

# Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов

## Chronic obstructive pulmonary disease associated with asthma. Consensus document of Spanish Society of Pulmonologists and Thoracic Surgeons (SEPAR)

По материалам: *Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD–Asthma in COPD. Arch. Bronconeumol. 2012; 48 (9): 331–337.*

**Key words:** asthma, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory disease, diagnosis, treatment, phenotype.

**Ключевые слова:** астма, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевание органов дыхания, диагностика, лечение, фенотип.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), как и бронхиальная астма (БА), представляют собой хронические воспалительные заболевания, которые затрагивают дыхательные пути. Их неотъемлемой характеристикой является ограничение проходимости бронхов. Тем не менее, несмотря на эти сходства, у обеих патологий различаются как этиопатогенетическая основа, так и диагностические, терапевтические и прогностические характеристики, поэтому они образуют самостоятельные нозологические формы. ХОБЛ характеризуется присутствием хронического мало обратимого ограничения проходимости дыхательных путей, связанного с аномальной воспалительной реакцией, в первую очередь на табачный дым [1]. Характерный воспалительный инфильтрат в основном состоит из макрофагов, нейтрофилов и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) [1]. БА, напротив, представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Оно частично обусловлено генетическими факторами и опосредуется гиперреактивностью бронхов и ограничением проходимости дыхательных путей, которое является полностью или частично обратимым, спонтанно или в результате действия лекарственных средств. В отличие от ХОБЛ, хроническое воспаление дыхательных путей при БА характеризуется активацией тучных клеток, увеличением числа активированных эозинофилов, Т-лимфоцитов с кооперативной способностью преимущественно с профилем Th2-цитокинов и естественных клеток-киллеров [2].

В случае характерной картины заболевания постановка дифференциального диагноза между этими заболеваниями обычно не вызывает затруднений. ХОБЛ обычно возникает у людей старше 40 лет, связана с длительным курением и в основном характе-

ризуется несущественной обратимостью ограничения проходимости дыхательных путей. БА, напротив, обычно возникает в более раннем возрасте, не связана с курением, имеет более разнообразные симптомы (в особенности сезонные), и ограничение проходимости обычно обратимо. Тем не менее реальная клиническая практика существенно сложнее, и часто встречаются пациенты, у которых имеются характерные признаки обеих нозологических форм, что влечет за собой сомнения в отношении диагностики и терапевтического подхода. Некоторые пациенты с БА являются курильщиками и имеют характеристики, схожие с ХОБЛ, с преобладанием нейтрофильного воспаления, ускоренным снижением функции легких или худшим ответом на терапию бронхорасширяющими средствами или глюкокортикостероидами (ГКС) [3]. Аналогичным образом, встречаются пациенты с ХОБЛ с особенностями клинической картины, характерными для БА, такими как определенный уровень эозинофилов в мокроте или существенная обратимость после применения бронхорасширяющего средства [4, 5]. Недавнее исследование UPLIFT [4] продемонстрировало, что в > 50 % случаев ХОБЛ наблюдается существенная обратимость ограничения проходимости дыхательных путей. Работа *R.Siva et al.* [5] также подтвердила, что при ХОБЛ, сопровождающейся эозинофилией мокроты (определяется по наличию > 3 % эозинофилов), лечение ингаляционными ГКС (иГКС) позволяет существенно уменьшить число обострений. Однако у пациентов, у которых отсутствует эозинофилия мокроты, данного эффекта не наблюдается.

Пациенты, у которых одновременно присутствуют характерные признаки 2 заболеваний, вероятно, могут демонстрировать иной ответ на лечение и другую картину развития заболевания [6, 7]. Тем не менее

до настоящего момента такие пациенты обычно исключались из клинических исследований как БА, так и ХОБЛ. Поэтому имеются лишь немногочисленные научные материалы по диагностике и лечению таких больных [8]. В данных условиях консенсусное мнение группы экспертов является первым шагом к признанию существования отдельной нозологической формы, а также основанием для ее подробного изучения в будущем. Следует отметить, что и термин "ХОБЛ", который сейчас используется врачами без каких-либо ограничений, появился в результате консенсуса экспертов [9].

Основная цель данного согласительного документа заключалась в том, чтобы узнать всеобщее мнение относительно существования дифференцированного клинического фенотипа пациентов с характерными признаками как ХОБЛ, так и БА. Кроме того, было предложено закрепить за данной нозологической формой название, представить утверждения и рекомендации по ее диагностике и лечению, а также выделить основные пробелы в понимании, требующие исследования в будущем.

## Методы

Процесс принятия консенсуса проходил в 2 этапа. На 1-м этапе была утверждена координационная группа, состоящая из 5 пульмонологов — экспертов в области ХОБЛ. Эти эксперты определили следующие 3 основные темы предстоящей работы: доказательство существования и диагностика отдельного фенотипа "ХОБЛ–БА", лечение таких пациентов и пробелы в области исследований. Затем был проведен поиск литературных источников с целью определения утверждений и рекомендаций для каждой из этих областей. Исходя из результатов данной работы, для каждой из тем было выведено 5 утверждений.

Эти 15 утверждений были представлены к обсуждению 12 марта 2011 г. на совещании, на котором присутствовали 23 пульмонолога (признанные эксперты в области ХОБЛ со всей Испании). Участники были отобраны в соответствии с их обширным клиническим, научным или педагогическим опытом помимо профессиональных познаний в области ХОБЛ. Также при выборе по возможности учитывалось географическое распределение участников. Изначально для участия были приглашены 30 специалистов в области пульмонологии, однако 7 (23 %) не смогли посетить совещание в связи с напряженным рабочим графиком. Для групповой дискуссии был использован метод структурированного поиска творческих идей, т. н. "мозговой штурм" (техника Мет-

плана) [10]. Данная методика заключается в сборе идей и структурированных знаний группы экспертов. В соответствии с методикой модератор обсуждения озвучивает заранее сформулированные вопросы группе экспертов, которые затем в течение нескольких минут обдумывают ответ и записывают свое решение на карточках. Все идеи затем зачитываются вслух и обсуждаются всей группой с целью выявления тем, по которым достигнут консенсус и по которым возникают разногласия.

В рамках 2-го этапа было проведено еще 2 цикла согласований с использованием электронной рассылки. Каждый пульмонолог получал каждое утверждение или обсуждаемый пункт для голосования. Использовалась шкала от 1 до 7 (по типу Ликерта), адаптированная *S.Kaner et al.* [11], где 1 представляет собой полное несогласие или "вето", а 7 — полное согласие с предлагаемыми идеями. Для установления консенсуса ответы были распределены в 3 группы: несогласие с предложением (пункты 1, 2), неуверенность (пункты 3, 4) и согласие (пункты 5–7) (табл. 1). В каждой группе подсчитывалось количество ответов. Было решено, что консенсус считается достигнутым в отношении идей, где  $\geq 70\%$  ответов располагается в группе согласия. Целью 2-го этапа было определение основных и второстепенных диагностических критериев.

В 1-м цикле вопросы касались названия нозологической формы и идентификации ее диагностических критериев. Для идентификации названия от каждого участника требовалось оценить 3 предложения и расположить их в порядке предпочтения.

Во 2-м цикле повторно задавались вопросы по тем утверждениям, по которым консенсус был практически достигнут в 1-м цикле (доля ответов в группе согласия составляла от 60 до 70 %). В отношении выбранных диагностических критериев (получивших  $> 70\%$  согласия) каждого участника просили указать, какой из них может считаться основным критерием. Аналогичным образом критерий признавался основным, если степень согласия превышала 70 %. Критерии, которые не достигли консенсуса, чтобы считаться основными, были определены как второстепенные. После разделения диагностических критериев на основные и второстепенные была поставлена цель — достичь консенсуса в отношении числа основных и / или второстепенных критериев, необходимых для постановки диагноза данного фенотипа. Кроме того, во 2-м цикле проводилась оценка утверждений, представленных в 1-й день совещания, которые были переработаны в соответствии с комментариями и результатами данного совещания.

Для анализа данных результаты были перенесены в электронную таблицу *Microsoft Office Excel* (2010),

Таблица 1  
Шкала Ликерта для оценки степени согласия по утверждениям для согласования

1	2	3	4	5	6	7
"Вето" / полностью не согласен	Не согласен	Отношусь скептически / не уверен	Не знаю / затрудняюсь ответить	Согласен, но с некоторыми сомнениями / согласен	Согласен, но с небольшими замечаниями	Полностью согласен

**Таблица 2**  
**Предлагаемые названия для рассматриваемой нозологической формы: доля экспертов, согласных с каждым из названий, и оценка предпочтений по сравнению с другими названиями**

Предлагаемые названия	Согласие, %	1-я позиция, %
"Эозинофильный фенотип"	72	0
"Гиперреактивный фенотип"	61	28
"Смешанный фенотип ХОБЛ–БА"	83	72

и рассчитана процентная доля голосов для каждой группы пунктов по использованной шкале. Для числа диагностических критериев, необходимых для идентификации патологии, в качестве исключения было использовано среднее значение, чтобы уменьшить число необходимых диагностических критериев и, таким образом, упростить идентификацию данного фенотипа.

## Результаты

Все участники согласились с фактом существования отдельной группы пациентов с характерными признаками как БА, так и ХОБЛ, для которых диагностика и лечение могут отличаться от традиционных подходов, используемых для пациентов с изолированной ХОБЛ или БА.

## Идентификация названия для фенотипа

Были представлены различные предложения названий: "эозинофильный фенотип", "гиперреактивный фенотип" и "смешанный фенотип ХОБЛ–БА". Несмотря на то, что 2 из названий достигли консенсуса

> 70 %, в конечном итоге было выбрано название "смешанный фенотип ХОБЛ–БА", поскольку оно получило согласие 83 % экспертов, а 72 % – поставили это название на 1-ю позицию в ряду предпочтений, что отражено в табл. 2.

## Идентификация диагностических характеристик фенотипа: основные и второстепенные критерии

В табл. 3 приведены отобранные диагностические критерии и соответствующая процентная доля согласия, а также диагностические критерии, которые в конечном итоге были исключены. В табл. 4 представлено деление критериев на основные и второстепенные. Были выбраны следующие основные критерии: явно положительный результат оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>)  $\geq 15$  % и  $\geq 400$  мл по сравнению с исходным значением), эозинофилия мокроты и БА в анамнезе. Второстепенными были признаны следующие критерии: высокий уровень общего IgE, атопия в анамнезе и  $\geq 2$  случаев положительного результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 12$  % и  $\geq 200$  мл по сравнению с исходным значением). Кроме того, было принято решение о необходимости наличия у пациента 2 основных или 1 основного и 2 второстепенных критериев, чтобы верно диагностировать данную нозологическую форму.

## Консенсус по утверждениям

В табл. 5 приведена информация о степени согласия, достигнутого на 1-м этапе процесса, для каждого из утверждений в отношении существования нозологии,

**Таблица 3**  
**Диагностические критерии смешанного фенотипа ХОБЛ–БА**

Диагностические критерии, по которым было достигнуто согласие	Согласие, %
Явно положительный результат оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ <sub>1</sub> $> 15$ % и $> 400$ мл по сравнению с исходным значением)	94
Эозинофилия мокроты	94
$\geq 2$ случаев положительного результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ <sub>1</sub> $> 12$ % и $> 200$ мл по сравнению с исходным значением)	89
БА в анамнезе (в возрасте до 40 лет)	78
Высокий уровень общего IgE	78
Атопия в анамнезе	78
Диагностические критерии, по которым не было достигнуто согласие	Согласие, %
Периферическая эозинофилия	67
Сезонная или необычная вариабельность симптомов	61
Положительные результаты скарификационных проб	50
Высокое значение FeNO	50
Положительный результат провокационной пробы с метахолином	50
Вариабельность значения FEM $> 20$ %	50
БА и / или атопия в семейном анамнезе	50
Ринит (любого типа)	44
Обратимость текущего результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство	44
Положительный результат оценки реакции на оральный прием ГКС	44

Примечание: FEM – максимальный объем выдоха; FeNO – фракция выдыхаемого оксида азота.

**Таблица 4**  
**Основные и второстепенные критерии для идентификации смешанного фенотипа ХОБЛ–БА**

Диагностические критерии смешанного фенотипа ХОБЛ–БА, по которым было достигнуто согласие*	Согласие на причисление к основным критериям**, %	Тип критерия
Явно положительный результат оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ <sub>1</sub> > 15 % и > 400 мл по сравнению с исходным значением)	83	Основной
Эозинофилия мокроты	78	Основной
БА в анамнезе (в возрасте до 40 лет)	78	Основной
Высокий уровень общего IgE	50	Второстепенный
Атопия в анамнезе	50	Второстепенный
≥ 2 случаев положительного результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ <sub>1</sub> > 12 % и > 200 мл по сравнению с исходным значением)	39	Второстепенный

Примечание: \* – в данной таблице приведены только те критерии, которые группа экспертов признала диагностическими критериями смешанного фенотипа ХОБЛ–БА, с минимальным числом ответов в группе согласия 70 %; \*\* – критерии, получившие по крайней мере 70 % согласия, были причислены к основным критериям, все остальные – отнесены к второстепенным.

**Таблица 5**  
**Сводный обзор утверждений и рекомендаций, по которым было достигнуто согласие группы экспертов, процентная доля ответов из группы согласия и ссылки на литературные источники, из которых были адаптированы утверждения / рекомендации**

Согласованные утверждения	Согласие, %	Адаптировано из, ссылка
<b>Существование фенотипа</b>		
Существует фенотип ХОБЛ под названием "смешанный фенотип ХОБЛ–БА"; его иногда затруднительно отличить от БА, и для него характерны некоторые из следующих характеристик: эозинофилия мокроты, явно положительный результат оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ <sub>1</sub> > 15 % и > 400 мл по сравнению с исходным значением), ≥ 2 случаев положительного результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ <sub>1</sub> > 12 % и > 200 мл по сравнению с исходным значением), БА в анамнезе (в возрасте до 40 лет), высокий уровень общего IgE и атопия в анамнезе (в т. ч. аллергический ринит)	90	[3, 12]
Нельзя исключить, что у данной группы пациентов патогенетические основы заболевания имеют некоторое сходство с БА, и что течение заболевания усугубляется курением	100	[13]
Группа пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА систематически не включалась в клинические исследования (в которые обычно осуществляется набор только пациентов с типичным течением ХОБЛ или БА); таким образом, научно-доказательная база в отношении методов лечения и их эффективности крайне ограничена	100	[8]
Необходимо идентифицировать смешанный фенотип ХОБЛ–БА по его симптомам, поскольку течение заболевания, клинические проявления, летальность, прогноз и лечение у него могут отличаться	100	[5, 14]
На данный момент, в отсутствие аргументов в пользу обратного, принято мнение, что таким пациентам может быть полезен клинический подход, аналогичный терапии БА, поскольку клинические характеристики фенотипа предполагают большую эффективность противовоспалительной терапии	85	[5, 15]
<b>Лечение пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА</b>		
Для всех пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА следует оценить возможность использования на ранних этапах иГКС	100	[5, 15]
Как и в случае БА, пациентам со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА следует индивидуально подбирать дозу иГКС в соответствии с уровнем контроля над симптомами, функциональным состоянием легких и / или по присутствию эозинофилии мокроты	75	[16]
В тяжелых случаях пациентам со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА может быть показана тройная терапия с использованием антихолинергического средства длительного действия, β <sub>2</sub> -адреномиметика длительного действия и иГКС	90	[17]
У некоторых пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА резкая отмена базисной терапии иГКС может вызывать обострение, хотя доказательств в пользу данного утверждения недостаточно	80	[18, 19]
<b>Пробелы в понимании, требующие дальнейшего исследования</b>		
Требуется больше научных доказательств для утверждения, что терапия пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА с использованием иГКС приводит к меньшему числу обострений или лучшей выживаемости по сравнению с отсутствием данного вида лечения. Тем не менее клинический опыт подтверждает данное утверждение	90	[20]
В отличие от изолированной БА или ХОБЛ, среди пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА было проведено очень мало контролируемых рандомизированных клинических исследований, направленных на уменьшение воспалительного процесса в бронхах	95	[3]
Использование показателя FeNO для прогнозирования ответа на терапию ГКС продемонстрировало противоречивые результаты при оценке гетерогенной популяции пациентов с ХОБЛ. Тем не менее роль данного показателя у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА и при рассмотрении долгосрочной перспективы неизвестна	95	[21–24]
Для смешанного фенотипа ХОБЛ–БА следует изучить наличие пневмонии в связи с использованием иГКС, а также выяснить является ли данный эффект дозозависимым и связан ли он с определенными молекулами лекарственных средств	85	[25]
У пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА за случаями использования монотерапии бронхорасширяющими средствами длительного действия следует вести постоянное наблюдение, поскольку у пациентов с БА наблюдалось повышение частоты летальных исходов	60	[26]
Воспаление при смешанном фенотипе ХОБЛ–БА частично устойчиво к воздействию ГКС	50	[27]

ее лечения и пробелов в понимании, требующих дальнейших исследований. Все эти утверждения были переработаны на 2-м этапе. Также в табл. 5 приводятся ссылки на литературные источники, из которых адаптировались утверждения / рекомендации. Согласие не было достигнуто только по 2 утверждениям, отправленным на рассмотрение экспертам.

## Обсуждение

Существование устойчивого мнения о необходимости четкого разграничения ХОБЛ и БА, а также устойчивое систематическое исключение пациентов с БА из клинических исследований ХОБЛ, и наоборот, долго не позволяло распознать группу пациентов с характерными признаками обоих заболеваний, что в результате привело к заметному недостатку информации по данной теме. С учетом вышесказанного, достигнутый экспертами консенсус является первым шагом к признанию данного фенотипа в качестве отдельной нозологической формы. Он также помог сформулировать рекомендации, которые позволят, по крайней мере, определить направления клинической практики и / или потребность в научных изысканиях. Следует также подчеркнуть практически единодушное согласие, достигнутое для основной части предлагаемых утверждений или рекомендаций, которые обсуждаются ниже.

## Существование клинического фенотипа

Клинический фенотип в рамках ХОБЛ определяется, как существование определенных характерных признаков заболевания, которые вместе или по отдельности описывают различия между пациентами с ХОБЛ по параметрам, имеющим клиническую значимость (симптомы, обострения, ответ на лечение, скорость прогрессирования заболевания или летальный исход) [28]. Таким образом, для того чтобы доказать, что группа пациентов с сочетанием характерных признаков БА и ХОБЛ представляет собой отдельный клинический фенотип, необходимо продемонстрировать, что для данных пациентов характерна особая картина течения заболевания. Имеются литературные источники, в которых разрабатывалось данное направление, однако научных доказательств все еще недостаточно. *M.Hardin et al.* [29] в процессе проведения клинического исследования ХОБЛ сделали наблюдение, что для пациентов с ХОБЛ и БА в анамнезе обычно характерны более низкие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, и более высокая вероятность тяжелых обострений за предшествующий год или частых обострений в будущем (относительный риск (ОР) — 3,55; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 2,19–5,75;  $p < 0,001$ ). Хотя данное исследование и позволило выявить существенные различия между группой пациентов с ХОБЛ и БА, по сравнению с пациентами, страдающими только ХОБЛ, по дизайну оно было одномоментным (поперечным), поэтому неизвестно, отличается ли развитие заболева-

ния в 2 группах. В связи с этим *J.J.Hospers et al.* [30] продемонстрировали, что наличие гиперреактивности бронхов у пациентов с ХОБЛ связано с худшим прогнозом. Тем не менее данное исследование подверглось критике, поскольку степень гиперреактивности бронхов связана с диаметром дыхательных путей и авторы не внесли в данные поправки, которые бы учитывали функциональное состояние легких. В недавней публикации клинического исследования ECLIPSE было приведено наблюдение, что для пациентов с гиперреактивностью бронхов характерно большее снижение значения ОФВ<sub>1</sub> [31]. В другом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании группа ученых из Великобритании продемонстрировала, что для пациентов, у которых ХОБЛ сопровождается эозинофилией мокроты, характерен лучший ответ на терапию иГКС, что, в свою очередь, приводит к снижению числа обострений [5]. Несмотря на столь малое число исследований в данной области, было достигнуто практически единодушное согласие в отношении существования данного клинического фенотипа, и многие полагают, что ход его развития, клинические проявления, летальность, прогноз и лечение могут отличаться. Данное мнение согласуется с недавним предложением рабочей группы GESEPOC о возможном существовании 3 клинически значимых фенотипов: "фенотипа с обострениями", "фенотипа с эмфиземой и чрезмерным расширением" и "смешанного фенотипа ХОБЛ–БА" [32].

## Предлагаемые названия

В результате для обозначения отдельной нозологической формы было выбрано название "смешанный фенотип ХОБЛ–БА". Данный термин не только отражает предпочтения большинства (82 % участников), но и подчеркивает неоднозначность данного фенотипа. Очень важно это учитывать, чтобы не сбрасывать со счета этих пациентов, неверно причисляя их к той или другой группе. Отвергнуты были такие термины, как "астмоподобная ХОБЛ", "гиперактивная ХОБЛ" или "эозинофильная ХОБЛ". Первый из них был отклонен, поскольку он подразумевает некоторое преобладание характеристик одного из заболеваний над другим. Другие 2 были признаны неподходящими, поскольку подразумевают проведение диагностических процедур, таких как бронхоспастическая проба с аллергеном или определение эозинофилии мокроты, проведение которых возможно не во всех клиниках.

## Диагностические критерии

Для клинической идентификации смешанного фенотипа ХОБЛ–БА было согласовано 6 диагностических критериев, которые затем были разделены на основные и второстепенные. Для подтверждения диагноза требуется наличие 2 основных или 1 основного и 2 второстепенных диагностических критериев (табл. 4). Для выбора диагностических критериев был

использован уровень согласия  $\geq 70\%$ . Тем не менее при определении числа диагностических критериев, необходимых для идентификации патологии, было использовано среднее значение. Данный вариант является наиболее предпочтительным, поскольку в таком случае в результате получается меньшее число необходимых критериев, чем при использовании в расчетах медианного значения. Уменьшение числа критериев может облегчить идентификацию данной патологии, особенно на уровне первичного звена оказания медицинской помощи. Слишком высокие требования в отношении необходимого числа критериев могли бы привести к затруднениям при идентификации фенотипа на этапе первичной медицинской помощи и возложению ответственности за его диагностику исключительно на специализированные медицинские учреждения. При данной патологии помощь следует оказывать на уровне семейной медицины, чтобы повысить показатели диагностики и начать лечение на более ранних этапах заболевания, тем самым снижая его клинические проявления и улучшая качество жизни пациентов.

### Рекомендации в отношении лечения

Большая часть комментариев, обсуждений и предложений группы экспертов была посвящена лечению. Тем не менее было достигнуто достаточное согласие, чтобы установить, что в данный момент, при отсутствии аргументов в пользу обратного, таким пациентам может быть полезен подход, аналогичный терапии БА, т. к. клинические характеристики фенотипа предполагают большую эффективность противовоспалительной терапии. Таким образом, для всех пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА документ рекомендует использовать на ранних этапах иГКС и, как в случае БА, индивидуально подбирать дозу в зависимости от контроля над симптомами, функционального состояния легких и / или присутствия эозинофилии мокроты. Изначально предлагался постепенный или пошаговый подбор дозы, однако отсутствие достаточных научных доказательств в поддержку этой рекомендации потребовало внесения изменения в данное утверждение (табл. 5). В связи с особенностями природы ХОБЛ, отличной от БА, во всех случаях использование ГКС необходимо сопровождать приемом бронхорасширяющих средств длительного действия. В случае ухудшения симптомов консенсус также рекомендует оценить возможность использования тройной терапии, состоящей из иГКС,  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия и антихолинергических средств длительного действия. *T. Welte et al.* [17] продемонстрировали хорошие результаты при использовании тройной терапии у пациентов с тяжелой ХОБЛ, сопровождающейся у многих из них существенной обратимостью ограничения проходимости дыхательных путей. Поэтому в отношении данной комбинации препаратов ожидаются хорошие результаты при использовании их в группе пациентов со смешанным фенотипом и более серьезной стадией заболевания.

В заключение необходимо отметить, что достигнут консенсус относительно необходимости с большой осторожностью прекращать терапию иГКС у данной группы пациентов, поскольку это, вероятно, может привести к новым обострениям [18, 19], хотя недавняя публикация указывает на обратное [33].

### Исследовательская работа в будущем

Как неоднократно было отмечено, существование смешанного фенотипа ХОБЛ–БА ставит несколько вопросов, которые требуют научной оценки. Был достигнут консенсус в отношении необходимости идентификации данных пациентов и долгосрочной оценки их состояния в динамике, для того чтобы подтвердить, что эта группа пациентов в действительности обладает характеристиками специфического клинического фенотипа с особыми клиническими проявлениями (обострения, летальность и т. д.). С диагностической точки зрения представляется необходимым проверить согласованное предложение и оценить, есть ли потребность в добавлении новых диагностических критериев. В связи с этим рекомендуется оценить диагностическую значимость показателя FeNO. Полученные к настоящему времени результаты противоречивы, вероятно, в связи с тем, что для исследования была выбрана гетерогенная популяция, которая не включала пациентов со смешанным фенотипом [21–24]. Этим объясняется, почему на данный момент параметр FeNO не был отобран в качестве диагностического критерия. Что касается будущих исследований в области лечения, то особенно рекомендуется оценить параметры воспалительного процесса и ответ на лечение у данной группы пациентов. Также необходимо исследовать, присутствует ли у данной группы пациентов более высокий риск возникновения пневмонии, связанный с использованием иГКС, или для них характерны сопутствующие заболевания, свойственные остальным пациентам с ХОБЛ.

В заключение хотелось бы выразить надежду, что информация, представленная в данном документе, окажет стимулирующее воздействие и упростит идентификацию пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ–БА как в специализированных пульмонологических клиниках, так и на уровне первичного звена оказания медицинской помощи. Хочется надеяться, что данный консенсус будет способствовать проведению ряда исследований, направленных на улучшение понимания данного фенотипа (его распространенности, наиболее подходящего лечения, прогноза и т. д.), поскольку наблюдается очевидная нехватка клинических доказательств, которые позволили бы разрешить многие сомнения.

### Литература

1. *Peces-Barba G., Barbera J.A., Agusti A. et al.* Guia Clinica SEPAR-ALAT de diagnostico y tratamiento de la EPOC. Arch. Bronconeumol. 2008; 44: 271–281.
2. GEMA 2009. Guia Espanola para el Manejo del Asma. Madrid: Luzan; 2009.

3. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728–735.
4. Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 742–750.
5. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
6. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cam-bio. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45 (Suppl. 5): 27–34.
7. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J.J. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch. Bronconeumol.* 2011, doi:10.1016/j.arbres.2011.10.007.
8. Herland K., Akselsen J.P., Skjongsberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99: 11–19.
9. Petty T.L. The history of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 1: 3–14.
10. UNICEF. Visualisation in participatory programmes. A manual for facilitators and trainers involved in participatory group events. Bangladesh; 1993 [accessed 2011]. Available from: [http://portals.wi.wur.nl/files/docs/ppme/VIPP\\_Unicef.pdf](http://portals.wi.wur.nl/files/docs/ppme/VIPP_Unicef.pdf)
11. Kaner S., Lind L., Toldi C. A facilitator's guide to participatory decision making. USA: John Wiley & Sons / Jossey-Bass; 2007.
12. Burrows B., Bloom J.W., Traver G.A., Cline M.G. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1309–1314.
13. Orié N.G.M., Sluiter H.J., De Vries K. et al. The host factor in bronchitis. In: Orié N.G.M., Sluiter H.J., eds. *Bronchitis*. Assen, Netherlands: Royal Van Gorcum; 1961. 43–59.
14. Tinkelman D.G., Price D.B., Nordyke R.J. et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006; 73: 296–305.
15. Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 964–971.
16. Williamson P.A., Menzies D., Clearie K.L. et al. Dose-response for inhaled fluticasone on airway and systemic inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 206–209.
17. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide / formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.
18. Van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1358–1363.
19. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al., COSMIC (COPD, Seretide: a Multi-Center Intervention, Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol / fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
20. Cosio B.G., Fiorentino F., Scrimini S. EPOC y asma. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46 (Suppl. 8): 2–7.
21. Brindicci C., Ito K., Resta O. et al. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 52–59.
22. Rutgers S.R., van der Mark T.W., Coers W. et al. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 566–580.
23. Papi A., Romagnoli M., Baraldo S. et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1773–1777.
24. Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S. et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 72–78.
25. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 219–229.
26. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.
27. Barnes P.J. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 334–339.
28. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
29. Hardin M., Silverman E.K., Barr R.G. et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir. Res.* 2011; 12: 127; doi: 10.1186/1465-9921-12-127.
30. Hoppers J.J., Postma D.S., Rijcken B. et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313–1317.
31. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1184–1192.
32. Grupo de trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch. Bronconeumol.* 2011; 47: 379–381.
33. Nadeem N.J., Taylor S.J., Eldridge S.M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology. *Respir. Res.* 2011; 12: 107.

Поступила 14.03.13

УДК 616.24-036.12-0.6:616.248