

В поисках истины: что такое бронхиальная астма?

Г.Б.Федосеев, В.И.Трофимов, Н.Л.Шапорова, В.А.Александрин, Н.А.Филиппова, К.Н.Крякунов

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

В обзоре исследований подтверждается "многоликость" бронхиальной астмы (БА) и необходимость фенотипирования больных для выбора наиболее эффективной персонализированной терапии. Обосновывается целесообразность выделения 10 клинико-патогенетических фенотипов БА и приводится клиническая, лабораторная и инструментальная диагностика этих фенотипов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, фенотипы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18

Searching the truth: what is bronchial asthma?

G.B.Fedoseev, V.I.Trofimov, N.L.Shaporova, V.A.Aleksandrin, N.A.Filippova, K.N.Kryakunov

State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, 197089, Russia

Summary

Authors of this article have been studying clinical and pathogenic features of bronchial asthma for about 40 years. As a result, 10 clinicopathological variants of asthma have been described. This classification is based on a type of the airway inflammation, age at the disease onset, triggers and risk factors, presence of upper airway disease, endocrine and immune pathology, psychological characteristics of the patients, clinical features and course of asthma. An algorithm of diagnosis has been developed for each clinicopathological variant. Recently, according to a tendency to describe different asthma phenotypes the authors propose the term "clinicopathological phenotypes of asthma" in order to bring Russian terminology in line with international consensuses.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, phenotypes.

Бронхиальная астма (БА) изучается в течение многих веков. Термин "бронхиальная астма" был введен Гиппократом (460–377 гг. до н. э.), по-видимому, объединив в нем все патологические состояния, сопровождавшиеся удушьем (БА, сердечная астма, круп, инородное тело в бронхах и др.). Гиппократ подчеркивал приступообразность БА, поэтому он считал ее неврогенной болезнью, сходной со "священной болезнью" — эпилепсией.

Римский философ и писатель *Сенека* (4 г. до н. э. — 65 г. н. э.) в молодости заболел БА, которая преследовала его всю жизнь. Он сравнивал ее приступы с последним вздохом умирающего. Когда в Риме у него возникал приступ удушья, он уезжал за город, где ему становилось лучше: это один из первых примеров эффекта элиминации.

Из античных авторов БА наиболее детально изучена греческим врачом *Аретеем Каппадокийским* (I–II в. н. э.). Около 1 800 лет назад он дал подробное описание приступа БА: "...их свистящее дыхание раздувает грудную клетку, их сотрясает мучительный кашель...". Он одним из первых отметил предрасположенность к БА у работников ряда профессий (чесальщики шерсти, работающие с гипсом и известью, кузнецы и др.). Его можно считать родоначальником представлений о профессиональной БА и роли внешних раздражителей. В текстах *Аретея* о БА имеется первая классификация БА, а также первая попытка выделить фенотипы этой болезни: 1-й вариант про-

воцируется холодным и влажным воздухом, 2-й — физической нагрузкой.

Ибн Сина (Авиценна, 980–1037) был полностью согласен с мнением *Гиппократа* о родстве БА с эпилепсией, называя БА "легочной судорогой".

Маймонид (*Моше бен Маймон*, 1135–1204) — раввин, философ, богослов, ученый в области физики и математики — был известным врачом. Важным медицинским сочинением *Маймонида* был трактат о БА, состоявший из 13 глав. В лечении БА он придавал особое значение образу жизни и психотерапевтическому воздействию, а в перечне болезней, которые можно излечить, врачую душу больного, он называл и БА. *Маймонид* по праву может считаться пионером в создании методов психотерапии больных БА.

Итальянский математик, техник *Джироламо Кардано* (1501–1576) известен как специалист по лечению БА. Описан случай из его врачебной практики, когда он посоветовал больному БА заменить пуховую перину на шелковую подстилку, после чего ночные приступы удушья прекратились — блестящее подтверждение эффекта элиминационной терапии.

Потомственный английский врач *Генри Хайд Салтер* (1823–1871), выпускник Королевского медицинского колледжа, с детства страдал затяжным кашлем, затем у него развилась БА. По примеру многих врачей он занялся изучением этой болезни. Итогом этой работы стала книга "*On Asthma. Its Pathology and*

Treatmenet", в которой детально описана клиническая картина БА: "Ужасы астматического пароксизма намного превышают любую острую физическую боль. Чувство надвигающегося удушья, мучительная борьба за дыхание, за жизнь — страшны". Большая заслуга *Салтера* — создание, по сути, 1-й классификации БА (1868), основанной на следующих 5 этиопатогенетических механизмах:

- вдыхание различных частиц (химических, выделений животных и др.);
- воспаление дыхательных путей;
- нервно-рефлекторное влияние;
- раздражение, поступающее из центральной нервной системы;
- нарушения в составе крови.

Салтер, по существу, предвидел все направления в изучении БА: воздействие аллергенов, воспаление как основной патогенетический механизм, роль изменения нервной системы и гуморальные механизмы.

Ф.М.Ракеман (1887–1973) с отличием окончил Гарвардский медицинский колледж, рано начал заниматься проблемами аллергологии, в частности БА. В его статье "Клиническое исследование 150 случаев БА" (1918) высказана мысль о том, что не у всех больных БА аллергической природы и подразделил БА на 2 варианта: внешнюю (*extrinsic* — атопическая) и внутреннюю (*intrinsic* — неатопическая). Отмечено, что внешняя БА чаще встречается у детей, чаще у мальчиков, и имеет тенденцию быть наследственной. К неатопической БА *Ф.М.Ракеманом* отнесены все случаи БА, не связанные с аллергией и, в первую очередь, протекающие на фоне хронической инфекции придаточных пазух носа, десен, зубов, верхних дыхательных путей, хронического бронхита, полипы полости носа. Чаще неатопическая БА бывает у взрослых и имеет труднокурабельное, затяжное течение. В лечении ведущую роль играет санация инфекционных очагов, полипэктомия и, возможно, вакцинотерапия. В старшей возрастной группе существенную роль играет как психическое, так и соматическое истощение. Трудно переоценить заслугу *Ф.М.Ракемана* в разработке представлений о БА. Им было четко сформулировано представление о 2 группах причинно-значимых факторов, формирующих заболевание, и определены подходы к диагностике и лечению этих больных, подчеркнута особая роль инфекции и нервно-психического стресса в формировании БА.

М.Турнер-Вервик (1924–2011, Великобритания) — первая женщина-президент Королевской коллегии врачей. Ею было разработано представление о т. н. "хрупкой" БА (*brittle asthma*), диагностике и лечении этого состояния, а также о "ночной", "необратимой" и БА с выраженным утренним снижением легочной функции [1].

В 1969 г. была опубликована классификация БА *А.Д.Адо* и *П.К.Булатова* [2], в которую были включены этапы развития (состояние преастмы, клинически выраженная БА), формы (атопическая и инфекционно-аллергическая), тяжесть и фазы те-

чения. В 1982 г. эта классификация была дополнена представлением о 10 клинко-патогенетических вариантах (КПВ) течения БА [3, 4]. К сожалению, ограниченный объем статьи лишает возможности привести более обширный обзор публикаций, посвященных клинической картине и классификации БА.

Всемирной организацией здравоохранения утверждена классификация БА (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 1992), в которой указаны 4 формы, по существу, фенотипа БА (преимущественно аллергическая, неаллергическая, смешанная, неуточненная БА) и астматический статус.

В повторных редакциях международных согласительных документов по диагностике и лечению БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA) собран и обобщен накопленный за многие годы материал, касающийся всех аспектов этой болезни.

Основные выводы, характеризующие представление о БА, могут быть кратко сформулированы следующим образом:

- БА — полигенная наследуемая болезнь. Наследуются биологические дефекты органов и систем, обеспечивающие проходимость бронхов;
- причинно-значимые факторы связаны как с внутренней, так и с внешней средой организма больного БА;
- основной патогенетический механизм — воспаление органов дыхания, которое возникает на базе наследственной предрасположенности, — связан с различными факторами внешней среды и имеет различные механизмы формирования;
- перечисленное является причиной этиологической и патогенетической "многоликости" БА при относительной однотипности клинических проявлений болезни.

Лечение больных БА, основанное на элиминации причинно-значимых факторов, купировании воспаления и восстановлении проходимости бронхов, имеет положительный результат: болезнь стала протекать значительно легче, улучшилось качество жизни больных, значительно уменьшилась летальность.

Однако по обобщенным данным различных авторов даже при применении современных методов лечения добиться контроля над течением БА удастся у $\leq 50\%$ больных, низка эффективность лечения больных с тяжелым течением БА. Вероятно, достигнута максимальная возможность получения положительного эффекта при применении используемых в настоящее время лекарственных средств и современной методологии лечения, нужны новые, основанные на новых механизмах действия, лечебные методики, новые средства доставки лекарственных препаратов.

Возможные направления для решения этой задачи:

- совершенствование применения старых и создание новых, основанных на современных научных данных, лекарственных препаратов и средств их доставки (для лечения болезни);

- совершенствование применения старых и создание новых, основанных на современных научных данных, методов системного немедикаментозного лечения (помощь пациенту);
- разработка оптимальных комплексов лекарственной и немедикаментозной терапии в различные фазы болезни с учетом индивидуальных особенностей течения БА (персонализированная интегративная терапия);
- доклиническая диагностика имеющихся биологических дефектов и первичная доклиническая профилактика БА.

Для решения этих задач необходимо сопоставление результатов современных многоуровневых научных исследований с клиническими данными с учетом "многоликости" БА и формирование фенотипов, ориентирующих на проведение персонализированной терапии.

Формирование фенотипов

Фенотипирование должно преодолеть разрыв между клинической медициной и фундаментальными науками. Огромный научно-технический прогресс, достигнутый за последние десятилетия, делает этот разрыв все более значительным [5]. При проведении фенотипирования находятся ответы на вопросы об этиологических триггерах, особенностях клинического течения и необходимости персонализированной терапии. Особое значение имеет признание гетерогенности воспаления у больных БА, а также выявление новых фенотипов воспаления [6]. Фенотипы позволяют сформировать новое представление о патогенезе заболевания, прогнозировать реакцию на лечение и динамику развития БА [7]. Клиническое фенотипирование позволяет распределить больных по подгруппам с учетом клинических данных, функциональных показателей и триггерных факторов [8]. При клиническом фенотипировании не анализируются этиологические и патогенетические механизмы и их взаимосвязи. Это осуществляется в процессе эндотипирования БА. Эндотип характеризует патогенетические механизмы, лежащие в основе клинического фенотипа. Клиническое фенотипирование позволяет осуществлять персонализированную терапию и прогнозировать эффективность лечения, а также установить, при наличии каких фенотипов БА целесообразно применение тех или иных лекарств. Основная цель фенотипирования — облегчить выбор наиболее эффективной терапии, особенно для труднокурабельных больных БА.

Кластерный метод формирования фенотипов

Используются 2 метода формирования фенотипов: выявление фенотипов на основании клинко-биологических параметров (создание так называемых клинко-биологических фенотипов) и определение фенотипов с помощью кластерного анализа. При помощи кластерного метода учитывается взаимное влияние большого числа показателей, по которым

изучаются объекты в большой выборке [9]. Кластерный анализ относится к группе многомерных математических алгоритмов, которые дают возможность осуществить количественную оценку сходства между людьми на основе нескольких переменных [10]. Имеются 3 условия, которые нужно учитывать при проектировании кластерного анализа:

- отбор обследуемых: они не должны быть как слишком похожими, так и сильно различаться между собой;
- выбор переменных для проведения анализа: переменные должны отражать предполагаемые механизмы и клинические характеристики различных фенотипов;
- число выбранных для анализа переменных: согласно накопленному опыту проведения кластерных исследований, оптимальное число переменных — 10 [11].

При кластерном аналитическом подходе должны различаться сложные фенотипы БА [12]. Фенотипы, полученные в т. ч. с использованием кластеров, имеют клиническое значение, с их помощью прогнозируется эффективность лечения, но не раскрываются глубинные механизмы формирования БА. Для этого необходимы данные геномики, протеомики и метаболомики с использованием кластерного метода и формированием соответствующих фенотипов [13].

Конечный итог работы по использованию кластерного метода и формирования фенотипов — создание фенотип-специфической терапии, особенно тогда, когда для лечения будут применяться биологически активные молекулы и средства таргетной терапии [14].

Особенности использования фенотипов для научных и клинических целей

Важным вопросом при определении клинической группы у больных БА с использованием фенотипов является проблема их стабильности. Было проведено [15] повторное определение фенотипов течения БА на протяжении 10 лет у 3 320 взрослых. Сохранение фенотипа отмечено у 54–88 % обследованных в зависимости от фенотипа. Неблагоприятная динамика чаще наблюдалась у больных с неаллергическим фенотипом. Нередко происходит смена фенотипа воспаления по данным цитологического исследования мокроты. У 41 % больных БА детей отмечена нестабильность фенотипа воспаления при любой тяжести течения болезни. У 80 % больных через 12 нед. применения плацебо была констатирована замена нейтрофильного фенотипа на эозинофильный без установления каких-либо причин. Вероятно, это может быть связано с воздействием факторов внешней среды, таких как аллергены, сезонные изменения, экологические факторы и инфекция органов дыхания [16]. Процентное содержание эозинофилов в мокроте уменьшается в процессе лечения глюкокортикостероидами (ГКС) [17].

Еще одна проблема состоит в том, что отдельные проявления болезни могут быть при разных сравни-

ваемых между собой фенотипах. Это создает неточность в оценке сравниваемых состояний. Например, неточность классификаций дыхательных расстройств и трудности в проведении дифференциальной диагностики связаны с так называемым перекрытием фенотипов сравниваемых состояний (БА, хронический бронхит, эмфизема легких и т. п.) [18]. Разные патогенетические механизмы могут иметь сходные клинические проявления, например эндотипы БА с выраженным Th-2-воспалением и при отсутствии Th-2-воспаления по ряду показателей перекрываются, что создает большие трудности и неточность при сравнении этих эндотипов [19].

Клиническое фенотипирование больных БА осуществляется по клиническим и анамнестическим данным, позволяющим распределить больных по подгруппам (фенотипировать) с учетом общих, статистически усредненных функциональных показателей и триггерных факторов [20]. Клиническое фенотипирование не включает описание этиологических и патофизиологических механизмов. Это осуществляется путем эндотипирования больных БА. Эндотип должен характеризовать патогенетические механизмы, лежащие в основе клинического фенотипа [21]. Эндотип заболевания — это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом [22].

В литературе приведено много данных по фенотипированию и эндотипированию БА. При проведении фенотипирования взрослых больных БА ($n = 224$) с использованием кластерного анализа установлено 4 фенотипа:

- 1-й — с поздним началом, неатопическая, негранулоцитарная БА;
- 2-й — раннее начало, atopическая БА;
- 3-й — БА с поздним началом и эозинофилией;
- 4-й — плохо контролируемая БА, смешанный гранулоцитарный вариант, низкий уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, %_{долж.}) [23].

Проведен также кластерный анализ для определения клинических фенотипов у больных БА детей и взрослых ($n = 1\,895$). Определено 4 фенотипа: 2 — взрослые и дети с активным течением болезни и 2 — с легким течением болезни, повышенной выраженностью атопии, которые отличались по возрасту начала болезни [24].

При масштабном исследовании по фенотипированию больных БА ($n = 22\,368$) выявлено 5 фенотипов:

- аллергический;
- неаллергический;
- аспириновый;
- связанный с инфекцией;
- связанный с физической нагрузкой [14].

Также при исследовании у больных с легким течением БА установлено 3 фенотипа:

- с ранним началом, эозинофильным воспалением дыхательных путей;
- с неэозинофильным воспалением, ожирением (преобладали женщины);

- курательная БА при наличии гиперреактивности. У детей выделены 4 фенотипа БА [25];
- свистящее дыхание в младшем возрасте;
- хрипы у малыша неатопического происхождения;
- иммуноглобулин (Ig) Е-вызванные хрипы;
- позднее начало детской БА.

Однако есть мнение, что клинические фенотипы неактуальны для врачебной практики [26].

Наиболее практически значимые результаты были получены при фенотипировании с использованием данных цитологического исследования индуцированной мокроты. Один из основных методов исследования мокроты — цитологический с подсчетом клеток и формированием цитограммы, в которой указывается процентное содержание каждой клетки. В результате многочисленных исследований было сформировано представление о следующих клеточных фенотипах цитограммы мокроты:

- эозинофильный ($\geq 2\%$ эозинофилов);
- нейтрофильный ($\geq 61\%$ нейтрофилов);
- смешанный;
- неэозинофильный (эозинофилы $< 2\%$);
- ненейтрофильный (нейтрофилы $< 61\%$), получивший название малогранулоцитарный (*pauci-granulocytic*).

При кластеризации профилей экспрессии генов у больных БА [27] выявлены 3 различных транскрипционных фенотипа БА. У больных с I транскрипционным фенотипом установлен высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и большой процент эозинофилов в мокроте. У больных со II транскрипционным фенотипом отмечалось уменьшение $ОФВ_1$ (%_{долж.}) и высокое содержание нейтрофилов в мокроте. У больных с III транскрипционным фенотипом в мокроте выявлено увеличенное содержание макрофагов. Эти данные свидетельствуют о генетической основе формирования разных цитологических фенотипов воспаления у больных БА.

Эозинофильный фенотип чаще всего связан с atopическим фенотипом БА и положительной реакцией на лечение ингаляционными ГКС (иГКС) [28]. У 22 % больных БА взрослых, не лечившихся иГКС, отмечалась постоянная эозинофилия мокроты, у 31 % эозинофилия констатировалась периодически и у 47 % содержание эозинофилов в мокроте было постоянно низким ($< 2\%$) [29]. В проведенных исследованиях подтверждается высокая прогностическая чувствительность определения эозинофилии мокроты, нарастание которой предшествует обострению БА [30]. Эозинофильный фенотип присущ больным БА, которые хорошо реагируют на лечение иГКС и препаратами антиинтерлейкина (анти-IL)-5 [31]. Низкое содержание эозинофилов в мокроте установлено у пациентов с БА при недостаточной эффективности лечения иГКС [29]. Отмечено, что эозинофилия мокроты не всегда соответствует легкому течению БА и успешному лечению иГКС [32], а мнение о том, что контроль над эозинофилией мокроты обеспечит высокую эффективность лечения, подтверждается не всегда [33]. Отсут-

ствие положительного эффекта у лиц с эозинофильным фенотипом БА, несмотря на лечение иГКС, связан с ремоделированием дыхательных путей и негативным прогнозом [34].

Нейтрофильный фенотип воспаления у больных БА часто связывается с вирусным заболеванием органов дыхания: у 70 % пациентов с БА и респираторной вирусной инфекцией отмечен нейтрофильный фенотип мокроты [35]. Бактерии, активизируя иммунный ответ путем высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-8, фактор некроза опухоли), могут индуцировать нейтрофильное воспаление [36]. Одной из частых причин формирования нейтрофильного воспаления у больных БА рассматривается *Chlamydomphila pneumoniae* [37]. Однако роль *Chlamydomphila pneumoniae* в формировании нейтрофильного воспаления подтверждается не во всех работах [38]. Морфологические отличия эозинофильного и неэозинофильного (нейтрофильного) фенотипов БА касаются формирования субэпителиального фиброза [39] у лиц с эозинофильным фенотипом БА и эмфиземы легких — с нейтрофильным фенотипом.

У больных БА чаще определялся эозинофильный фенотип, связанный с воздействием неинфекционных аллергенов. В исследовании *N.R.Mohamed et al.* (2014) [40] у 63,8 % больных установлено эозинофильное воспаление, у 10 % — нейтрофильное, у 10 % — смешанное, а у 26,2 % — малогранулоцитарный (*pau-cigranulocytic*) фенотип воспаления. Подчеркивается, что степень контроля над эффективностью лечения БА не зависит от фенотипа воспаления. У значительной части труднокурабельных, со свистящим дыханием больных БА взрослых и детей выявлен нейтрофильный вариант воспаления [41].

Во время обострения БА у детей и взрослых чаще выявляется нейтрофильный фенотип, а во время ремиссии — эозинофильный [38]. Увеличение содержания эозинофилов в мокроте сочеталось с увеличением тяжести течения БА, а уменьшение сопровождалось улучшением состояния. Это послужило основанием для того, чтобы содержание эозинофилов рассматривалось в качестве маркера тяжести течения БА [42]. Установлено, что эозинофильный фенотип воспаления сопровождается хорошим ответом на лечение иГКС и анти-IL-5-препаратами [43, 44].

Нередко происходит смена фенотипа воспаления. У 41 % больных БА детей отмечена нестабильность фенотипа воспаления при любой тяжести течения болезни. У 80 % больных через 12 нед. применения плацебо констатируется замена нейтрофильного фенотипа на эозинофильный без каких-либо установленных причин. Вероятно, это может быть связано с воздействием факторов внешней среды, таких как аллергены, сезонные изменения, экологические факторы и инфекция органов дыхания [16]. Процентное содержание эозинофилов в мокроте уменьшается в процессе лечения ГКС [17]. В работе *R.J.Hancox et al.* (2012) [16] констатируется очевидная изменчивость клеточного состава индуцированной мокроты и сделаны следующие выводы:

- эозинофильный и нейтрофильный варианты цитогаммы мокроты, вероятно, характеризуют тяжесть заболевания БА, а не фенотипы воспаления;
- эозинофильный или нейтрофильный характер воспаления у данного больного определяются только при повторном исследовании в динамике. У пациента может быть несколько клеточных фенотипов воспаления. В исследовании [45] отмечено, что у 63 % больных БА детей имеется 2–3 фенотипа воспаления одновременно.

Гетерогенность БА связана с различными иммунологическими ответами, в частности, с выраженным Th2-воспалительным ответом или отсутствием выраженного Th2-воспаления [21]. Механизмы, формирующие Th2-иммунный ответ, являются основными при развитии воспалительного процесса у больных атопической БА [46].

Молекулярное фенотипирование БА на основе Th2-воспаления имеет важное терапевтическое значение по 2 причинам:

- обструкция бронхов у больных с Th2-воспалением хорошо купируется иГКС, что отличает их от лиц без такового;
- изучается возможность использования с лечебной целью средств, блокирующих связанные с Th2-воспалением цитокинов в т. ч. IL-13 [47].

Высказано мнение о том, что при молекулярном фенотипировании БА по определению Th2-цитокинов имеются преимущества по сравнению с фенотипированием по цитогамме индуцированной мокроты по следующим причинам:

- при воздействии основных молекулярных механизмов запускаются воспалительные патологические процессы и, следовательно, определяются окончательные цели направленной терапии;
- фенотипирование экспрессии генов определяет гены, которые способствуют развитию этого сложного заболевания;
- полученные при этом данные будут способствовать выявлению секретируемых белков, что может быть использовано в диагностических целях [47].

В молекулярно-генетическом исследовании различных фенотипов БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), проведенном *Л.М.Огородовой и соавт.* (2013) [48] подтверждена важность ADRB2 в развитии фенотипов тяжелой БА и участие гена M3-холинорецептора в формировании клинических вариантов ХОБЛ. В результате исследования фенотипов сочетания ХОБЛ и БА было установлено 3 клинически значимых фенотипа:

- с обострениями;
- с эмфиземой;
- смешанный (ХОБЛ + БА) [49].

Испанским обществом пульмонологов и торакальных хирургов был разработан согласительный документ, в котором изложены диагностические критерии смешанного фенотипа ХОБЛ + БА. Приводятся 16 диагностических критериев, 6 из которых получили максимальную поддержку экспертов (табл. 1) [50].

Таблица 1
Диагностические критерии смешанного фенотипа
(согласительный документ Испанского общества
пульмонологов и торакальных хирургов)
Table 1
Diagnostic criteria of "overlap" phenotype of COPD and
asthma

Диагностические критерии, по которым было достигнуто согласие	Согласие, %
Явно положительный результат оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ ₁ > 15 % и > 400 мл по сравнению с исходным значением)	94
Эозинофилия мокроты	94
≥ 2 случаев положительного результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ ₁ > 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
Периферическая эозинофилия	67
Сезонная или необычная вариабельность симптомов	61
Положительные результаты скарификационных проб	50
Высокое значение фракции выдыхаемого оксида азота	50
Положительный результат провокационной пробы с метахолином	50
Вариабельность значения максимального объема выдоха > 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

При оценке эффективности использования фенотипов и эндотипов БА для выбора персонализированной фенотип-специфической терапии отмечается безусловная польза для выбора терапии цитогаммы индуцированной мокроты: при наличии эозинофильного фенотипа прогнозируется высокая эффективность ИГКС, а при неэозинофильном (нейтрофильном) фенотипе мокроты — благотворное влияние макролидов [51] и антихолинэргических препаратов длительного действия [52].

Для определения фенотипов БА используются и данные генетического исследования. Однако несмотря на масштабные исследования генетических механизмов БА, генетические основы БА во многом пока остаются неизвестными [53]. Становится все более очевидной генетическая гетерогенность, полигенность БА [54]. Для повышения диагностической эффективности геномных данных рекомендуется использовать более однородные и укрупненные фенотипы БА [55].

В исследовании [14] при определении фенотипа БА у больных ($n = 22\,368$) обнаружено 367 фенотипов, которые были объединены в 5 фенотипов по триггер-вызывающему фактору: аллергическая, неаллергическая, аспириновая, связанная с инфекцией и вызываемая физической нагрузкой БА.

В процессе создания классификаций БА использовался клинический опыт, врачебные наблюдения. Так появились классификации, в которых учитыва-

ются аллергическая — неаллергическая, внешняя — внутренняя, "хрупкая", "ночная" и другие варианты течения БА, которые, по существу, являются фенотипами БА.

Исходя из представления о гетерогенности БА и необходимости разработки персонализированной терапии за последние 40 лет была выполнена работа по изучению КПВ БА с учетом конкретной клинической характеристики и разных факторов, формирующих у больных БА воспаление.

А.Г.Чучалин и соавт. безусловно правы, утверждая: "Астма вне зависимости от степени ее тяжести — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей", "... одна из главных задач, которая стоит сегодня в области понимания этих процессов (механизмов воспаления. — Прим. авт.), связана с тем, что именно становится причиной персистирующего воспаления" [56, 57]. С точки зрения современной патофизиологии и общей патологии, воспаление — типовой фазово-развивающийся патологический процесс, сформировавшийся в ходе эволюции и возникающий в ответ на местное тканевое повреждение. Воспаление — универсальная, генетически запрограммированная реакция организма на повреждения различной природы. Вместе с тем подчеркивается, что "несмотря на универсальность основополагающих механизмов воспаления, в каждом конкретном случае процесс уникален по своим проявлениям. Индивидуальные особенности воспаления зависят от его локализации в различных органах, характера этиологического фактора, фенотипических и генетических свойств вторгшегося микроорганизма, соотношения длительности и выраженности отдельных фаз и частных механизмов, лежащих в его основе" [58].

Известно несколько этиопатогенетических вариантов воспаления у больных БА [59]:

- иммуноопосредованное, в т. ч. аллергическое;
- инфекционное;
- нейрогенное;
- дисметаболическое;
- токсическое;
- от воздействия физических и механических факторов;
- смешанное.

В каждом из перечисленных вариантов воспаления имеются особенности формирования и течения: например, характер нарушения цитокиновой регуляции отличается при различных иммуноопосредованных заболеваниях, что может служить основанием для выбора индивидуальной терапии [60]. Определение характера воспаления в практической лечебной работе весьма затруднено и может косвенно осуществляться по наличию у больного следующего КПВ течения БА (1977) [61]:

- атопического;
- инфекционно-зависимого;
- стероидозависимого;
- дизовариального;
- аспириновой БА;
- БА физического усилия;

- нервно-психического;
- холинергического;
- адренергического дисбаланса;
- аутоиммунной БА;

Представление о фенотипах БА и эти состояния, которые, в соответствии с современной терминологией, являются фенотипами БА и названные КПВ БА, 37 лет назад отсутствовали. Работа по созданию КПВ продолжалась на кафедре госпитальной терапии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова и во Всесоюзном научно-исследовательском институте пульмонологии в течение десятков лет. Полученные при этом данные неоднократно публиковались. После 1-й публикации вышли в свет данные (1988) о распространенности КПВ у пациентов с БА ($n = 260$), лечившихся в Клинике госпитальной терапии (табл. 2) [62].

В 2010 г. был проведен очередной анализ наличия КПВ у лечившихся в Клинике госпитальной терапии больных БА (табл. 3) [63].

Распределение КПВ в зависимости от тяжести течения БА представлено в табл. 4. У больных с тяжелым течением БА в 2 раза чаще, чем у лиц с легким течением, имелся инфекционно-зависимый вариант, и в 2 раза чаще — нервно-психический. У больных с легким течением БА отсутствовал стероидозависимый и аспириновый варианты течения. Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что у 72,7 % пациентов с тяжелым течением БА отмечена стероидная зависимость.

Чем тяжелее протекала БА, тем большее число КПВ отмечалось у 1 больного: при легком течении — в среднем 1,78; при средней тяжести — 2,736; при тяжелом — 3,364. Частота встречаемости причинно-значимых аллергенов представлена в табл. 5.

Чаще других отмечалась сенсibilизация бытовой пылью. Это соответствует результатам эпидемиологических исследований, в которых показано, что до 85–90 % больных БА сенсibilизированы бытовой пылью, основным алергизирующим компонентом которой является клещевой аллерген [64]. Обращает на себя внимание, что непереносимость лекарственных препаратов у больных с тяжелым те-

Таблица 2
Распределение КПВ и их сочетаний
у больных БА ($n = 260$) [62]

Table 2
Distribution of clinicopathological variants
and their overlap in patients with asthma ($n = 206$) [62]

КПВ и их сочетание	%
Атопический	17,7
Инфекционно-зависимый	24,2
В сочетании с другими КПВ:	
атопический	18,5
инфекционно-зависимый	17,7
нервно-психический	18,8
аспириновая БА	16,9
стероидозависимая БА	11,1
Адренергический дисбаланс	3,8
Аутоиммунный вариант	0,4

Таблица 3
КПВ БА ($n = 181$) [63]
Table 3

Clinicopathological variants of asthma ($n = 181$) [63]

КПВ и их сочетание	%
Атопический	15,46
Атопический в сочетании с:	
нервно-психическим	7,18
стероидозависимым	0,55
стероидозависимым и нервно-психическим	0,55
стероидозависимым, нервно-психическим и аспириновым	0,5
Инфекционно-зависимый	0,55
Инфекционно-зависимый в сочетании с:	
нервно-психическим	0,55
стероидозависимым	1,11
стероидозависимым и нервно-психическим	3,32
атопическим	17,13
атопическим и нервно-психическим	29,28
с атопическим и аспириновым	1,11
атопическим и стероидозависимым	3,32
атопическим, стероидозависимым и аспириновым	0,55
атопическим, стероидозависимым и нервно-психическим	10,5
атопическим, стероидозависимым, нервно-психическим и аспириновым	2,21
Всего 18 сочетаний	

чением БА наблюдалась почти в 2 раза чаще, чем при легком течении (27,3 % и 14,0 % соответственно). Среднее число причинно-значимых аллергенов у 1 больного не зависело от тяжести течения БА: при легком течении — 2,38, средней тяжести — 2,425 и при тяжелом — 2,227 аллергена. Эти данные свидетельствуют о том, что тяжесть течения БА не зависит от состава и числа причинно-значимых неинфекционных аллергенов у 1 больного.

Для каждого КПВ разработана схема клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, последняя редакция которой представлена в работе [63].

В данной статье приводятся только основные признаки отдельных КПВ. Больше всего споров связано с оценкой роли инфекции при развитии воспаления воздухоносных путей у больных БА с формированием инфекционно-зависимого КПВ.

Таблица 4
Частота встречаемости КПВ у больных БА с разной
тяжестью течения ($n = 181$), %
Table 4
Frequency of clinicopathological variants in patients with
different severity of asthma course ($n = 181$), %

КПВ	Тяжесть течения		
	легкая, $n = 50$	средняя, $n = 87$	тяжелая, $n = 44$
Инфекционно-зависимый	46,0	81,6	95,5
Атопический	98,0	96,6	74,1
Стероидозависимый	0,0	10,3	72,7
Аспириновый	0,0	16,1	11,4
Нервно-психический	34,0	69,0	72,7

Таблица 5
Частота встречаемости причинно-значимых аллергенов (n = 181), %
Table 5
Frequency of allergens triggered asthma (n = 181), %

Аллерген	Группа в целом	Легкое течение, n = 50	Течение средней тяжести, n = 87	Тяжелое течение, n = 44
Пыльца растений	48,1	54,0	48,3	40,9
Бытовая пыль	90,6	92,0	94,3	81,8
Эпидермальные	49,2	42,0	54,0	47,7
Пищевые	26,0	36,0	20,7	25,0
Лекарственные	22,7	14,0	25,3	27,3

При диагностике инфекционно-зависимого КПВ БА используются следующие критерии:

- Инфекционная зависимость у больных БА представляет собой такое состояние, при котором возникновение и / или течение заболевания зависит от воздействия различных инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов).
- Первые клинические проявления и / или обострения течения БА связаны с воздействием инфекционных факторов, улучшение состояния возникает после снижения патогенного влияния инфекции.
- Инфекционно-зависимый вариант БА присущ, прежде всего, лицам старше 35–40 лет.
- У лиц с этим КПВ БА болезнь протекает тяжелее, чем у пациентов с atopической БА. Приступы удушья возникают чаще, протекают тяжелее.
- Среди наиболее частых причин, способствующих развитию астматического статуса, — инфекции респираторного тракта.
- Клинически выраженной причиной обострения БА при этом КПВ БА являются острые и обострения хронических воспалительных заболеваний органов дыхания инфекционного генеза (острый и обострения хронического бронхита, пневмония, ХОБЛ, тонзиллит, гайморит, острые респираторные инфекции, грипп и др.).
- Приступы удушья у лиц с инфекционно-зависимой БА характеризуются меньшей остротой развития, продолжаются дольше, хуже купируются β -адреномиметиками.
- Даже после купирования приступа в легких остаются жесткое дыхание с удлинённым выдохом и сухие хрипы.
- Приступы удушья возникают преимущественно ночью.
- Часто симптомы БА сочетаются с симптомами хронического бронхита. У таких пациентов имеется постоянный кашель, иногда со слизисто-гнойной мокротой, температура тела повышается до субфебрильных цифр.
- Нередко вечером появляются озноб, чувство холода между лопатками, а ночью — потливость, преимущественно в области верхней части спины, шеи и затылка.
- Обращают на себя внимание выраженность и стойкость обструктивных изменений вентилизации, которые после ингаляции симпатомиметика

и купирования приступа полностью не восстанавливаются.

- Характерен нейтрофильный вариант цитогаммы мокроты.
- Часто выявляются очаги инфекции в верхних дыхательных путях и ротовой полости, полипозно-аллергический риносинусит.
- Рентгенологически могут выявляться признаки пневмонии и гайморита.
- Бронхоскопически выявляются признаки воспаления слизистой, гиперемия, слизисто-гнойный характер секрета.
- Косвенное отношение к инфекционной зависимости, но важное для лечения имеет определение паразитоза и дисбактериоза кишечника.

Диагностика atopического (аллергического) КПВ БА хорошо разработана и включает следующие основные разделы:

- аллергологический анамнез;
- кожные пробы с аллергенами;
- определение общего и специализированных IgE;
- провокационные и разгрузочные пробы.

Основное место в диагностике atopического КПВ БА занимает аллергологический анамнез, схема которого разработана еще в аллергологической лаборатории АМН СССР и включает вопросы, ответы на которые важны для диагностики не только atopического, но и других КПВ БА.

Диагностика нервно-психического КПВ БА

Основную информацию, подтверждающую наличие у больного БА нервно-психического КПВ, можно сгруппировать следующим образом:

- возникновение приступов БА или их эквивалентов (кашель, одышка, дистантные хрипы) под влиянием психологических стрессов, эмоциональной нагрузки;
- нередко манифестация БА связана с психогенными травмами (горе, волнение, трудные жизненные ситуации);
- приступы БА или их эквивалент возникают при встрече с теми обстоятельствами, нахождении в тех условиях, в которых ранее возник приступ, хотя реальный повод для приступа (аллерген, стрессовая ситуация и др.) отсутствует. В этих случаях приступы возникают по принципу условного рефлекса;

- у некоторых пациентов появляется постоянная боязнь возникновения приступа (страх перед приближением ночи, часа дня, когда у них развивается приступ БА);
- больные испытывают страх в случаях, когда они забывают взять с собой препарат для купирования приступа;
- пациенты предъявляют симптомы, которые не имеют подтверждения, обоснования по данным объективного, инструментального и лабораторного исследований, — проявление соматоформного расстройства;
- игнорирование имеющихся проявлений БА и рекомендаций врачей: больные стремятся "уйти" от болезни в работу, учебу — проявление анозогностического варианта реагирования на БА;
- тенденция к использованию пациентом с БА бронхообструктивного синдрома как средства неадекватной адаптации к микросоциальной среде и временного абстрагирования от решения эмоциональных задач;
- неадекватное воспитание в семье, гиперопека или отвержение больного БА со стороны родителей;
- неадекватное воспитание больного в родительской семье, при котором больной БА ребенок играет роль "шунта" между родителями во время конфликтов. Диагностика этого варианта течения БА необходима, т. к., во-первых, больных с этим вариантом течения БА можно успешно лечить, применяя психотерапию [65], во-вторых, отсутствие психотерапевтической коррекции может привести к более тяжелому, труднокурабельному течению БА.

Разработаны методы диагностики нервно-психического КПВ БА, которыми пользуются психотерапевты:

- клинико-биографический;
- стандартизированное интервью;
- 16-факторный характерологический опросник *R. Cattel*;
- цветной тест *M. Lusher*;
- тест "Шкала семейного окружения".

Диагностика аспиринового КПВ БА

Основной клинический признак — связь приступов удушья или других проявлений дыхательного дискомфорта с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Аспириновая непереносимость может быть манифестной или возникать на фоне других КПВ. Клиническая картина, диагностика и лечение аспиринового КПВ БА хорошо изучены, имеются многократные публикации [66].

Диагностика стероидозависимого КПВ БА

Для лечения данной категории больных необходимо применение гормональных ГКС, а их отмена или уменьшение дозировки приводит к ухудшению состояния. Эти пациенты в разные сроки принимали глюкокортикоидные гормоны, причем формирование гормональной зависимости не было существенно свя-

зано с длительностью приема и дозой этих препаратов. У получавших терапию ГКС необходимо проверять наличие осложнений: угнетение функции коры надпочечников, наличие синдрома Иценко—Кушинга, остеопороза и переломов костей, системной гипертензии, повышения уровня глюкозы в крови, появления язв в желудке и кишечнике, миопатии, изменений психики. Для выявления механизмов, формирующих стероидный вариант БА, рекомендуется определение:

- уровня суммарных 11-оксикортикостероидов в моче и / или кортизола в плазме крови;
- 17-кето- и оксикортикостероидов в моче;
- суточного клиренса кортикостероидов;
- поглощения кортизола лимфоцитами и / или количества ГКС-рецепторов в лимфоцитах, а также проведение малого дексаметазонового теста [67].

Диагностика дизовариального КПВ БА

Дизовариальный вариант БА у женщин диагностируется в случаях возникновения обострения заболевания в разные фазы менструального цикла: возобновляются или учащаются приступы удушья, нарастает одышка, появляется кашель с вязкой мокротой. Обострение БА перед менструацией сопровождается симптомами предменструального напряжения: мигренью, сменой настроения, пастозностью лица и конечностей, альгоменореей. Для диагностики нарушения гормональной функции яичников у больных БА женщин используются следующие методы:

- базальная термометрия в сочетании с цитологическим исследованием вагинальных мазков;
- определение содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови в определенные дни менструального цикла. Дизовариальный вариант БА, как правило, сочетается с другими КПВ, чаще всего с атопическим вариантом БА [68].

Диагностика КПВ БА физического усилия

Как самостоятельный вариант наблюдается у 3–5 % больных БА, у которых при отсутствии других КПВ субмаксимальная нагрузка вызывает обструкцию бронхов [69]. Чаще всего возникают приступы удушья при беге, спортивных играх, езде на велосипеде, подъеме на лестницу и переносе грузов. Подтвердить этот КПВ можно при проведении пробы с физической нагрузкой. Постнагрузочная обструкция бронхов возникает в основном из-за спазма и купируется самостоятельно через 30–60 мин после прекращения нагрузки. У некоторых больных БА обструкция бронхов возникает через несколько часов после прекращения нагрузки.

Диагностика холинергического варианта КПВ БА

В работе [70] обращается внимание на больных БА с выраженной гиперваготонией. Этот вариант течения БА связан с нарушением обмена ацетилхолина и повышенной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Клиническая картина холинергического варианта БА характеризуется следующими особенностями:

- возникает преимущественно у пожилых;
- формируется через несколько лет после заболевания БА;
- ведущий симптом — одышка не только при физической нагрузке, но и в покое;
- мокрота ≥ 100 мл в сутки;
- обструкция преимущественно на уровне средних и крупных бронхов, что проявляется обилием сухих хрипов над всей поверхностью легких;
- преимущественно ночные приступы удушья и кашля как проявление гиперваготонии;
- потливость, гипергидроз ладоней, синусовая брадикардия, аритмии, артериальная гипотензия;
- частое сочетание БА с язвенной болезнью, язвой двенадцатиперстной кишки;
- подтверждение этого КПВ БА ингаляционной пробой с ацетилхолином, после которой снижается $ОФВ_1$ ($\%_{\text{долж}}$); повышенный уровень ацетилхолина.

Диагностика выраженного адренергического дисбаланса

По мнению С.С.Жихарева (1984) [71], адренергический дисбаланс — это нарушение соотношения между β - и α -адренергическими реакциями со сдвигом в сторону α -адренергической активности. Помимо передозировки β -адреномиметиков, факторами, способствующими формированию адренергического дисбаланса, являются гипоксемия и изменения кислотно-основного состояния.

Клинические данные, позволяющие диагностировать адренергический дисбаланс или склонность к его развитию [72]:

- осложнение лечения адреномиметиками — клиническая смерть в анамнезе при введении или ингаляции адреномиметика;
- усугубление или развитие бронхиальной обструкции при введении или ингаляции адреномиметика;
- отсутствие или прогрессирующее уменьшение эффекта при ингаляции адреномиметика;
- длительный прием (парентерально, внутрь, ингаляционно, интраназально) большого количества адреномиметиков.

Передозировка β -адреномиметиков является одной из наиболее частых причин астматического статуса [73].

Диагностика аутоиммунной БА

Аутоиммунная БА — это форма заболевания, возникающая в результате сенсибилизации к антигенам легочной ткани. Принципиальная возможность развития повышенной чувствительности к аутоантигенам легочной ткани была доказана в 1960–70-е годы в работах отечественных исследователей [74]. Аутоиммунная БА встречается у 0,5–1,0 % больных. Как правило, она возникает на определенном этапе течения заболевания, т. е. является вторичной.

Основные диагностические критерии аутоиммунной БА:

- тяжелое, непрерывно-рецидивирующее труднокурабельное течение;
- формирование стероидной зависимости и стероидной резистентности;
- наличие выраженных осложнений глюкокортикоидной терапии;
- выявление противолечочных антител, повышение концентрации иммунных комплексов и активности кислой фосфатазы в сыворотке крови.

Описана диагностика КПВ БА, а ее достоверность и доступность для практического здравоохранения подтверждены многолетними клиническими наблюдениями. У 1 больного могут сочетаться несколько КПВ, могут появляться новые. Разработаны и апробированы лечебные комплексы для терапии больных с разными КПВ, в которые кроме лекарств входят немедикаментозные методы лечения. К сожалению, отсутствует возможность привести методы лечения больных с учетом КПВ и использованием комплексной, персонализированной терапии. Суммарные итоги этой работы приведены в монографии [63].

Оценивая пройденный путь по изучению и лечению БА, можно констатировать несомненный успех как в понимании этиологии, патогенеза, диагностики, клинической картины, так и лечения этой болезни. Однако за предел 50%-ной стойкой курабельности БА перейти не удастся. Это связано с тем, что лечебные методы не обеспечивают выполнения персонализированной терапии. С целью повышения степени персонализации лечения проводится работа по разработке фенотипов БА. Формирование фенотипов осуществляется 2 методами:

- от комплекса признаков — к фенотипам и лечению с разработкой фенотип-специализированной терапии;
- от клинического образа болезни, сформированного в итоге клинического наблюдения и являющегося фенотипом, — к расшифровке этиологических и патогенетических механизмов и персонализированной терапии.

Необходимы оба пути дальнейшего познания БА. Первый путь более длительный, в нем заинтересованы разработчики лекарственных препаратов. Второй подход ближе к непосредственному применению в лечебной практике с использованием имеющихся в настоящее время лекарственных средств и методов немедикаментозной терапии.

Заключение

КПВ, которые по существу являются сформированными на основе клинического наблюдения фенотипами БА, дают возможность проводить персонализированную терапию. Несомненно, список КПВ будет расширяться, а лечение больных с учетом КПВ БА будет совершенствоваться. Следует подчеркнуть необходимость использования в персонализированной терапии кроме лекарств методов немедикамен-

тозной терапии соответственно КПВ БА, выявленного у пациента.

С целью приведения принятой отечественной терминологии в соответствие с международными согласительными документами целесообразно заменить термин "клинико-патогенетические варианты" на "клинико-патогенетические фенотипы".

Литература

1. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in asthma. *Br. J. Dis. Chest.* 1977; 71: 73–86.
2. Адо А.Д., Булатов П.К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. В кн.: Материалы V Межбольничной научной конференции терапевтов "Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания". Л.; 1969: 258–265.
3. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: "Первый ЛМИ им. акад. И.П.Павлова"; 1982.
4. Федосеев Г.Б., Хлопотов Г.П., Вишнякова Л.А. и др. Варианты течения и принципы профилактики и лечения бронхиальной астмы. *Клиническая медицина.* 1985; 7: 34–39.
5. Lai A.S.J., Schmeck B.T. Asthma phenotyping, Therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatric. Res.* 2013; 73: 543–552.
6. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11: 54–61.
7. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1715–1721.
8. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658.
9. Ненашева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы. *Фарматека.* 2013; 4: 41–46.
10. Everitt B.S., Landau S., Leese M. Cluster Analysis. London: Arnold; 2001.
11. Weatherall M., Shirtcliffe P., Travers J., Beasey R. Use of analysis to define COPD phenotypes. *Eur. Resp. J.* 2010; 36 (3): 472–474.
12. Just J., Gouvis-Echraghi R., Rouve S. et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (1): 55–60.
13. De Nijs S.B., Venekamp L.N., Bel E.H. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur. Resp. Rev.* 2013; 22 (127): 44–52.
14. Ravindran C. Asthma phenotypes. *Medicine.* 2012; 22: 367–369.
15. Boudier A., Curjuris I., Basagana X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pool analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (5): 550–560.
16. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum. *Respirology.* 2012; 17 (3): 461–466.
17. Aldridge R.E., Hancox R.L., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1459–1464.
18. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J. et al. Inflammatory subtypes in asthma assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11: 54–61.
19. Agache I., Akdis C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846.
20. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotype to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725.
22. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372: 1107–1119.
23. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes. *Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1474–1477.
24. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (2): 310–317.
25. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (1): 44–50.
26. Weatherall M., Travers J., Shirtcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Resp. J.* 2009; 34: 812–818.
27. Baines K.J., Simpson J.I., Wood L.G. et al. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (1): 153–160.
28. Berry M., Morgan A., Shaw D. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1043–1049.
29. McGrath K.W., Icitovic N., Boushey H.A. et al. A large subgroup of mid-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 612–619.
30. Leuppi J.D., Salome C.M., Jenkins C.R. et al. Markers of airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur. Resp. J.* 2001; 18: 444–450.
31. Nair P. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 81–83.
32. Bartoli M.L., Bassi E., Carnevali S. et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum inflammation. *Respir. Med.* 2004; 98 (2): 184–193.
33. Fleming L., Wilson N., Regamey N., Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax.* 2012; 67 (3): 193–198.
34. Fabbri L., Romagosa M., Corbetta L. et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 2003; 167: 418–424.
35. Wark P.A.B., Johnston S.L., Moric I. et al. Neutrophil degranulation and cell lyses is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur. Resp. J.* 2002; 19: 68–75.
36. Zhang Q., Illing R., Hui Ch.K. et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir. Res.* 2012; 13: 35–42.
37. Horvat J., Starkey M.R., Kim R.Y. et al. Chlamydial respiratory infection during allergen sensitization drives neutrophilic allergic airways disease. *J. Immunol.* 2010; 184: 4159–4169.
38. Wang F., He X.J., Baines K.J. et al. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (3): 567–574.
39. Fah Y.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies. *Allergy.* 2010; 2: 10–15.
40. Mohamed N.R., Grany E.A.A., Othman K.M. Analysis of induced sputum in patients with bronchial asthma. *Egypt. J. Chest. Dis. Tub.* 2014; 63 (1): 21–27.
41. Li A.M., Tsang T.W.T., Chan D.F.Y. et al. Cough frequency in children with mild asthma correlates with sputum neutrophil count. *Thorax.* 2006; 61: 747–750.

42. Bandyopadhyay A., Roy P.P., Saha K. et al. Usefulness of induced sputum eosinophil count to assess severity and treatment outcome in asthma patients. *Lung India*. 2013; 30 (2): 117–123.
43. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.
44. Haldar P., Brighting C.E., Hongadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360: 973–984.
45. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67 (8): 675–681.
46. Cosmic L., Liotta F., Maggi E. et al. TH17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 5: 989–998.
47. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 180 (5): 388–395.
48. Огородова Л.М., Черняк Б.А., Козина О.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2013; 1: 5–11.
49. Grupo de trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en tratamiento de la EPOC (GESEPOC). *Arch. Bronconeumol*. 2011; 47: 379–381.
50. Сочетание хронической обструктивной болезни и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; 1: 13–19.
51. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177: 148–155.
52. Iwamoto H., Yokovama A., Shiota N. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur. Respir. J*. 2008; 31: 1379–1380.
53. Postma D.S., Koppelman G.H. Genetics of asthma: where are we and where do we go. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2009; 6: 283–287.
54. Miffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, Consortium-based genomewide study of asthma. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 1211–1221.
55. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009; 461: 747–753.
56. Чучалин А.Г., Оспельникова А.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2007; 5: 14–18.
57. Белоусов Ю.Б., Чучалин А.Г., Насонов Е.Л. и др. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. *Русский медицинский журнал*. 2001; 3 (12): 487–503.
58. Черешнев В.А. Иммуные механизмы воспаления. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2002: 30–38.
59. Федосеев Г.Б., ред. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб: "Нордмедиздат"; 1998.
60. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Объединяющая концепция. *Российский аллергологический журнал*. 2005; 1: 10–16.
61. Федосеев Г.Б., Коровина О.В., Тенигина Н.Г. Комплексная диагностика различных клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы. *Терапевтический архив*. 1977; 6: 51–55.
62. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л.: Медицина; 1988.
63. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. "Многоликая" бронхиальная астма. *Российский аллергологический журнал*. 2010; 1: 40–53.
64. Cutovic A., Smith A., Woodcock A. Indoor allergens are a primary cause of asthma. *Eur. Respir. Rev*. 1998; 8 (53): 155–158.
65. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Елисеєва М.В. и др. Психосоматические аспекты бронхиальной астмы: механизмы формирования, особенности диагностики, клиники и лечения. *Российский аллергологический журнал*. 2009; 3: 26–38.
66. Евсюкова Е.В. Аспириновая астма. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 177–179.
67. Трофимов В.И. Глюкокортикоидная зависимость и резистентность. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 161–165.
68. Трофимов В.И., Кагарлицкая В.А., Дизовариальные нарушения при бронхиальной астме. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 165–167.
69. Дидур М.Д. Астма физического усилия. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 184–186.
70. Гембицкий Е.В., Алексеев В.Г., Печатников Л.М. и др. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте. *Терапевтический архив*. 1984; 56 (3): 16–19.
71. Жихарев С.С. Субклеточные механизмы в регуляции проходимости бронхов. В кн.: Федосеев Г.Б., Жиронкин А.Г., ред. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. Л.: Наука; 1984: 180–210.
72. Минеев В.Н. Выраженный адренергический дисбаланс. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 177–179.
73. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Бронхиальная астма. В кн.: Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. Чучалин А.Г., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2000: 486–573.
74. Емельянов А.В. Аутоиммунная астма. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 160–161.

Поступила 25.12.14
УДК 616.248

References

1. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in asthma. *Br. J. Dis. Chest*. 1977; 71: 73–86.
2. Ado A.D., Bulatov P.K. Clinical and physiological basis of classification of bronchial asthma. In: Proceedings of the 5th interhospital scientific conference of therapeutists "Etiology, pathogenesis, clinical course and treatment of respiratory disease". Leningrad; 1969: 258–265 (in Russian).
3. Fedoseev G.B. Current view on the causes, course and treatment of bronchial asthma. A commencement address. Leningrad: "I LMI im. akad. I.P.Pavlova"; 1982 (in Russian).
4. Fedoseev G.B., Khlopotova G.P., Vishnyakova L.A. et al. Course variants, prevention and treatment of bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 1985; 7: 34–39 (in Russian).
5. Lai A.S.J., Schmeck B.T. Asthma phenotyping, Therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatric. Res*. 2013; 73: 543–552.
6. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11: 54–61.
7. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1715–1721.

8. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658.
9. Nenasheva N.M. Current view on phenotypes of bronchial asthma. *Farmateka*. 2013; 4: 41–46 (in Russian).
10. Everitt B.S., Landau S., Leese M. Cluster Analysis. London: Arnold; 2001.
11. Weatherall M., Shirtcliffe P., Travers J., Beasey R. Use of analysis to define COPD phenotypes. *Eur. Resp. J.* 2010; 36 (3): 472–474.
12. Just J., Gouvis-Echraghi R., Rouve S. et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (1): 55–60.
13. De Nijs S.B., Venekamp L.N., Bel E.H. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur. Resp. Rev.* 2013; 22 (127): 44–52.
14. Ravindran C. Asthma phenotypes. *Medicine*. 2012; 22: 367–369.
15. Boudier A., Curjuris I., Basagana X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pool analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (5): 550–560.
16. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum. *Respirology*. 2012; 17 (3): 461–466.
17. Aldridge R.E., Hancox R.L., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1459–1464.
18. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J. et al. Inflammatory subtypes in asthma assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11: 54–61.
19. Agache I., Akdis C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67 (7): 835–846.
20. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotype to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725.
22. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008; 372: 1107–1119.
23. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes. *Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1474–1477.
24. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (2): 310–317.
25. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (1): 44–50.
26. Weatherall M., Travers J., Shietcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Resp. J.* 2009; 34: 812–818.
27. Baines K.J., Simpson J.I., Wood L.G. et al. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (1): 153–160.
28. Berry M., Morgan A., Shaw D. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1043–1049.
29. McGrath K.W., Icitovic N., Boushey H.A. et al. A large subgroup of mid-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 612–619.
30. Leuppi J.D., Salome C.M., Jenkins C.R. et al. Markers of airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur. Resp. J.* 2001; 18: 444–450.
31. Nair P. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 81–83.
32. Bartoli M.L., Bassi E., Carnevali S. et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum inflammation. *Respir. Med.* 2004; 98 (2): 184–193.
33. Fleming L., Wilson N., Regamey N., Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax*. 2012; 67 (3): 193–198.
34. Fabbri L., Romagoli M., Corbetta L. et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 2003; 167: 418–424.
35. Wark P.A.B., Johnston S.L., Moric I. et al. Neutrophil degranulation and cell lyses is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 68–75.
36. Zhang Q., Illing R., Hui Ch.K. et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir. Res.* 2012; 13: 35–42.
37. Horvat J., Starkey M.R., Kim R.Y. et al. Chlamydial respiratory infection during allergen sensitization drives neutrophilic allergic airways disease. *J. Immunol.* 2010; 184: 4159–4169.
38. Wang F., He X.J., Baines K.J. et al. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (3): 567–574.
39. Fah Y.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies. *Allergy*. 2010; 2: 10–15.
40. Mohamed N.R., Grany E.A.A., Othman K.M. Analysis of induced sputum in patients with bronchial asthma. *Egypt. J. Chest. Dis. Tub.* 2014; 63 (1): 21–27.
41. Li A.M., Tsang T.W.T., Chan D.F.Y. et al. Cough frequency in children with mild asthma correlates with sputum neutrophil count. *Thorax*. 2006; 61: 747–750.
42. Bandyopadhyay A., Roy P.P., Saha K. et al. Usefulness of induced sputum eosinophil count to assess severity and treatment outcome in asthma patients. *Lung India*. 2013; 30 (2): 117–123.
43. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.
44. Haldar P., Brighting C.E., Hongadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 973–984.
45. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes re not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67 (8): 675–681.
46. Cosmic L., Liotta F., Maggi E. et al. TH17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 5: 989–998.
47. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395.
48. Ogorodova L.M., Chernyak B.A., Kozina O.V. et al. Molecular aspects of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2013; 1: 5–11 (in Russian).
49. Grupo de trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en tratamiento de la EPOC (GESEPOC). *Arch. Bronconeumol.* 2011; 47: 379–381.
50. Co-morbidity of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma: consensus of Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Pul'monologiya*. 2013; 1: 13–19 (in Russian).
51. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 148–155.

52. Iwamoto H., Yokovama A., Shiota N. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1379–1380.
53. Postma D.S., Koppelman G.H. Genetics of asthma: where are we and where do we go. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 283–287.
54. Miffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, Consortium-based genomewide study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1211–1221.
55. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009; 461: 747–753.
56. Chuchalin A.G., Ospel'nikova A.P., Osipova G.L. et al. A role of respiratory infection for bronchial asthma exacerbation. *Pul'monologiya.* 2007; 5: 14–18 (in Russian).
57. Belousov Yu.B., Chuchalin A.G., Nasonov E.L. et al. A role of inflammation in internal medicine. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 3 (12): 487–503 (in Russian).
58. Chereshev V.A. Immune mechanisms of inflammation. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2002: 30–38 (in Russian).
59. Fedoseev G.B., ed. Inflammatory mechanisms in bronchi and lungs and anti-inflammatory therapy. Saint-Petersburg: *Nordmedizdat*; 1998 (in Russian).
60. Il'ina N.I., Gudima G.O. Immune-mediated inflammatory diseases: a jointed concept. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2005; 1: 10–16 (in Russian).
61. Fedoseev G.B., Korovina O.V., Tenigina N.G. A comprehensive diagnosis of different clinicopathological variants of bronchial asthma. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1977; 6: 51–55 (in Russian).
62. Fedoseev G.B., Khlopotova G.P. Bronchial asthma. Leningrad: *Meditsina*; 1988 (in Russian).
63. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Many faces of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2010; 1: 40–53 (in Russian).
64. Cutovic A., Smith A., Woodcock A. Indoor allergens area primary cause of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (53): 155–158.
65. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Eliseeva M.V. et al. Psychosomatic aspects of bronchial asthma: mechanisms of occurrence, diagnosis, clinical course and treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2009; 3: 26–38 (in Russian).
66. Evsyukova E.V. Aspirin-induced asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 177–179 (in Russian).
67. Trofimov V.I. Glucocorticoid dependence and resistance. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 161–165 (in Russian).
68. Trofimov V.I., Kagarlitskaya V.A. Ovarian dysfunction in bronchial asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 165–167 (in Russian).
69. Didur M.D. Exercise-induced asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 184–186 (in Russian).
70. Gembitskiy E.V., Aleksseev V.G., Pechatnikov L.M. et al. Bronchial asthma in elderly and senile aged patients. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1984; 56 (3): 16–19 (in Russian).
71. Zhikharev S.S. Subcellular mechanisms regulating bronchial lumen. In: Fedoseev G.B., Zhironkin A.G., eds. Physiological and pathophysiological mechanisms of bronchial lumen regulation. Leningrad: *Nauka*; 1984: 180–210 (in Russian).
72. Mineev V.N. Severe adrenergic imbalance. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 177–179 (in Russian).
73. Patterson R., Gremmer L.K., Grinberger P.A. Bronchial asthma. In: Allergic diseases. Diagnostics and treatment. Per. s angl. Chuchalin A.G., ed. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2000: 486–573 (in Russian).
74. Emel'yanov A.V. Autoimmune asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 160–161 (in Russian).

Received Desember 25, 2014
UDC 616.248

Информация об авторах

Федосеев Глеб Борисович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 346-39-45, e-mail: fedoseevsp@mail.ru
Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 234-54-51, e-mail: trofvi@mail.ru
Шапорова Наталья Леонидовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 338-66-97, e-mail: ovp1med@mail.ru
Александрин Виктор Альбертович – доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 388-71-75, e-mail: victoralexandrin@list.ru
Филиппова Нина Александровна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 338-78-98, e-mail: nafil@mail.ru
Крякунов Константин Николаевич – к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 346-39-45, e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Author information

Fedoseev Gleb Borisovich, MD, Professor, Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru
Trofimov Vasily Ivanovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru
Shapороva Nataliya Leonidovna, MD, Professor, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru
Aleksandrin Viktor Al'bertovich, Associate Professor of the Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 388-71-75, e-mail: victoralexandrin@list.ru
Filippova Nina Aleksandrovna, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-98; e-mail: nafil@mail.ru
Kryakunov Konstantin Nikolaevich, PhD, Assistant Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru