иммунных клеток, относящихся к специфическим минорным субпопуляциям ( $γδ$ -Т-клетки и лимфоидные клетки врожденного иммунитета  $ILC3$ ), которые формируются в процессе иммунного ответа на внедрение патогена и обладают способностью синтезировать  $IL-17$  в целях поддержания иммунного гомеостаза, преимущественно в слизистых оболочках [23].

Согласно другому мнению,  $IL-1β$  дополнительно усиливает функцию  $IL-6$ , имеющую решающее значение для дифференцировки Th17 [24]. Индуцируя экспрессию в  $CD4+T0$  ключевого для Th17 фактора транскрипции ROR $γt$  и родственного ему ROR $α$ , содержание которых связано с активностью STAT3,  $IL-6$ , действуя через тирозиновые остатки сигналь-

ного преобразователя (субъединицы рецептора  $IL-6R$ ) gp130, активирует STAT3 [25]. Активация сигнального пути  $IL-6$ -gp130/STAT3 рассматривается в качестве  $IL-6$ /STAT3-зависимого механизма нейтрофильного воспаления легких, делающего его компоненты перспективными терапевтическими мишенями при БА [26].

Наиболее часто нейтрофильное воспаление связано с высоким уровнем  $IL-17A$ , первичного эффекторного хемоаттрактанта для нейтрофилов линии Th17, экспрессируемого клетками Th17 и  $ILC3$  и считающегося фактором риска развития тяжелой формы БА [21, 27]. К провоспалительным  $IL-17A$ -целевым цитокинам и хемокинам, ассоциирующимся с активацией критического для развития хронического воспаления дыхательных путей транскрипционного фактора NF-kB, относят  $IL-6$ ,  $IL-1β$ ,  $IL-8$ , GM-CSF [23]. Последний повышает выживаемость, адгезию, перемещение и фагоцитоз нейтрофилов, образование NET, стимулирует секрецию моноцитами или макрофагами  $IL-6$ , а также  $IL-23$ , участвующего в экспрессии ROR $γt$ , необходимого для дифференцировки клеток Th17, и CCL17/TARC, основного хемокина для мобилизации этих клеток в дыхательные пути [23, 28, 29].

В своем исследовании мы получили тесную связь утяжеления астмы и нарушения функции легких с содержанием в периферической крови  $IL-17A$  и функционально связанного с Th17  $IL-6$ , более высокие значения которых присутствовали в группе больных со среднетяжелой формой заболевания. Вполне допустимо говорить о причастности  $IL-17A$  и  $IL-6$  к такому характеру течения болезни, что могло быть обусловлено мобилизацией нейтрофилов в воспалительный инфильтрат дыхательных путей, вызванной усилением продукции данных цитокинов. Ряд публикаций на эту тему подтверждает связь между увеличением количества нейтрофилов, инфильтрирующих бронхи, и высоким содержанием  $IL-17A$  в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, бронхобиоптатах (в эпителиоцитах, субэпителиальном слое слизистой оболочки, лейомиоцитах) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой неатопической стероидорезистентной формой БА [13, 21, 27].

Ранее была показана прямая корреляция между числом Th17-клеток, присутствующих в периферической крови, мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, с тяжестью ремоделирования дыхательных путей у больных БА [24]. Высокое содержание  $IL-17A$  и  $IL-6$  у пациентов 2-й группы, сопровождаемое вероятной эскалацией бронхиального воспаления за счет возможной мобилизации нейтрофилов и синтеза провоспалительных цитокинов, могло ока-

зывать негативное влияние на барьерную функцию бронхов и стимулировать ремоделирование дыхательных путей, утяжеляющее течение БА. Степень тяжести БА является фактором, способствующим утяжелению инфекционного процесса при заражении пациентов SARS-CoV-2. Среднетяжелое и тяжелое течение БА расценивается как предиктор неблагоприятного прогноза COVID-19: имеются указания на значительно более высокую долю смертей среди таких больных по сравнению с пациентами с легким течением болезни (13,8% против 5,5%;  $p = 0,006$ ) [3].

По результатам проведенной мультиспиральной компьютерной томографии мы обнаружили достаточно большое число лиц с постковидным пневмофиброзом, особенно среди больных со средней степенью тяжести заболевания. Фибротические изменения легочной ткани следует рассматривать в связи с развитием и исходом полиморфно-клеточного воспаления, пронизанного распадающимися нейтрофилами, как следствие организации фокусов экссудативной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Вполне допустимо, что имеющееся у больных БА до заражения SARS-CoV-2 нейтрофильное воспаление дыхательных путей, опосредованное активацией цитокинов Th1/Th17 иммунного ответа, могло явиться причиной более тяжелого поражения легких при COVID-19.

О значении нейтрофильной инфильтрации как важного структурного компонента экссудативной пневмонии свидетельствуют данные аутопсийного исследования умерших от COVID-19 [30]. При микроскопическом исследовании легких в большинстве случаев прослеживалась выраженная инфильтрация межальвеолярных перегородок нейтрофилами и мононуклеарами. В просветах альвеол, на внутренней поверхности которых обнаруживались гиалиновые мембраны, содержался обильный фибринозно-гнойный экссудат, насыщенный макрофагами. Наблюдалась реактивная гиперплазия и десквамация альвеолярного эпителия, в легочном интерстиции отмечались тромбоз и гиалиноз кровеносных сосудов, пролиферация фибробластов, в бронхиолах – явления острого гнойного бронхиолита с разрушением и метаплазией бронхиолярного эпителия.

Нейтрофилия, наряду с эозинопенией, лимфопенией и высоким содержанием в периферической крови С-реактивного белка, называется в числе потенциальных предикторов пневмофиброза и перспективы долгосрочного ухудшения легочной функции у пациентов с COVID-19. К другим индикаторам, связанным с риском развития фиброзного ремоделирования и аномальной остаточной функции легких, относят возраст инфицированных

SARS-CoV-2, тяжесть течения инфекции в сочетании с хроническими заболеваниями внутренних органов, длительность пребывания госпитализированных пациентов в отделении интенсивной терапии, искусственную вентиляцию легких и маркеры гипервоспаления [31].

Если допустить наличие повышенных концентраций IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17A у пациентов с БА до заболевания COVID-19, вполне вероятным представляется участие данных цитокинов в развитии повреждения легких, пневмонии и гипервоспаления, инициированных SARS-CoV-2. При осложненном течении COVID-19 цитопатический эффект SARS-CoV-2 служит триггером для высвобождения из клеток-мишеней молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage associated molecular patterns, DAMP). Высвобождающиеся поверхностные гликопротеины, аденозинтрифосфорная кислота, нуклеиновые кислоты распознаются соседними эпителиоцитами, эндотелиоцитами и макрофагами, стимулируют развитие пироптоза – высоковоспалительной формы запрограммированной гибели клеток, сопровождающейся гиперпродукцией IL-1 $\beta$ .

Дефекты апоптоза, вызванные снижением цитолитической активности NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов, могут пролонгировать выживание клеток, инфицированных вирусом, аккумуляцию в легких чрезмерно активированных иммунных клеток, продолжительность взаимодействия клеток врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к генерации провоспалительных цитокинов, «цитокиновому шторму» и развитию синдрома активации макрофагов [8, 10]. IL-1 $\beta$  и IL-6 выступают ключевыми индукторами гипервоспаления и MAS, проявляющегося активацией, неконтролируемой экспансией и персистенцией макрофагов, массивной секрецией цитокинов, индукцией их синтеза миелоидными клетками, гемофагоцитозом, фибринолитической коагулопатией и полиорганной недостаточностью [10, 32]. К патогенетическим механизмам, предрасполагающим к развитию MAS, относится гиперактивация нейтрофилов, вызванная привлечением гранулоцитов в очаг воспаления аттрактантами – IL-7, IL-8, IFN $\gamma$ , IP-10, а также IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, принадлежащими к субпопуляции Th1/Th17. Дегрануляция нейтрофилов и формирование большого количества NET способствуют эскалации воспаления, повреждению эндотелия сосудов легких и внутренних органов с развитием микротромбозов. NET индуцируют экспрессию макрофагами IL-1 $\beta$ , одного из главных медиаторов MAS, который, в свою очередь, активизирует развитие нейтрофильной инфильтрации легких, нейтрофилию и образование NET [9, 10].

Таким образом, Th1/Th17-зависимая активация нейтрофильного компонента хронического воспалительного инфильтрата дыхательных путей у больных БА с наибольшей вероятностью способствует в ходе течения COVID-19 усугублению острого повреждения легких, закладывая основу для последующего замещения респираторной ткани фиброзной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных БА, перенесших COVID-19, по мере утяжеления астмы наблюдается увеличение содержания Th1/Th17 цитокинов в крови. Если у пациентов с легким течением болезни уровень IL-1 $\beta$  в КВВ можно объяснить сопряженностью и активацией Th1/Th17-иммунного ответа, регулируемого данным цитокином и участием в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей, то у пациентов со среднетяжелой БА усиление продукции IL-6 и IL-17A ассоциировалось с ухудшением проходимости мелких бронхов, потерей контроля над болезнью и, предположительно, с активацией нейтрофильного звена воспаления дыхательных путей. Высокие концентрации IL-17A и Th17-связанных IL-1 $\beta$  и IL-6 могут повышать риск системного воспаления и развития пневмофиброза.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.
- Broadhurst R., Peterson R., Wisnivesky J.P., Federman A., Zimmer S.M., Sharma S. et al. Asthma in COVID-19 hospitalizations: An overestimated risk factor? *Annals ATS*. 2020;17(12):1645–1648. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202006-613RL.
- Lee S.C., Son K.J., Han C.H., Jung J.Y., Park S.C. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci. Rep.* 2020;10(1):21805. DOI: 10.1038/s41598-020-77791-8.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
- Слесарева Е.Г., Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А. Влияние бронхолегочных заболеваний на течение и исход COVID-19: обзор литературы. *Juvenis Scientia*. 2024;10(4):19–28. DOI: 10.32415/jscientia\_2024\_10\_4\_19-28.
- Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(1):203–206. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
- Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С., Савушкина И.А. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(9):6–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14.
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C. et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J. Exp. Med.* 2020;217(12):e20201129. DOI: 10.1084/jem.20201129.
- Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворянская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):51–66. DOI: 10.15690/vramn1410.
- Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения. *Астма и аллергия*. 2019;(3):3–7.
- Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy*. 2018;11:267–281. DOI: 10.2147/JAA.S153097.
- Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasm and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019;68(2):143–149. DOI: 10.1016/j.alit.2018.11.006.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. (2024 update). Accessed August 15, 2025. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-2024-strategy-report\\_24\\_05\\_22-WMSA.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-2024-strategy-report_24_05_22-WMSA.pdf)
- Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023;33(3):307–340. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340.
- Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B., Aliverti A., Barjaktarevic I. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022;60(1):2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
- Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Гиперреактивность дыхательных путей. В кн.: Респираторная медицина: руководство; под ред. А.Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ПульмоМедиа, 2024;1:330–348. DOI: 10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-330-348.
- Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.
- Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Предикторная роль ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  при формировании клеточного воспаления бронхов у пациентов с бронхиальной астмой в ответ на ингаляционное воздействие холодного воздуха. *Иммунология*. 2024;45(1):58–67. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-1-58-67.
- Wu J.H., Li X., Huang B., Su H., Li Y., Luo D.J. et al. Pathological changes of fatal coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the lungs: report of 10 cases by postmortem needle autop-

- sy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(6):568–575. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200405-00291.
21. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014;44(5):1319–1331. DOI: 10.1183/09031936.00002314.
  22. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007;8(9):942–949. DOI: 10.1038/ni1496.
  23. Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А., Гарбер М.Б., Тищенко С.В. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени. *Успехи биологической химии.* 2019;59:393–418. URL: [https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2019/01/Kostareva\\_et\\_al.pdf](https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2019/01/Kostareva_et_al.pdf)
  24. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T. et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(12):1174–1181. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.019.
  25. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F. et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int. Immunol.* 2007;19(6):695–702. DOI: 10.1093/intimm/dxm045.
  26. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И. и др. Влияние локального подавления экспрессии гена *Stat3* на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах. *Иммунология.* 2021;42(6):600–614. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614.
  27. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2013;2013:986789. DOI: 10.1155/2013/986789.
  28. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020;11:761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761.
  29. Lee K.M.C., Achuthan A.A., Hamilton J.A. GM-CSF: A promising target in inflammation and autoimmunity. *Immunotargets Ther.* 2020;9:225–240. DOI: 10.2147/ITT.S262566.
  30. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(4):790–798. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
  31. Huang W., Wu Q., Chen Z., Xiong Z., Wang K., Tian J. et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J. Infect.* 2021;82(2):e5–e7. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.027.
  32. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front. Immunol.* 2019;1(10):119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119.

## Вклад авторов

Приходько А.Г. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Пирогов А.Б. – анализ и обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, написание статьи. Гассан Д.А. – проведение биохимических исследований. Перельман Ю.М. – проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение для публикации рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи.

## Информация об авторах

**Приходько Анна Григорьевна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [prih-anya@ya.ru](mailto:prih-anya@ya.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

**Пирогов Алексей Борисович** – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

**Гассан Дина Анатольевна** – канд. мед. наук, зав. лабораторией механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [dani-shi@mail.ru](mailto:dani-shi@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3718-9962>

**Перельман Юлий Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [jperelman@mail.ru](mailto:jperelman@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

(✉) Перельман Юлий Михайлович, [jperelman@mail.ru](mailto:jperelman@mail.ru)

Поступила в редакцию 26.08.2025;  
одобрена после рецензирования 24.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025