

В.В.Архипов, В.К.Прозорова, Д.Е.Архипова

Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

V.V.Arkipov, V.K.Prozorova, D.E.Arkipova

Co-morbidity of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, small airways, extra-fine aerosols.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, малые дыхательные пути, экстрамелкодисперсные аэрозоли.

В типичных случаях дифференциальный диагноз между бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) не представляет затруднений для врача, даже несмотря на то, что ХОБЛ не имеет собственных уникальных симптомов или лабораторно-инструментальных маркеров. С другой стороны, рассматривая каждое из этих заболеваний как совокупность различных клинических фенотипов [1–3], можно обнаружить варианты течения БА, напоминающие ХОБЛ, и наоборот. Клинический фенотип – характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между отдельными пациентами, связанные с клинически значимыми симптомами и исходами (например, частота обострений, ответ на лечение, скорость прогрессирования заболевания, летальность) [1]. В первую очередь трудности в диагностике и выборе терапии вызывают следующие заболевания: БА у курящих; ХОБЛ с обратимой бронхиальной обструкцией, а также имеющиеся у пациента одновременно и БА, и ХОБЛ.

Было бы грубым преувеличением считать, что имеются четкие критерии для проведения дифференциальной диагностики и выбора оптимальной терапии применительно к "пограничным" клиническим фенотипам БА и ХОБЛ. Однако эта тема привлекла к себе внимание ряда исследователей и сделала возможным создание первых диагностических критериев, в качестве примера которых можно указать критерии сочетания БА и ХОБЛ, предложенные Испанским обществом пульмонологов и торакальных хирургов [4].

Настоящий обзор посвящен вопросам клинической оценки и выбора лечебных подходов для терапии больных с клинически сходными фенотипами БА и ХОБЛ, а также при сочетании этих заболеваний.

БА у курящих

Принято считать, что курящие больные БА отличаются от некурящих более низкими показателями контроля над БА и более частыми обострениями [5].

Как ни странно, но строгих подтверждений этого положения нет. Напротив, исследования, в которых проводилась оценка исходного состояния больных, показывают, что средний уровень контроля у курящих и некурящих различается мало. И хотя курящие больные достоверно чаще пользуются препаратами для купирования симптомов [6], они, по-видимому, мало отличаются от некурящих по частоте обострений БА [7, 8].

Таким образом, курение в целом не оказывает драматического влияния на симптомы заболевания и, может быть, поэтому среди больных БА курение распространено так же широко, как среди здоровых людей [9].

На фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС) курящим пациентам существенно труднее (примерно в 2,8 раза) достичь контроля над БА, чем некурящим [10], т. е., получая одинаковую терапию, курящие пациенты отвечают на лечение значительно хуже.

Этот факт был подтвержден в ряде исследований. Так, было показано, что ответ на терапию преднизолоном (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ и уровень контроля симптомов по шкале ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) у курящих пациентов существенно хуже, чем у прекративших курить и некурящих [11]. В другом исследовании терапия флутиказоном в дозе 1 000 мкг в сутки за 3 нед. наблюдения практически не повлияла на показатели ОФВ₁ у курящих больных [12]. При существенно более продолжительном (3 года) назначении будесонида у некурящих пациентов отмечалось увеличение ОФВ₁, в то время как среди курящих больных этот показатель остался на исходном уровне [13]. При этом отказ от курения не приводит к немедленному восстановлению ответа на назначение ГКС [14] и снижение эффекта ГКС отмечается даже у больных, бросивших курить [11].

Снижение активности ГКС у курящих объясняется ингибированием фермента гистондеацетилазы-2 под воздействием активных радикалов, содержащихся в сигаретном дыме [15].

Важно отметить, что в большинстве исследований не было обнаружено значимых различий по уровню $ОФВ_1$ между курящими и некурящими больными БА, хотя у ряда больных вдыхание сигаретного дыма может спровоцировать бронхоспазм [16]. Косвенно это обстоятельство может свидетельствовать о том, что дополнительное поражение бронхов у курящих больных БА происходит главным образом на уровне малых дыхательных путей, изменения в которых не отражает $ОФВ_1$.

С другой стороны, для курящих пациентов с БА, как и для больных ХОБЛ, характерна прогрессивная потеря $ОФВ_1$. Средняя величина потери $ОФВ_1$ у курящих пациентов с БА составляет от 37 (мужчины) до 25 мл в год (женщины) [17]. Таким образом, темпы снижения $ОФВ_1$ у таких больных вполне сопоставимы с темпами ухудшения показателей спирометрии у больных ХОБЛ (31 % больных ХОБЛ теряют ежегодно от 20 до 30 мл $ОФВ_1$, а еще 31 % больных – < 20 мл / год) [18]. Скорость снижения $ОФВ_1$ у пациентов с БА пропорциональна интенсивности курения и выше у молодых [19].

Несмотря на приведенные примеры недостаточной эффективности ингаляционных ГКС (иГКС) у курящих, прием иГКС позволяет достоверно замедлить темпы снижения $ОФВ_1$ у больных БА, которые продолжают курить [13, 20].

Курение существенно изменяет характер воспаления у больных БА. Во-первых, речь идет о гипертрофии бронхиальных желез и увеличении продукции слизи. Во-вторых, в дыхательных путях у курящих пациентов преобладает нейтрофильное воспаление [21], резистентное к действию ГКС [22, 23].

Однако функциональные и морфологические изменения дыхательных путей у курящих больных БА "имеют собственное лицо", т. е. отличаются от изменений у больных ХОБЛ и, в т. ч., от больных ХОБЛ с обратимой бронхообструкцией (табл. 1). В частности, курящих пациентов с БА отличают от больных ХОБЛ результаты бронхопровокационных тестов, отсутствие маркеров системного воспаления, более высокие показатели спирометрии. Таким образом, БА у курящих правильнее рассматривать в качестве отдельного фенотипа БА, нежели как сочета-

ние БА с ХОБЛ, несмотря на то, что этот фенотип обладает определенным сходством с ХОБЛ (нейтрофильное воспаление, потеря $ОФВ_1$, снижение активности ГКС).

БА у курящих является далеко не единственным фенотипом этого заболевания, который напоминает ХОБЛ. В качестве других примеров можно перечислить несколько фенотипов БА, при которых, как правило, эффективность ГКС снижена или отсутствует:

- нейтрофильная БА с поздним дебютом [25];
- БА, связанная с ожирением [25];
- БА, связанная с инфекцией (т. н. инфекционно-зависимый вариант по классификации Г.Б. Федосеева) [26];
- БА с фиксированной обструкцией [27].

Однако перечисленные фенотипы БА не связаны с курением, которое выступает в качестве центрального экзогенного фактора развития ХОБЛ, и их следует дифференцировать от ХОБЛ по этому кардинальному признаку. Следует иметь в виду, что картина БА (по крайней мере отдельных фенотипов этого заболевания) может включать преобладание в мокроте нейтрофилов [28], прогрессивное снижение $ОФВ_1$ [29], поражение мелких бронхов с формированием "воздушных ловушек" [30] и эмфиземы [31] – т. е. признаки, более типичные для больных ХОБЛ.

ХОБЛ с обратимой бронхиальной обструкцией и хорошим ответом на действие ГКС

В целом клиническая картина ХОБЛ включает прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ и фиксированную обструкцию дыхательных путей, а ответ на назначение ГКС у больных ХОБЛ существенно хуже, чем у больных БА [32]. Однако ни один из этих признаков не является типичным для каждого больного ХОБЛ.

Современные представления о ХОБЛ берут свое начало от работ Ч. Флетчера и Р. Пето, которые около 40 лет назад указали на прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ как на центральное звено, характерное для ХОБЛ [33]. Однако следует напомнить, что феномен снижения показателей спирометрии первоначально изучался обобщенно, причем у больных, получавших только бронхолитики короткого действия [34].

Сегодня уточнены несколько факторов, которые оказывают существенное влияние на темпы снижения $ОФВ_1$. Прежде всего, снижение показателей спирометрии усиливается после (и вследствие) обострений ХОБЛ [35, 36]. Таким образом, больные с частыми обострениями относительно быстро достигают состояния тяжелой бронхиальной обструкции, но, с другой стороны, больные с редкими обострениями могут сохранять относительно стабильные показатели $ОФВ_1$ длительное время (как и больные БА). Другим фактором является современная терапия, способная поддерживать на более высоком уровне величину $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ. Под действием этих факторов у 23 % больных ХОБЛ показатели $ОФВ_1$ остаются стабильными, а еще у 8 %

Таблица 1
Основные показатели, характеризующие воспаление и патофизиологические изменения дыхательных путей при различных фенотипах БА и ХОБЛ [24]

| Показатель | БА | БА у курящих | ХОБЛ | ХОБЛ с обратимой обструкцией |
|------------------------------|-------|--------------|--------|------------------------------|
| $ОФВ_1$, % долж. | 99 | 86 | 68 | 66 |
| PD ₂₀ (метахолин) | 533 | 513 | 692 | 495 |
| PD ₂₀ (АМФ) | 3,8 | 3,5 | 3,2 | 2,6 |
| Нейтрофилы, % | 22,5 | 50,1 | 67,9 | 69,2 |
| Эозинофилы, % | 3,9 | 1,5 | 1,0 | 1,9 |
| TNF- α , пг / мл | 6,7 | 7,7 | 50,6 | 47,9 |
| ИЛ-8, пг / мл | 6 410 | 10 159 | 20 370 | 19 130 |

Примечание: PD₂₀ – доза метахолина или аденозинмонофосфата (АМФ), вызывающая снижение $ОФВ_1$ на 20 % по сравнению с исходным уровнем; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; ИЛ-8 – интерлейкин-8.

пациентов под воздействием терапии они ежегодно повышаются на ≥ 20 мл [37]. Но при этом у больных БА может наблюдаться ежегодное уменьшение ОФВ₁ до 38 мл [29].

Другой типичной особенностью ХОБЛ долгое время считалась фиксированная (т. е. необратимая после назначения бронхолитиков короткого действия) обструкция. Однако крупные исследования последних 2 десятилетий показали, что прирост ОФВ₁ ($> 12\%$) после назначения бронхолитиков отмечается у больных ХОБЛ достаточно часто (у 56 % больных, получавших сальбутамол [38] и у 73–75 % после назначения сальбутамола и ипратропиума [39, 40]). При этом обратимость обструкции не является стойким признаком: она может исчезать или появляться вновь с течением времени [41].

Наконец, далеко не у всех больных ХОБЛ преобладает нейтрофильное воспаление дыхательных путей, так же как далеко не у всех больных БА среди клеток воспаления преобладают эозинофилы [42]. Трудно оценить число больных ХОБЛ с преобладанием эозинофильного воспаления (кроме того, число эозинофилов в мокроте у больных ХОБЛ существенно изменяется во времени и связано с обострениями заболевания), однако было доказано, что такие больные существенно лучше отвечают на терапию ГКС [43, 44]. Более того, повышение дозы ГКС в соответствии с уровнем эозинофилов в мокроте позволяет существенно уменьшить число обострений ХОБЛ по сравнению со стандартной терапией [45].

Таким образом, среди больных ХОБЛ можно выделить пациентов, которые, подобно пациентам с БА, хорошо реагируют на терапию ГКС, демонстрируя при этом значимое увеличение ОФВ₁ и обратимость бронхиальной обструкции. В реальной практике такие пациенты нередко расцениваются как больные с сочетанием БА и ХОБЛ, поэтому создание четких диагностических критериев для подобных клинических случаев представляется крайне актуальным.

Сочетание БА и ХОБЛ

Распространенность БА и ХОБЛ была достаточно хорошо изучена в целом ряде популяций. Если принять среднюю распространенность БА среди лиц старшего возраста за 7 % (данные по США) [46] и считать, что БА и ХОБЛ сочетаются случайным образом, можно заключить, что примерно 7 % больных ХОБЛ одновременно страдают БА. Результаты ряда эпидемиологических исследований согласуются с этими расчетами (США – 4,3 %, Германия – 5,0 %, Италия – 6 % [47–49]). Таким образом, сочетание БА и ХОБЛ отмечается примерно у 0,16 % всего населения [50].

Важно отметить, что все перечисленные исследования были основаны на клинической оценке, данных спирометрии, оценке эмфиземы по результатам рентгенографии, а в немецком исследовании у больных оценивался уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Однако существует ряд исследований, в ко-

торых частота сочетания БА и ХОБЛ оценивалась по диагнозам практических врачей. В этих исследованиях диагноз БА имели 23,0–27,8 % больных ХОБЛ [51, 52]. Пятикратные различия в оценке распространенности сочетания БА и ХОБЛ, скорее всего, свидетельствуют о том, что практические врачи преувеличивают распространенность подобного сочетания и в диагностически сложных ситуациях стремятся подстраховаться, устанавливая больному оба диагноза. Кроме того, в странах, где больные ХОБЛ не могут рассчитывать на программы льготной медицинской помощи (Финляндия, РФ), диагноз БА нередко помогает пациентам получить льготное лечение. Это обстоятельство, в частности, объясняет высокую частоту сочетания этих диагнозов в Финляндии [53].

Интересное исследование, проведенное в Корее, выявило некоторые клинические ситуации, при которых у больного ХОБЛ повышается вероятность получить дополнительный диагноз БА. Корейские врачи чаще диагностируют сочетание 2 заболеваний у более молодых пациентов, курящих женщин, больных с атопическими заболеваниями, бывших курильщиков, у больных с относительно высокими показателями ОФВ₁ и пограничными значениями индекса Тиффно [54].

Таким образом, сочетание БА и ХОБЛ – клиническая ситуация, которая встречается в практике не слишком часто: БА выявляется примерно у 5 % общего числа больных ХОБЛ, и примерно в 2 раза чаще можно наблюдать случаи ХОБЛ у больных БА. Однако это обстоятельство не облегчает проблем, связанных с диагностикой.

В 2012 г. Испанским обществом пульмонологов и торакальных хирургов предложены критерии для выявления сочетанных случаев ХОБЛ и БА. Для диагноза сочетанного заболевания необходимо присутствие любых 2 "больших" критериев или 1 "большого" и 2 "малых" (табл. 2).

С одной стороны, создание подобных критериев позволяет врачам объективизировать свою точку зрения в случае сложного диагноза и, возможно, уменьшить риск гипердиагностики сочетания БА и ХОБЛ. Однако, с другой стороны, созданные испанскими специалистами критерии опираются пока только на мнение экспертов, т. е. имеют минимальный уровень доказательности [56]. В частности, 2 из 6 предложенных критериев опираются на признак

Таблица 2
Критерии сочетания ХОБЛ и БА [55]

| Критерии | Описание |
|-----------|---|
| "Большие" | Выраженная обратимость обструкции: прирост ОФВ ₁ $\geq 15\%$ и ≥ 400 мл |
| | Эозинофилия мокроты |
| | БА в анамнезе (в возрасте до 40 лет) |
| "Малые" | Высокий общий уровень иммуноглобулина Е в плазме |
| | Атопия в анамнезе |
| | Положительный тест на обратимость обструкции (прирост ОФВ ₁ $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл) ≥ 2 раз подряд |

обратимости обструкции, который достаточно часто встречается у больных ХОБЛ. Однако сама по себе попытка введения диагностических критериев для решения сложной диагностической проблемы должна заслуживать самого пристального внимания.

Выводы для фармакотерапии

У больных ХОБЛ центральную роль в воспалении дыхательных путей играют макрофаги и нейтрофилы. Эти клетки менее чувствительны к действию ГКС, чем эозинофилы, поэтому ГКС у больных ХОБЛ менее эффективны, чем у больных БА [57]. Однако даже при этом иГКС уменьшают число обострений ХОБЛ и ежегодное снижение легочной функции. Кроме того, ГКС снижают риск нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [58] и уменьшают летальность, связанную с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [59]. Дело в том, что, воздействуя на воспаление в дыхательных путях, ГКС уменьшают поступление медиаторов воспаления в системный кровоток, а у больных ХОБЛ повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений связан с высокими концентрациями в крови С-реактивного белка и TNF- α [60].

Снижение активности ГКС у больных ХОБЛ и курящих больных БА [61] связывают с блокадой фермента гистондеацетилазы-2, которая возникает у курящих под воздействием супероксид-аниона и оксида азота (действие ГКС реализуется в основном за счет этого фермента, необходимого для подавления активности провоспалительных генов).

Таким образом, сходные между собой фенотипы БА и ХОБЛ имеют общую фармакотерапевтическую проблему: снижение эффективности ГКС. Кроме того, основные патологические изменения у курящих больных БА и пациентов с ХОБЛ происходят на уровне малых дыхательных путей, т. е. там, где депозиция иГКС крайне мала [62].

С другой стороны, сниженная активность ГКС у курильщиков с БА и больных ХОБЛ еще не означает, что эти препараты потенциально неэффективны. Эффективность ГКС можно восстановить за счет повышения их концентрации в дыхательных путях [63].

Решить эту задачу может применение экстрамелкодисперсных (ЭМД) аэрозолей – аэрозолей со средним аэродинамическим диаметром частиц < 2 мкм [64], которые способны обеспечивать более высокие концентрации препаратов в периферических дыхательных путях.

В нашей стране зарегистрирован только один ЭМД – комбинированный препарат Фостер (беклометазона дипропионат / формотерол). В исследовании с применением радиоактивной метки была доказана способность Фостера обеспечивать высокую легочную депозицию (31–33 % номинальной дозы), не зависящую от наличия бронхиальной обструкции (см. рисунок), при этом в малые дыхательные пути доставляется $\frac{1}{3}$ легочной дозы [65].

В проспективном когортном исследовании *G.Brusselle et al.* [66] была доказана способность Фостера увеличивать показатели спирометрии и улучшать контроль над БА у больных, которые продолжают курить или курили в прошлом. У больных БА Фостер отличается ранним дозозависимым противовоспалительным эффектом и быстрой бронходилатацией [67]. Краткосрочное (12 нед.) сравнительное исследование Фостера и салметерола / флутиказона пропионата доказало способность Фостера уменьшать гиперинфляцию и одышку у пациентов с ХОБЛ, при этом статистически достоверное сокращение остаточного объема легких было зарегистрировано только в группе Фостера [68]. Таким образом, использование ЭМД-аэрозолей является одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности ГКС-терапии и исследования в этой области активно продолжаются [69].

Другим путем повышения активности ГКС является назначение низких доз теофиллина (200–400 мкг в сутки). Цель терапии – создание низких (≈ 5 нг / мл) концентраций теофиллина в крови. При такой концентрации бронхолитический эффект отсутствует, однако препарат восстанавливает активность гистондеацетилазы-2 и повышает эффективность ГКС [70].

Наконец, у курящих больных БА к обычным механизмам ограничения воздушного потока может добавляться повышенный парасимпатический тонус [71], резистентный к действию β_2 -агонистов.

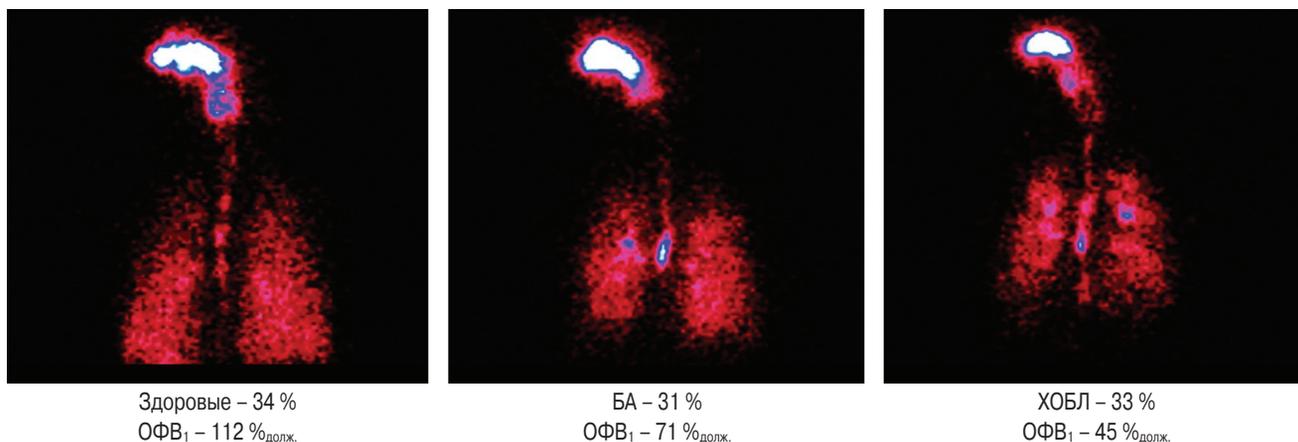


Рисунок. Легочная депозиция ЭМД беклометазона дипропионата / формотерола (процент от номинальной дозы)

ФОСТЕР

Беклометазон + Формотерол, 100+6 мкг; 120 доз



Фостер позволяет лучше контролировать бронхиальную астму по сравнению с монотерапией ИГКС,[#] а также с комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия*



Инновационные решения в пульмонологии от ООО «Къези Фармасьютикалс» в сотрудничестве с ОАО «Фармстандарт»



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЛСР-000876/09

[#] ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

* Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler // Respir. Med. 2009. V. 103. № 1. P. 41–49.

Barnes P.J., Nicolini G., Bizzi A., Spinola M., Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal // Allergy Asthma Proc. 2012 Mar-Apr;33(2):140–4.

Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results // Respiratory Medicine. 2012. V. 106. P. 205–214.

 **Chiesi**
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»
Тел.: (495) 967-12-12, Факс: (495) 967-12-11
www.chiesi.ru

Исследования последних лет показали, что у больных, не отвечающих на комбинированную терапию ГКС и β_2 -агонистами длительного действия, добавление к терапии М-холинолитика длительного действия (тиотропия) позволяет значительно улучшить показатели спирометрии и уменьшить число тяжелых обострений [72].

Заключение

В последнее время был сформулирован ряд диагностических и терапевтических решений проблемы сходных между собой фенотипов БА и ХОБЛ, а также сочетания этих заболеваний. Использование этих решений на практике может способствовать повышению качества оказания медицинской помощи больным с респираторной патологией.

Литература

- 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 (5): 598–604.
- Cottini M., Asero R. Asthma phenotypes today. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 45 (1): 17–24.
- Editorial. Asthma: still more questions than answers. *Lancet* 2008; 372 (9643): 1009.
- Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (7): 247–257.
- Global strategy for asthma management and prevention. Updated December 2012. <http://www.ginasthma.org/documents/4>
- Gallefoss F, Bakke P. Does smoking affect the outcome of patient education and self management in asthmatics? *Patient Educ. Couns.* 2003; 49: 91–97.
- van Schayck O.C., Haughney J., Aubier M. et al. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 189–196.
- Aubier M., Buhl R., Ekstrom T. et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 524–530.
- Eisner M.D., Yelin E.H., Trupin L., Blanc P.D. Asthma and smoking status in a population-based study of California adults. *Publ. Hlth Rep.* 2001; 116 (2): 148–157.
- Pedersen S.E., Bateman E.D., Bousquet J. et al. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol / fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (5): 1036–1042.
- Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (11): 1308–1311.
- Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57 (3): 226–230.
- O'Byrne P.M., Lamm C.J., Busse W.W. et al. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and non-smokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009; 136 (6): 1514–1520.
- Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (2): 127–133.
- Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (3): 552–563.
- Higenbottam T., Feyerabend C., Clark T. Cigarette smoking in asthma. *Br. J. Dis. Chest* 1980; 74: 279–284.
- Dijkstra A., Vonk J.M., Jongepier H. et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006; 61 (2): 105–110.
- 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 (13): 1184–1192.
- Lange P., Scharling H., Ulrik C.S., Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006; 61 (2): 100–104.
- Kerstjens H.A., Overbeek S.E., Schouten J.P. et al. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV₁ during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Dutch CNSLD Study Group. Eur. Respir. J.* 1993; 6 (6): 868–876.
- Chalmers G., MacLeod K., Thomson L. et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917–1922.
- Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57 (3): 226–230.
- Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G. et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875–879.
- Dima E., Rovina N., Gerassimou C. et al. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 287–296.
- Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Med.* 2012; 18 (5): 716–725.
- Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л.: Медицина; 1988.
- Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (5): 1209–1218.
- Fahy J.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6 (3): 256–259.
- Lange P., Parner J., Vestbo J. et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1194–1200.
- Sorkness R., Bleecker E., Busse W. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104: 394–403.
- Paganin F., Seneterre E., Chanez P. et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 110–114.
- Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. *Respiration* 2010; 80 (2): 89–95.
- Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1 (6077): 1645–1648.
- Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agusti A. et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of

- the Framingham offspring cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 3–10.
35. *Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338.
 36. *Halpin D., Decramer M., Celli B. et al.* Impact of a single chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation on lung function decline: Analysis of UPLIFT. In: European Respiratory Society (ERS). 2012 Annual congress. 2012: Abstract 1940C. Presented September 2, 2012.
 37. *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 (13): 1184–1192.
 38. *Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1084–1091.
 39. *Donohue J.F., Anderson W., Wisniewski M. et al.* Demographics and bronchoreversibility of salmeterol and ipratropium in a large population of patients with mild-to-moderate COPD [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: A227.
 40. *Dorinsky P.M., Reisner C., Ferguson G.T. et al.* The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999; 115: 966–971.
 41. *Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al.* Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58 (8): 659–664.
 42. *Watt A.P., Schock B.C., Ennis M.* Neutrophils and eosinophils: clinical implications of their appearance, presence and disappearance in asthma and COPD. *Curr. Drug Targets. Inflamm. Allergy* 2005; 4 (4): 415–423.
 43. *Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. et al.* Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356 (9240): 1480–1485.
 44. *Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al.* Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 48–55.
 45. *Siva R., Green R., Brightling C. et al.* Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
 46. *Oraka E., Kim H.J., King M.E., Callahan D.B.* Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J. Asthma* 2012; 49 (6): 593–599.
 47. *Sherrill D., Guerra S., Bobadilla A., Barbee R.* The role of concomitant respiratory diseases on the rate of decline in FEV₁ among adult asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 95–100.
 48. *Schneider A., Tilemann L., Schermer T. et al.* Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement – results of a prospective diagnostic study: FENO < or = 16 ppb better than FENO < or = 12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. *Respir. Res.* 2009; 10: 15.
 49. *Cazzola M., Puxeddu E., Bettoncelli G. et al.* The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respir. Med.* 2011; 105 (3): 386–391.
 50. *Viegi G., Matteelli G., Angino A. et al.* The proportional Venn diagram of obstructive lung disease in the Italian general population. *Chest* 2004; 126 (4): 1093–1101.
 51. *Soriano J.B., Davis K.J., Coleman B. et al.* The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approxima-
 - tions from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124 (2): 474–481.
 52. *Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E.* Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (11): 1683–1689.
 53. *Hahtela T., Tuomisto L.E., Pietinalho A. et al.* A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006; 61: 663–670.
 54. *Kim T.B., Oh Y.M., Chang Y.S. et al.* The reality of an intermediate type between asthma and COPD in practice. *Respir. Care* 2012; 57 (8): 1248–1253.
 55. *Soler-Cataluna J.J., Cosio B., Izquierdo J.L. et al.* Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (9): 331–337.
 56. *Duggal R., Menkes D.B.* Evidence-based medicine in practice. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (6): 639–644.
 57. *Sethi S., Mahler D.A., Marcus P. et al.* Inflammation in COPD: implications for management. *Am. J. Med.* 2012; 125 (12): 1162–1170.
 58. *Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al.* Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1115–1119.
 59. *Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S.* Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1003–1021. doi: 10.1183/09031936.00095909.
 60. *Stallberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al.* Budesonide / formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir. Res.* 2009; 10: 11.
 61. *Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al.* Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast / Beclomethasone Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130 (6): 487–495.
 62. *van den Berge M., ten Hacken N.H., Cohen J. et al.* Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest* 2011; 139 (2): 412–423.
 63. *To Y., Kharitonov S., Adcock I. et al.* Corticosteroid sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is restored by theophylline. In: Program and abstracts of the European Respiratory Society 15th Annual congress, September 17–21, 2005. Copenhagen, 2005. Abstr. 215.
 64. Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can. Respir. J.* 1999; 6 (3): 290–295.
 65. *De Backer W., Devolder A., Poli G. et al.* Lung deposition of BDP / formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–148.
 66. *Brusselle G., Peche R., Van den Brande P. et al.* Real-life effectiveness of extrafine beclomethasone dipropionate / formoterol in adults with persistent asthma according to smoking status. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 811–819.
 67. *O'Connor B.J., Collarini S., Poli G. et al.* Rapid effects of extrafine beclomethasone dipropionate / formoterol fixed combination inhaler on airway inflammation and bronchoconstriction in asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 60.
 68. *Tzani P., Crisafulli E., Nicolini G. et al.* Effects of beclomethasone / formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 503–509.

69. Singh D., Kampschulte J., Wedzicha J.A. et al. A trial of beclomethasone / formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 12–17.
70. Spears M., Donnelly I., Jolly L. et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1010–1017.
71. Novelli F., Malagrino L., Dente F.L., Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (3): 309–319.
72. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (13): 1198–1207.

Информация об авторах

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова" Минздрава России; тел.: (495) 915-59-89; e-mail: arkhipov@gmx.us

Прозорова Валерия Константиновна – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова" Минздрава России; тел.: (495) 915-59-89; e-mail: prozorova@gmail.com

Архипова Дария Евгеньевна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова" Минздрава России; тел.: (495) 915-59-89; e-mail: d2414942@outlook.com

Поступила 01.10.13

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.248-06:616.24-036.12