

## Риск обострений бронхиальной астмы у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких после стационарного лечения

В.В. Гноевых, А.Ю. Смирнова, Ю.А. Шорохова, Т.П. Генинг, Т.В. Абакумова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

### Резюме

**Цель.** Оценить риск обострений бронхиальной астмы (БА) у курящих больных с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (фенотип БА-ХОБЛ) после стационарного лечения.

**Материалы и методы.** Выборку составили 36 курильщиков с фенотипом БА-ХОБЛ (основная группа) и 36 некурящих пациентов (контрольная группа) с тяжелым или среднетяжелым обострением БА. Оценку тяжести обострения БА перед лечением, уровней контроля и риска обострений БА после лечения определяли согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА (2016 г.). Проводили спирометрию, мониторинг оксигенации крови с помощью транскутанной спектральной пульсоксиметрии и иммуноферментный анализ для определения матричных металлопротеиназ 9. У больных с фенотипом БА-ХОБЛ учитывали стаж курения, индекс курящего человека и показатель пачко-лет. Уровень карбоксигемоглобина анализировали по фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе.

**Результаты.** Впервые у больных с фенотипом БА-ХОБЛ выявлена способность «злостного» табакокурения и ассоциированного с ним снижения оксигенации крови потенцировать негативное влияние других предикторов на риск обострений основного заболевания. У курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ впервые выявлена прямая связь более высокого уровня матричных металлопротеиназ 9 (измеренного до стационарного лечения) с таким предиктором риска дальнейших обострений обсуждаемого заболевания, как более частое выявление симптомов неконтролируемой БА. У некурящих больных БА установлена прямая связь повышенной секреции мокроты и эозинофилии крови и/или мокроты (предиктор обострения БА) с относительной продолжительностью эпизодов снижения оксигенации крови.

**Заключение.** Установлено, что интенсивное и продолжительное курение повышает продолжительность и снижает эффективность стационарного лечения больных с фенотипом БА-ХОБЛ, способствуя сохранению воздушных ловушек и низкой (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 60%) вентиляционной способности легких с персистированием умеренно сниженной оксигенации крови; при этом риск дальнейших обострений БА у данного фенотипа пациентов достоверно выше, чем у некурящих больных БА без сочетания с ХОБЛ.

*Ключевые слова:* риск обострений бронхиальной астмы, фенотип бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, матричные металлопротеиназы, оксигенация крови.

*Для цитирования:* Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Шорохова Ю.А. и др. Риск обострений бронхиальной астмы у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких после стационарного лечения. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 25–29. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000422

## The risk of bronchial asthma exacerbations among smokers with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap after inpatient treatment

V.V. Gnoevykh, A.Yu. Smirnova, Yu.A. Shorokhova, T.P. Gening, T.V. Abakumova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

**Aim.** To assess the risk of exacerbations of bronchial asthma (BA) in smoking patients with the asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap (ACO) after inpatient treatment.

**Materials and methods.** 36 smokers with ACO (main group) and 36 non-smoking patients (control group) with severe or moderate exacerbation of bronchial asthma were examined. Assessment of the severity of exacerbation of BA before treatment, levels of control and risk of exacerbations of BA after treatment was determined according to the Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of BA (2016). Spirometry, monitoring of blood oxygenation using transcutaneous spectral pulse oximetry and enzyme immunoassay for determination of matrix metalloproteinases 9 were performed. Smoking experience, smoking index and pack/years index were taken into account in patients with ACO. The carboxyhaemoglobin level was analyzed by the carbon monoxide fraction in the exhaled air.

**Results.** For the first time in patients with the ACO, the ability of "heavy" tobacco smoking and associated decrease in blood oxygenation to potentiate the negative impact of other predictors on the risk of exacerbations of the underlying disease was revealed. In smoking patients with the ACO, for the first time, a direct association of higher levels of matrix metalloproteinases 9 (measured before inpatient treatment) with such a predictor of the risk of further exacerbations of the disease as more frequent detection of symptoms of uncontrolled BA was revealed. In non-smoking patients with BA, a direct relationship between increased sputum secretion and eosinophilia of blood and/or sputum (a predictor of exacerbation of BA) and the relative duration of episodes of decreased blood oxygenation was established.

**Conclusion.** It was found that intensive and prolonged smoking increases the duration and reduces the effectiveness of inpatient treatment of patients with ACO, contributing to the preservation of air traps and low (forced expiratory volume in 1 second <60%) ventilation capacity of the lungs with the persistence of moderately reduced blood oxygenation; the risk of further exacerbations of BA in this phenotype of patients is significantly higher than in non-smoking patients with BA without combination with COPD.

*Keywords:* risk of bronchial asthma exacerbations, asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap, matrix metalloproteinases, blood oxygenation.

*For citation:* Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Shorokhova Yu.A., et al. The risk of bronchial asthma exacerbations among smokers with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap after inpatient treatment. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 25–29. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000422

БА – бронхиальная астма  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 ИКЧ – индекс курящего человека  
 КГ – контрольная группа  
 МДП – малые дыхательные пути  
 ММП – матриксные металлопротеиназы

ОГ – основная группа  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ППЛ – показатель пачко-лет  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 HbCO – карбоксигемоглобин

## Введение

К потенциально модифицируемым независимым факторам риска обострений бронхиальной астмы (БА) относят симптомы неконтролируемого заболевания, чрезмерное применение короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, неадекватную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) < 60%, контакт с табачным дымом и аллергенами, ожирение, риносинуситы, пищевую аллергию, эозинофилию крови или мокроты, беременность, интубацию или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу астмы и наличие в анамнезе тяжелых обострений БА за последний год [1–3].

Неоспорим факт участия воспаления и дисфункции малых дыхательных путей (МДП) в патогенезе тяжелой БА, включая эпизоды обострения. В числе фенотипов, связанных с поражением МДП, эксперты выделяют БА курящего человека, фенотип БА – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тяжелую БА с частыми обострениями и тяжелую БА с фиксированной бронхиальной обструкцией [4].

Поражение МДП характеризуется гиперинфляцией и другими структурными изменениями легочной паренхимы, формированием фиксированной обструкции дыхательных путей и повышенной потребности в препаратах неотложной помощи [4–8].

Известно, что многокомпонентный табачный дым вызывает выраженное нарушение мукоцилиарного клиренса, а некоторые его компоненты могут выступать в качестве аллергенов [9]. Кроме того, курение – главный экзогенный фактор риска развития ХОБЛ, в том числе у больных БА.

Важную роль в патогенезе БА играют матриксные металлопротеиназы (ММП), к которым относятся желатиназы ММП-9, принимающие активное участие в воспалении и ремоделировании дыхательных путей при БА, ухудшении вентиляционной способности легких со снижением оксигенации крови [10–13].

Согласно совместному документу рабочих групп экспертов GINA и GOLD (2015 г.) фенотип БА-ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, характерных как для БА, так и для ХОБЛ [14].

**Цель исследования** – оценить риск обострений БА у курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ после стационарного лечения.

### Сведения об авторах:

Смирнова Анна Юрьевна – доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Шорохова Юлия Анатольевна – ст. преподаватель каф. пропедевтики внутренних болезней

Генинг Татьяна Петровна – проф., зав. каф. физиологии и патофизиологии

Абакумова Татьяна Владимировна – доц. каф. физиологии и патофизиологии

## Материалы и методы

Выборку составили 36 курильщиков с фенотипом БА-ХОБЛ (основная группа – ОГ) и 36 некурящих пациентов (контрольная группа – КГ) с тяжелым или среднетяжелым обострением БА. Диагноз БА ставили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016 г.) [1].

Верификацию фенотипа БА-ХОБЛ [синдром перекреста БА-ХОБЛ; синоним asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap – ACO]) проводили согласно рекомендациям рабочих групп экспертов GINA и GOLD (2015 г.). К указанному фенотипу относили больных с 3 и более признаками БА и 3 и более признаками ХОБЛ. Диагноз БА ставили больным, имевшим менее 3 признаков ХОБЛ.

### Критерии включения в исследование:

- обострение основного заболевания у некурящих больных БА или курильщиков с фенотипом БА-ХОБЛ при условии соответствия ХОБЛ спирометрическому классу GOLD II или III;
- достаточный комплаенс с медицинским персоналом;
- способность больного к правильному применению лекарственных средств.

### Критерии исключения из исследования:

- астма, близкая к фатальной;
- жизнеугрожающее обострение астмы (наличие одного из признаков: пиковая скорость выдоха менее 33% от лучших значений, оксигенация крови менее 92%; «немое» легкое; цианоз; слабые дыхательные усилия; брадикардия; гипотензия; утомление; оглушение; кома);
- больные с фенотипом БА-ХОБЛ при условии соответствия ХОБЛ спирометрическому классу GOLD I или IV;
- другие хронические заболевания легких, инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет (в случае недостижения целевых уровней сахара крови и/или гликированного гемоглобина).

В ОГ анализировали стаж табакокурения с расчетом индекса курящего человека (ИКЧ) и показателя пачко-лет (ППЛ). Для оценки вентиляционной функции легких в обеих группах до и после стационарного лечения проводили спирометрию (Spirodos SpO<sub>2</sub>, Италия).

Измерение уровня карбоксигемоглобина (HbCO) по фракции углекислого газа в выдыхаемом воздухе (piCOsimple Smokerkyser, Великобритания), а также 15-минутное мониторирование оксигенации крови с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии (Spirodos SpO<sub>2</sub>, Италия) проводили при поступлении в клинику и после завершения лечения.

Уровень ММП-9 в сыворотке крови определяли до начала стационарного лечения с помощью реактивов:

### Контактная информация:

Гноевых Валерий Викторович – доц., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(917)053-47-03; e-mail: valvik@inbox.ru

**Таблица 1. Основные показатели вентиляционной способности легких в выборке после стационарного лечения**

Показатель, %	ОГ	КГ	<i>p</i>
ЖЕЛ	76,3±6,71	86,5±4,07	0,214
ФЖЕЛ	<b>68,7±4,19</b>	<b>84,5±3,93</b>	<b>0,026</b>
ОФВ <sub>1</sub>	<b>60,2±5,88</b>	<b>83,9±4,52</b>	<b>0,005</b>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	<b>68,2±3,05</b>	<b>82,1±1,53</b>	<b>0,001</b>

**Таблица 2. Распространенность основных предикторов риска обострений БА после стационарного лечения в выборке**

Показатель	ОГ, %	КГ, %	<i>p</i> , Хи-тест
Курение	<b>100</b>	–	0,000
Обструкция с ОФВ <sub>1</sub> <60%	<b>42</b>	<b>17</b>	0,002
Симптомы неконтролируемой БА	<b>33</b>	<b>6</b>	0,018
Наличие тяжелых обострений за последний год	64	61	>0,05
Риносинусит	36	47	>0,05
Эозинофилия крови или мокроты	11	18	>0,05

Human/Mouse/Rat MMP-2 total и Human MMP-9 total (Quantikine®, R&D Systems, США) методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» на автоматическом универсальном ридере Plate Screen (Hospitex Diagnostiks, Италия).

Обработку результатов исследования, включавшую методы описательной и сравнительной статистики и корреляционный (с учетом типа данных) анализ, проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 13.3. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Для сравнения групп использовали критерии Манна–Уитни или Хи-квадрат (с поправкой Йетса при необходимости). Различия показателей между группами считали достоверными при вероятности  $\alpha$ -ошибки менее 0,05.

## Результаты и обсуждение

ОГ и КГ оказались сопоставимы по полу (мужчины составляли 86 и 63%, а женщины – 14 и 37%;  $p > 0,05$ ), возрасту ( $52,2 \pm 1,92$  и  $54,0 \pm 1,97$  года;  $p > 0,05$ ) и массе тела ( $76,4 \pm 2,33$  и  $82,3 \pm 3,07$  кг;  $p > 0,05$ ). Группы не различались по распространенности артериальной гипертензии, стенокардии I–II функционального класса и сахарного диабета.

Соотношение аллергической, неаллергической и смешанной БА в обеих группах было идентичным ( $p > 0,05$ ) и составило в ОГ 8, 33 и 58%, а в КГ – 8, 31 и 61% соответственно. Продолжительность БА в ОГ составила  $21,9 \pm 1,45$  года, а в КГ –  $20,8 \pm 0,73$  года ( $p > 0,05$ ).

У всех больных ОГ и КГ возникло обострение БА, потребовавшее госпитализации. Тяжелое обострение было выявлено у 40% курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ и у 25% некурящих больных БА без достоверного различия между группами ( $p > 0,05$ ). У остальных обследованных обострение заболевания было среднетяжелым.

Средний стаж курения у больных ОГ составил  $26,5 \pm 2,37$  года; ИКЧ –  $222,2 \pm 19,97$ ; ППЛ –  $27,0 \pm 3,74$  – т.е. воздействие курения было продолжительным и интенсивным.

Лечение больных ОГ и КГ было направлено на купирование обострений и проводилось согласно общепринятым рекомендациям, включая применение ингаляционных бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонистов или комбинации  $\beta_2$ -агонист + ипратропиум) преимущественно через небулайзер и глюкокортикостероидов в общепринятых дозировках, при необходимости – симптоматических средств. Больным с фе-

нотипом БА-ХОБЛ для купирования обострения заболевания потребовалось более продолжительное ( $13,9 \pm 0,73$  дня) стационарное лечение, чем больным КГ ( $11,4 \pm 0,28$  дня);  $p = 0,028$ .

Несмотря на повышенное значение HbCO, средний уровень оксигенации крови в ОГ (с коррекцией по HbCO) составлял около 94%, а в КГ был нормальным (см. ниже), поэтому в кислородотерапии больные не нуждались.

Перед началом стационарного лечения в обеих группах мы выявили преимущественно смешанный тип нарушения функции внешнего дыхания. Уровень ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах был низким и составил в ОГ  $57,3 \pm 3,47\%$ , а в КГ –  $55,0 \pm 2,12\%$  ( $p > 0,05$ ). В обеих группах уровень форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) был значительно ниже ЖЕЛ ( $62,4 \pm 3,10$  и  $71,4 \pm 3,47$  в ОГ;  $59,3 \pm 2,03$  и  $70,6 \pm 2,27$  в КГ), что связано с наличием воздушных ловушек. Такое состояние легочной вентиляции объясняется активным вовлечением в патологический процесс МДП.

У курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ до начала стационарного лечения средний уровень оксигенации крови (с коррекцией по HbCO) был умеренно снижен до  $93,8 \pm 0,40\%$ , а в КГ составил  $95,2 \pm 0,28\%$  ( $p = 0,003$ ), что соответствует физиологической норме. Снижению оксигенации крови у курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ в значительной мере способствовал повышенный уровень HbCO, который в ОГ составил  $2,2 \pm 0,19\%$  против  $0,57 \pm 0,08\%$  ( $p = 0,000$ ) в КГ.

Кроме того, в ОГ (по сравнению с КГ) до начала стационарного лечения мы отметили большее число эпизодов снижения оксигенации крови продолжительностью 10 с и более, составивших в ОГ  $0,38 \pm 0,202$ , а в КГ –  $0,03 \pm 0,019$  ( $p = 0,016$ ).

Основные показатели вентиляционной способности легких после завершения стационарного лечения представлены в **табл. 1**.

Целевое (ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 60\%$ ) восстановление легочной вентиляции после стационарного лечения произошло у 83% некурящих пациентов и лишь у 58% курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ ( $p < 0,03$ ) из-за возникновения у них фиксированных вентиляционных нарушений, что согласуется с результатами других исследований [8, 15]. Таким образом, эффективное восстановление бронхиальной проходимости произошло только у некурящих больных БА. Согласно существующим рекомендациям [1] больных

**Таблица 3. Корреляционные связи ММП-9, характеристик курения и оксигенации крови с предикторами возможных обострений у больных с фенотипом БА-ХОБЛ**

Корреляционные пары	<i>r</i>	<i>p</i>
ИКЧ и ОФВ <sub>1</sub> <60%	<b>0,44</b>	0,008
ППЛ и ОФВ <sub>1</sub> <60%	<b>0,42</b>	0,013
ППЛ и Наличие тяжелых обострений за последний год	<b>0,40</b>	0,017
Стаж активного курения и Наличие тяжелых обострений за последний год	<b>0,40</b>	0,018
Относительная длительность эпизодов снижения SpO <sub>2</sub> на ≥4% и Симптомы неконтролируемой БА	<b>0,64</b>	0,019
ММП-9, нг/мл и Симптомы неконтролируемой БА	<b>0,55</b>	0,021

*Примечание:* *r* – коэффициент корреляции Спирмена; *p* – вероятность α-ошибки.

с нецелевым ОФВ<sub>1</sub> (40–60%) после завершения стационарного лечения выписывали под амбулаторное наблюдение терапевтов и/или пульмонологов.

Обращает на себя внимание регрессия воздушных ловушек в КГ с сохранением гиперинфляции у курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ.

Стационарное лечение позволило повысить оксигенацию крови лишь в КГ, в то время как у курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ из-за малообратимых вентиляционных нарушений и сохранения повышенного уровня НЬСО умеренное снижение оксигенации крови носило персистирующий характер. В частности, среднее значение SpO<sub>2</sub> (с коррекцией по НЬСО) в КГ после лечения составило 95,6±0,34%, а в ОГ практически не изменилось, оставшись на уровне 93,7±0,38% (*p*=0,001).

Уровень ММП-9 в ОГ (3,0±0,63 нг/мл) и КГ (3,4±0,65 нг/мл) оказался сходным (*p*=0,458).

Распространенность основных предикторов риска обострений БА в обследованной выборке после завершения стационарного лечения представлена в **табл. 2**.

У пациентов с фенотипом БА-ХОБЛ после завершения стационарного лечения выявлена большая распространенность таких предикторов возможного обострения БА, как симптомы неконтролируемой БА и фиксированная бронхиальная обструкция с уровнем ОФВ<sub>1</sub><60%.

Мы предположили, что курение, непосредственно воздействуя на риск обострений у больных с фенотипом БА-ХОБЛ, способно потенцировать влияние и других его предикторов. Кроме того, было изучено воздействие ММП-9 на ряд предикторов риска обострений БА, а также взаимосвязи этих предикторов с состоянием оксигенации крови. Основные результаты данного фрагмента исследований представлены в **табл. 3**.

Оказалось, что в группе больных с фенотипом БА-ХОБЛ более интенсивное и продолжительное курение связано с сохранением (несмотря на проведенное лечение) низкой (ОФВ<sub>1</sub><60%) вентиляционной способности легких и наличием тяжелых обострений в анамнезе, а более длительные эпизоды снижения оксигенации крови – с более частым выявлением (несмотря на проведенное лечение) симптомов неконтролируемой астмы.

Таким образом, у больных с фенотипом БА-ХОБЛ была впервые выявлена способность длительного и интенсивного табакокурения и ассоциированного с ним снижения оксигенации крови потенцировать влияние других предикторов на риск обострений БА.

Кроме того, оказалось, что больший уровень ММП-9 (зафиксированный при поступлении в клинику) способствует сохранению у курильщиков (несмотря на проведенное стационарное лечение) признаков неконтролируемой БА, усиливая тем самым риск обострений данного заболевания. При этом в КГ мы не обнаружили влияния уровня ММП-9 на риск обострений БА (*r*=0,11; *p*=0,757).

В КГ, преимущественно у больных с более тяжелым обострением БА, установлены взаимосвязь эозинофилии крови и/или мокроты с числом эпизодов снижения оксигенации крови (*r*=0,43; *p*=0,019), а также связь повышенной секреции мокроты с относительной продолжительностью значений SpO<sub>2</sub> с уровнем ниже 95% (*r*=0,51; *p*=0,003).

## Заключение

Интенсивное и продолжительное курение повышает продолжительность и снижает эффективность стационарного лечения больных с фенотипом БА-ХОБЛ, способствуя сохранению воздушных ловушек, низкой (ОФВ<sub>1</sub><60%) вентиляционной способности легких и персистированию умеренно сниженной оксигенации крови; при этом риск дальнейших обострений БА у данного фенотипа пациентов достоверно выше, чем у некурящих больных БА без ХОБЛ.

Впервые у больных с фенотипом БА-ХОБЛ выявлена способность «злостного» табакокурения и ассоциированного с ним снижения оксигенации крови потенцировать негативное влияние других предикторов на риск обострений основного заболевания.

Впервые у курящих больных с фенотипом БА-ХОБЛ выявлена прямая связь более высокого уровня ММП-9 (измеренного до стационарного лечения) с таким предиктором риска дальнейших обострений обсуждаемого заболевания, как более частое выявление симптомов неконтролируемой БА.

У некурящих больных БА установлена прямая связь повышенной секреции мокроты и эозинофилии крови и/или мокроты (предиктор обострения БА) с относительной продолжительностью эпизодов снижения оксигенации крови.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Авторы выражают благодарность начальнику отдела информационных технологий Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ Вячеславу Александровичу Шляпину за помощь в работе.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, 2016 (In Russ.)]. [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf)
2. Global Initiative for Asthma, GINA. 2018. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
3. Респираторная медицина. Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд. Т. 1. М.: Литтерра, 2017 [Respiratory medicine. Ed. A.G. Chuchalina. 2nd ed. T. 1. Moscow: Litterra, 2017 (In Russ.)].
4. Авдеев С.Р., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013;2:15-26 [Agreed recommendations on the rationale for the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of the small respiratory tract. *Atmosphere. Pulmonology and allergology*. 2013;2:15-26 (In Russ.)].
5. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis*. 2014;6:146-51. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.04
6. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013;4:12-8 [Nenasheva NM. Personalized therapy of bronchial asthma: realities and prospects. *Atmosphere. Pulmonology and allergology*. 2013;4:12-8 (In Russ.)].
7. Белевский А.С., Анохина Т.Н. Трудная для контроля бронхиальная астма: всегда ли это тяжелая форма заболевания? *Атмосфера. Астма и аллергия*. 2016;2:31-6 [Belevskij AS, Anohina TN. Difficult to control bronchial asthma: is it always a severe form of the disease? *Atmosphere. Asthma and allergies*. 2016;2:31-6 (In Russ.)].
8. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*. 2007;132(6):1882-9.
9. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. *РМЖ*. 2000;12:482-6 [Chuchalin AG. Severe bronchial asthma. *RMZh*. 2000;12:482-6 (In Russ.)].
10. Чернышева О.Е. Маркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях. *Здоровье ребенка*. 2014;7(58):80-3 [Chernyshova OYe. Markers of airway remodeling in bronchopulmonary diseases. *Zdorov'e rebenka*. 2014;7(58):80-3 (In Russ.)].
11. Ненартович И.А., Жерносек В.Ф. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме и возможности его коррекции. *Рецепт*. 2010;3(71):77-89 [Nenartovich IA, Zhernosek VF. Remodeling of bronchi during bronchial asthma and possibility of its correction. *Recept*. 2010;3(71):77-89 (In Russ.)].
12. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; LXI(Вып.1):113-25 [Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Denisova VM. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2012; LXI(Вып.1):113-25 (In Russ.)].
13. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А. и др. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):29-35. [Gnoevykh VV, Gening TP, Portnova JuA. Matrix metalloproteinase, clinical and functional state at bronchial asthma smokers. *Therapeutic Archive*. 2014;86(8):29-35 (In Russ.)].
14. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). A joint project of GINA and GOLD, 2015. <https://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/>
15. Собко Е.А., Чубарова С.В., Демко И.В. и др. ACOS-синдром: клинико-функциональные особенности. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):68-74 [Sobko EA, Chubarova SV, Demko IV, et al. ACOS: Clinical and functional features. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):68-74 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891268-75

Поступила 21.06.2019