

## СОЧЕТАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ: ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, ФАРМАКОТЕРАПИИ

Олег Михайлович Урясьев, Светлана Васильевна Фалетрова\*,  
Людмила Владимировна Коршунова

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Поступила 12.02.2016; принята в печать 16.02.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2016-394

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких — самые распространённые обструктивные заболевания респираторной системы. Хронической обструктивной болезнью лёгких страдают 230 млн человек, бронхиальной астмой — 300 млн человек в мире. Ежегодно от хронической обструктивной болезни лёгких умирают 200–300 человек в Европе и 2,74 млн населения в мире, от бронхиальной астмы — 250 тыс. человек в год. Социальная и экономическая значимость этих заболеваний определяют необходимость глубокого изучения их сочетания у одного пациента. Каждому заболеванию присущи свои фенотипы, но у 10–20% больных присутствуют признаки как хронической обструктивной болезни лёгких, так и бронхиальной астмы. Несмотря на чёткие диагностические критерии, в ряде случаев трудно провести границу между данными заболеваниями. Морфологической основой этих заболеваний является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителия, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций и приводящее к необратимой бронхиальной обструкции, присущей как тяжёлой бронхиальной астме, так и хронической обструктивной болезни лёгких. Однако стратегии лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких имеют существенные различия, поэтому важно иметь чёткие диагностические критерии для выделения различных фенотипов, в том числе сочетанного фенотипа бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. Рациональная стартовая терапия синдрома перекрёста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких включает препараты, воздействующие на патогенетические механизмы обоих заболеваний, и представляет собой сочетание ингаляционных глюкокортикоидов с комбинированной бронходилатационной терапией —  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и пролонгированными антихолинергическими препаратами.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, фенотип, синдром перекрёста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких, воспаление.

### COMBINATION OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: FEATURES OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, PHARMACOTHERAPY

O.M. Uryasev, S.V. Faletrova, L.V. Korshunova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease are the most common obstructive diseases of the respiratory system. 230 million people suffer from chronic obstructive pulmonary disease, from bronchial asthma — 300 million people worldwide. Annually 200–300 people in Europe and 2.74 million of world population die from chronic obstructive pulmonary disease, from asthma — 250 thousand people a year. The social and economic significance of these diseases determine the need for in-depth study of their combination in the same patient. Each disease has its own phenotypes, but in 10–20% of patients, there are symptoms of both chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In spite of clear diagnostic criteria, in some cases it is difficult to distinguish these diseases. Morphological basis of these diseases is a chronic inflammation in the bronchial tree that causes damage to the epithelial continuity that initiates bronchoconstrictive reaction and leads to irreversible airway obstruction attributable for both severe bronchial obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. However, the treatment strategy of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease has significant differences, it is important to have a clear diagnostic criteria to distinguish different phenotypes, including those of combined phenotype of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Rational starting therapy of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome includes drugs acting on the pathogenic mechanisms of both diseases, and is a combination of inhaled corticosteroids with combined bronchodilator therapy — long-acting  $\beta_2$ -agonists and long-acting anticholinergics.

**Keywords:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, inflammation.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — два самостоятельных, наиболее часто встречающихся заболевания респираторной системы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ХОБЛ страдают 230 млн человек, из них 11,8% мужчин и 8,55% женщин старше 40 лет [33]. Ежегодно от ХОБЛ умирают 200–300 человек в Европе и 2,74 млн населения в мире [9]. По результатам «Исследования глобального ущерба

от заболеваний», данная нозология к 2020 г. выйдет на 3-е место, а к 2030 г. — на 4-е место среди причин смерти (в 1990 г. ХОБЛ занимала 6-е место в структуре смертности) [35].

В течение длительного периода ХОБЛ затрагивала преимущественно мужчин. В настоящее время во всём мире возросло потребление табака женщинами, что привело к росту заболеваемости ХОБЛ среди женщин.

В мире около 300 млн человек страдают БА — каждый 20-й житель планеты. Распространённость этого заболевания в разных странах мира

колеблется от 1 до 18% [10, 26]. По данным ВОЗ, летальность от БА составляет 250 тыс. человек в год. Исходя из результатов аналитико-прогностических исследований, не исключено, что при стремительных темпах урбанизации к 2025 г. БА разовьётся дополнительно у 100–150 млн человек [16].

Социальная и экономическая значимость ХОБЛ и БА определяют необходимость глубокого изучения их сочетания у одного пациента. Несмотря на чёткие диагностические критерии, в ряде случаев трудно провести границу между этими заболеваниями [23, 32]. В 2014 г. впервые выделен синдром перекрёста БА и ХОБЛ (СПБАХ), что дало врачам возможность избегать как гипер- так и гиподиагностики БА и ХОБЛ.

У пациента может быть атопический фенотип, пароксизмальные симптомы, но при этом присутствовать прогрессирующая обструкция, не полностью обратимая на фоне адекватной терапии, низкая эффективность стероидных противовоспалительных препаратов, в анамнезе длительный стаж курения, воздействие других факторов риска. В этой ситуации тяжёлая форма БА может быть по ошибке расценена как ХОБЛ [3, 8, 11].

С другой стороны, у 20–30% больных ХОБЛ отмечают хороший ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК), выявляют эозинофилию мокроты — признаки, типичные для БА [19, 27]. Возможна выраженная вариабельность скорости снижения объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>). По результатам исследования «Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint (ECLIPSE)», у 50% пациентов с ХОБЛ ОФВ<sub>1</sub> не отличается от возрастной нормы, при этом нередко ставят диагноз БА [22, 43, 45]. Именно в этих ситуациях правомочен диагноз сочетания БА и ХОБЛ.

Пациенты с данным синдромом имеют «свое лицо», свой особый фенотип. Термин «фенотип» предложен одним из основателей современной генетики, датским биологом В. Иогансеном в 1909 г. Фенотип — видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Фенотипизация в медицине — это оптимизация диагностики, лечения и профилактики [18]. Как ХОБЛ, так и БА присущи разные фенотипы, которые могут модифицироваться по мере увеличения длительности заболевания.

БА изучают много веков. Термин «бронхиальная астма» был введён Гиппократом (460–377 гг. до н.э.), он объединял все патологические состояния, сопровождающиеся удушьем. Греческий врач Артеи Каппадокийский (I–II век до н.э.) около 1800 лет назад классифицировал БА и принял первую попытку выделить фенотипы этой болезни.

В настоящее время в повторных редакциях согласительного документа по диагностике и лечению БА (GINA — от англ. Global Initiative for Asthma) обобщён накопленный материал, касающийся всех аспектов этой болезни [29]. Выделено

множество фенотипов заболевания.

У ряда больных БА характеризуется низким уровнем контроля течения заболевания, более высокой частотой обострений, сниженным ответом на ингаляционные ГК, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. При этом возникает необратимая бронхиальная обструкция, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхолёгочной системы, на основании чего выделяют фенотип тяжёлой БА (нейтрофильная, курильщика, резистентная к ГК) [16, 17, 40, 42].

Фенотипирование ХОБЛ также имеет свою историю. Длительное время эту болезнь называли хроническим обструктивным бронхитом или эмфиземой лёгких — в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. В последние десятилетия XX века учёные всего мира решили называть его везде одинаково — ХОБЛ.

В 2001 г. разработана программа глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики этого заболевания (GOLD — от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Данный документ пересматривали в 2006, 2011, 2013 и 2014 гг. [19]. Уже в первой редакции GOLD было выделено три основных фенотипа ХОБЛ: бронхитический, эмфизематозный, смешанный.

В последующем были описаны другие фенотипы этого заболевания, отличающиеся выраженностью и характером воспаления, наличием сопутствующих заболеваний, ответом на терапию, вариабельностью бронхиальной обструкции [30]. В 2014 г. выделен фенотип сочетания БА и ХОБЛ, определено наличие ряда общих черт при различных механизмах развития данных заболеваний [9].

Согласно определению, приведённому в GINA, БА представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Оно определяется по наличию в анамнезе таких симптомов, как свистящие хрипы, одышка, вариабельное ограничение скорости воздушного потока на выдохе [10].

В GOLD редакции 2014 г. ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом лёгких на действие патогенных частиц и газов [9].

Морфологической основой обоих заболеваний является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителиального слоя, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций, приводящее к необратимой бронхиальной обструкции, присущей как тяжёлой БА, так и ХОБЛ [15, 29]. При этом характер воспаления при БА и ХОБЛ имеет принципиальные различия.

При БА триггером становится сенсibiliзирующее вещество. Воспалительный процесс охватывает все дыхательные пути, но физиологи-

ческие последствия особенно ярко проявляются в бронхах среднего калибра, без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму лёгких. Воспаление характеризуется аллергическим, Th2-обусловленным фенотипом, то есть инфильтрацией эозинофилами и Т-хелперами 2-го типа. У курящих пациентов и пожилых больных при тяжёлой БА возможна нейтрофильная инфильтрация стенок бронхов (не связанный с Th2 фенотип). Ограничение проходимости дыхательных путей может быть полностью или не полностью обратимо [10, 27].

При ХОБЛ триггером бывает раздражающее вещество. Воспаление локализовано в мелких дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму лёгких, приводит к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы лёгких. Происходит аккумуляция нейтрофилов, цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток и макрофагов [2, 6, 27]. У некоторых пациентов с ХОБЛ возможен смешанный характер воспаления с повышением уровня эозинофилов [9]. Ограничение проходимости дыхательных путей частично обратимо или необратимо.

Можно выделить общие факторы риска развития БА и ХОБЛ [9, 10, 14, 31].

#### I. Внутренние:

1) генетически детерминированная бронхиальная гиперреактивность;

2) нарушение роста и развития плода во время беременности;

#### II. Внешние:

1) ингаляционные воздействия — табачный дым, профессиональные вредности, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений, атмосферные поллютанты;

2) инфекции.

Особое внимание следует уделить воздействию табачного дыма. Среди лиц с неконтролируемой БА высока доля активных курильщиков. У курящего астматика риск развития ХОБЛ выше, чем у некурящего, хотя суммарная интенсивность курения ниже по сравнению с людьми, страдающими только ХОБЛ [39].

В настоящее время накоплены данные, указывающие на то обстоятельство, что патофизиология тяжёлой БА связана с малыми дыхательными путями. У курящих больных БА и у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ присутствуют выраженное воспаление и дисфункция малых дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания происходит поражение мельчайших бронхов, возникают структурные изменения в паренхиме, приводящие к гиперинфляции [7, 17].

Кроме того, табачный дым — источник оксидантов. Оксидативный стресс вызывает необратимые повреждения структур паренхимы лёгких вследствие дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз», приводит к гиперинфляции, нарушает местный иммунный ответ. Эти механизмы составляют основу развития ХОБЛ и способствуют формированию необратимого компонента об-

струкции при БА [14, 28, 36].

Сочетанные формы БА и ХОБЛ чаще всего развиваются при суммировании нескольких факторов риска, наиболее значимые из которых — курение, неадекватная терапия БА в дебюте заболевания, рецидивирующие респираторные инфекции. Однако реализация каждого отдельно взятого фактора зависит от генотипа пациента [31].

Схожесть симптомов зачастую вызывает трудности в диагностике и дифференциальной диагностике, особенно у курящих и пожилых пациентов, и как следствие — неверное определение тактики лечения больных.

Установлено, что в среднем у 10–20% больных присутствуют признаки и ХОБЛ, и БА, что становится взаимоотношающим фактором, приводящим к большей выраженности симптомов заболеваний. Сочетание БА и ХОБЛ проявляется более частыми и тяжёлыми обострениями, низким качеством жизни, прогрессирующим снижением ОФВ<sub>1</sub>, не полностью обратимой обструкцией, прогрессирующим снижением толерантности к физической нагрузке, преимущественно нейтрофильным воспалением в слизистой оболочке бронхов, снижением эффективности ГК, увеличением потребности в β<sub>2</sub>-агонистах по сравнению с пациентами с ХОБЛ без БА такого же возраста с аналогичной степенью бронхиальной обструкции [16, 28, 33, 39].

В связи с различиями в диагностических критериях БА и ХОБЛ и отсутствием «золотого стандарта» в дифференциальной диагностике данные о распространённости сочетания этих двух заболеваний у одного пациента варьируют в широких пределах. Частота сочетания БА и ХОБЛ колеблется от 12,1 до 55,2% среди пациентов с ХОБЛ и от 13,3 до 61,0% среди пациентов с БА [44, 46]. Наличие признаков обеих нозологических форм вызывает трудности в диагностике и определении лечебной тактики.

Для более детального изучения особенностей течения сочетания ХОБЛ и БА разработаны рекомендации по ведению данной категории больных [39].

В 2014 г. был обозначен новый термин — ACOS (от англ. Asthma-CORD Overlap Syndrome — синдром перекрёста БА и ХОБЛ). Научными комитетами GINA и GOLD на основании обзора литературы и соглашения экспертов разработан документ «Диагностика заболеваний с хроническим ограничением воздушного потока: БА, ХОБЛ и СПБАХ», в котором дано определение СПБАХ, доступно сформулированы критерии диагностики БА, ХОБЛ и СПБАХ и отражены подходы к тактике ведения больных [4, 12].

СПБАХ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, рядом признаков, ассоциированных с БА, и рядом признаков, ассоциированных с ХОБЛ. Следовательно, СПБАХ определяется чертами, характерными одновременно для БА и ХОБЛ [34].

Основные положения, касающиеся подхода к ведению больных СПБАХ можно представить следующим образом [4, 10, 34]:

– для СПБАХ характерны признаки БА и ХОБЛ;

– дифференциальная диагностика трудна у пациентов пожилого и старческого возраста, а также курильщиков;

– рекомендован поэтапный подход к постановке диагноза;

– начальную диагностику СПБАХ можно эффективно проводить на уровне медицинских учреждений первичного звена, по показаниям возможно направление пациента на специализированные исследования;

– стартовую терапию выбирают с учётом преобладающих симптомов в сторону того или иного заболевания.

Поэтапный подход к диагностике СПБАХ выглядит следующим образом [10, 34]:

1) выявление пациентов с хроническим заболеванием дыхательных путей;

2) дифференциальная диагностика БА, ХОБЛ и СПБАХ;

3) спирометрическое подтверждение хронического ограничения воздушного потока;

4) назначение стартовой терапии и оценка её эффективности;

5) направление на специализированные исследования при наличии показаний.

Главным критерием диагностики СПБАХ служит наличие симптомов, характерных для обоих заболеваний:

– диагноз БА в анамнезе, аллергия и семейный анамнез БА и/или воздействие патогенных частиц;

– начало заболевания в возрасте 40 лет и старше;

– персистенция и вариабельность симптомов со стороны органов дыхания;

– отсутствие полной обратимости ограничения воздушного потока, улучшение показателей внешнего дыхания после бронходилататоров до отношения  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной ёмкости лёгких  $<0,7$ ;

– неуклонное прогрессирование заболевания, уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения;

– изменения на рентгенограмме, характерные для ХОБЛ.

Если три признака и более свидетельствует в пользу как БА, так и ХОБЛ, то высока вероятность СПБАХ [4, 10, 24, 34].

Чаще всего ХОБЛ развивается на фоне БА. Это, как правило, больные в возрасте старше 40 лет. В анамнезе у таких пациентов — длительное воздействие факторов риска: курение, профессиональные и бытовые вредности [19]. Заболевание при смешанном фенотипе протекает тяжелее, обострения развиваются чаще, чем при изолированных БА и ХОБЛ, снижается эффективность ГК, неуклонно прогрессирует дыхательная недостаточность [38].

Присоединение БА к ХОБЛ происходит реже. В данном случае появляются волнообразные симптомы, связанные с бронхиальной обструкцией, пароксизмальные ночные симптомы, повышается потребность в бронходилататорах [19].

Лежащий в основе БА и ХОБЛ воспалительный процесс определяет схожесть основных проявлений этих заболеваний в виде кашля, одышки, сухих хрипов. Однако подходить к выбору лекарственных препаратов следует с учётом морфологических особенностей воспаления при каждом заболевании [6].

При подозрении на наличие у больного СПБАХ лечение нужно проводить в соответствии с рекомендациями по лечению БА [10, 34]. Базисными препаратами для больных БА служат ингаляционные ГК в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия.

В основе развития СПБАХ лежит сочетание эозинофильного и нейтрофильного воспаления, что нередко становится причиной снижения эффективности ингаляционных ГК. Применение бронхолитических средств возможно только в комбинации с ингаляционными ГК, так как при использовании их в виде монотерапии они будут маскировать прогрессирующее воспаление и могут привести к неконтролируемому течению БА.

Препаратами первой линии при ХОБЛ служат бронходилататоры или их комбинация с ингаляционными ГК. Последние также не используют в виде монотерапии, так как воспаление при ХОБЛ рефрактерно к ГК [5, 9].

Важное место в терапии обоих заболеваний занимают ингаляционные бронходилататоры длительного действия ( $\beta_2$ -агонисты) и длительно действующие антихолинергические препараты. Существует две основные фармакологические стратегии бронходилатации: прямая, осуществляемая посредством стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов, и непрямая — вследствие ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы [20]. Необходимо разобраться в рациональности, обоснованности, принципах назначения бронхолитиков различных групп отдельно и в комбинации при СПБАХ.

Решая вопрос о выборе бронхолитического средства, нужно учитывать распределение рецепторов к данному лекарственному препарату в бронхиальном дереве. Плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов одинакова в крупных и малых дыхательных путях. м-Холинорецепторы имеют высокую плотность в крупных дыхательных путях и низкую в малых. Следует отметить, что вагусная иннервация малых дыхательных путей отсутствует, но м-холинорецепторы локализируются на всём протяжении трахеобронхиального дерева и активируются экстранейрональным ацетилхолином. Этим обусловлен бронходилатационный эффект антихолинергических препаратов на уровне проксимальных и дистальных воздухоносных путей [41].

Доказано, что при тяжёлой БА и ХОБЛ эффективность  $\beta_2$ -агонистов может снижаться

вследствие сокращения количества активных  $\beta_2$ -адренорецепторов и уменьшения их чувствительности (особенно у пожилых пациентов). Важной особенностью м-холинорецепторов является то обстоятельство, что чувствительность их не меняется с возрастом. При ХОБЛ обратимый компонент бронхиальной обструкции контролируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Применение комбинации  $\beta_2$ -агониста и м-холинолитика имеет преимущества с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики.  $\beta_2$ -Агонисты усиливают расслабление бронхов, вызванное м-холиноблокаторами. Последние в свою очередь уменьшают бронхоконстриктивное действие ацетилхолина, усиливая эффект  $\beta_2$ -агонистов [6]. Применение  $\beta_2$ -агониста совместно с холиноблокатором улучшает проходимость бронхов в большей степени, чем монотерапия.

До недавнего времени альтернативы  $\beta_2$ -агонистам длительного действия в комбинации с ингаляционными ГК не было. Фиксированная комбинация  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и ингаляционных ГК рациональна при лечении БА. Однако следует помнить, что контроль заболевания, особенно при тяжёлой БА, достигается менее чем в половине случаев [12]. В одном европейском исследовании показано, что на фоне адекватной терапии частичный контроль заболевания был достигнут в 40,6%, неконтролируемое течение было отмечено в 17,8% случаев [37].

В ряде исследований последних лет установлена немаловажная роль холинергических механизмов в патогенезе БА. Доказано, что тонус парасимпатической нервной системы может повышаться вследствие воздействия табачного дыма, воспаления, инфекций [21]. Кроме того, доказано, что полиморфизм  $\beta_2$ -рецепторов может быть причиной неэффективности терапии адреномиметиками [1, 13]. При БА с нейтрофильным фенотипом воспаления добавление к терапии холинолитика позволяет уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и предотвратить развитие тяжёлых обострений.

Таким образом, рациональная стартовая терапия СПБАХ включает препараты, воздействующие на патогенетические механизмы БА и ХОБЛ, и представляет собой сочетание ингаляционных ГК с комбинированной бронходилатационной терапией —  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и пролонгированными антихолинергическими препаратами [5, 9, 23, 34].

Определяя дозу препаратов, не следует забывать о принципах лекарственной терапии: чем больше признаков БА — тем больше должна быть доза ингаляционных ГК [4]. Исходя из этого, при наличии неопределённости относительно диагноза можно выбрать самый безопасный вариант лечения и продолжать диагностический поиск [34].

Кроме фармакологического лечения, необходимо использовать другие виды терапии, проводить профилактические мероприятия, которые

будут способствовать повышению контроля симптомов, предупреждению прогрессирования заболевания, улучшению качества жизни, снижению смертности: отказ от курения, лёгочная реабилитация, вакцинация, лечение сопутствующих заболеваний [10, 34].

Имея представления об особенностях течения сочетания БА и ХОБЛ, используя конкретные диагностические критерии, опираясь на рекомендации по ведению данной категории больных, можно достичь контроля над заболеванием, повысить качество жизни, снизить летальность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Эффективность и безопасность препарата Спирива респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме. *Эффективная фармакотерап. Пульмонолог. и оториноларингол.* 2014; 1 (18): 16–28. [Avdeev S.N. Efficacy and safety of Spiriva Respimat in patients with COPD and bronchial asthma. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya.* 2014; 1 (18): 16–28. (In Russ.)]
2. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение. *Астма и аллергия.* 2015; (1): 1–8. [Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. Phenotype of asthma with obesity: clinical features, diagnosis, treatment. *Astma i allergiya.* 2015; (1): 1–8. (In Russ.)]
3. Белевский А.С. Основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы. *Астма и аллергия.* 2015; (1): 15–18. [Belevskiy A.S. Understanding the etiology, pathogenesis and treatment of bronchial asthma. *Astma i allergiya.* 2015; (1): 15–18. (In Russ.)]
4. Белевский А.С. Синдром перекрёста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). *Практ. пульмонолог.* 2014; (2): 12–19. [Belevskiy A.S. Cross over syndrome of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (based on a joint document of expert working groups and GINA GOLD). *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; (2): 12–19. (In Russ.)]
5. Белевский А.С., Князевская Н.П. Сочетание хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы — лечебные возможности. *Астма и аллергия.* 2014; (2): 13–16. [Belevskiy A.S., Knyazhetskaya N.P. The combination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma-treatment possibilities. *Astma i allergiya.* 2014; (2): 13–16. (In Russ.)]
6. Бродская О.Н. Беродуал — универсальный препарат для лечения обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. *Астма и аллергия.* 2014; (4): 21–23. [Brodskaya O.N. Berodual — universal drug for the treatment of exacerbations of asthma and COPD. *Astma i allergiya.* 2014; (4): 21–23. (In Russ.)]
7. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А. и др. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей. *Пульмонология.* 2011; (2): 101–109. [Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Olysheva I.A. et al. Control over asthma: the role of small airways. *Pul'monologiya.* 2011; (2): 101–109. (In Russ.)]
8. Визель А.А., Визель И.Ю. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких. <http://www.consillium-medicum.com> (дата обращения: 15.01.2016). [Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. *Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease.* [http://www.consillium-](http://www.consillium-medicum.com)

medicum.com (Access date: 15.01.2016). (In Russ.)]

9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (GOLD), пересмотр 2014 г. Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество. 2014; 92 с. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive lung disease (GOLD), revision of 2014. Russ Ed.: *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (GOLD)*, peresmotr 2014 g. Transl. from English ed. by A.S. Belevskiy. Moscow: Russian respiratory society. 2014; 92 p. (In Russ.)]

10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2015 г. Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество. 2015; 148 с. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive lung disease (GOLD), revision of 2015. Russ Ed.: *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (GINA)*, peresmotr 2015 g. Transl. from English ed. by A.S. Belevskiy. Moscow: Russian respiratory society. 2015; 148 p. (In Russ.)]

11. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма — варианты решения проблемы. *Астма и аллергия*. 2013; (4): 11–18. [Drobik O.S., Biteeva D.V. Uncontrolled asthma — solutions. *Asthma i allergiya*. 2013; (4): 11–18. (In Russ.)]

12. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Бейлина В.Б. и др. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ — фокус на пролонгированные м-холинолитики. *РМЖ*. 2014; (18): 1836–1842. [Zykov K.A., Agarova O.Ju., Beylina V.B. et al. New approaches to treating patients with a combination of bronchial asthma and COPD — focus on prolonged m-anticholinergics. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (18): 1836–1842. (In Russ.)]

13. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Эффективность тiotропия бромида в лечении пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2014; (4): 112–116. [Ivanov A.F., Chernyak B.A. Effectiveness of tiotropium bromide in the treatment of patients with bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 112–116. (In Russ.)]

14. Князеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни лёгких: возможности индакатерола. *Consil. med.* 2014; 16 (11): 13–17. [Knyazheskaya N.P. COPD therapy: indacaterol possibilities. *Consilium medicum*. 2014; 16 (11): 13–17. (In Russ.)]

15. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014; (6): 5–10. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knyshova V.V. et al. Features of the immune response regulation in patients with comorbidities of the chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 5–10. (In Russ.)]

16. Ненашева Н.М. *Бронхиальная астма*. М.: Атмосфера. 2011; 95 с. [Nenasheva N.M. *Bronkhial'naya astma*. (Bronchial asthma.) M.: Atmosfera. 2011; 95 p. (In Russ.)]

17. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы. *Практ. пульмонолог.* 2013; (4): 12–18. [Nenasheva N.M. Personalized therapy for bronchial asthma: realities and perspectives. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2013; (4): 12–18. (In Russ.)]

18. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практ. пульмонолог.* 2014; (2): 2–11. [Nenasheva N.M. Phenotypes of asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (2): 2–11.

(In Russ.)]

19. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких*. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2016; 189 с. [Ovcharenko S.I., Leshchenko I.V. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh*. (Chronic obstructive pulmonary disease.) Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 189 p. (In Russ.)]

20. Синопальников А.И. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни лёгких: фокус на тiotропий. *Пульмонология*. 2014; (6): 73–82. [Sinopal'nikov A.I. Anticholinergic drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: focus on tiotropium. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 73–82. (In Russ.)]

21. Терехова Е.П. Оптимизация бронхиальной астмы с использованием длительно действующего антихолинергического препарата тiotропия бромида. *Consil. Med. Болезни органов дыхания*. 2014; (Прил.): 16–22. [Terekhova E.P. Optimization of bronchial asthma using long-acting anticholinergic drug tiotropium bromide. *Consilium Medicum. Bolezni organov dykhaniya*. 2014; (Pril.): 16–22. (In Russ.)]

22. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Предикторы тяжёлой одышки у больных хронической обструктивной болезнью лёгких средней степени тяжести. *Пульмонология*. 2014; (2): 55–59. [Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Predictors of severe breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease of moderate severity. *Pul'monologiya*. 2014; (2): 55–59. (In Russ.)]

23. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Земский врач*. 2015; (4): 5–13. [Uryayev O.M. Comorbidity of bronchial asthma and cardiovascular disorders. *Zemskiy vrach*. 2015; (4): 5–13. (In Russ.)]

24. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы. *Наука молодых*. 2014; (2): 133–140. [Uryayev O.M., Rogachikov A.I. Role of nitric oxide in regulation of respiratory system. *Nauka molodykh* — *Eruditio Juvenium*. 2014; (2): 133–140. (In Russ.)]

25. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 5–15. [Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shapороva N.L. et al. In search of the truth: what is asthma? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 5–15. (In Russ.)]

26. Ходюшина И.Н., Урясьев О.М. Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2011; (2): 146–152. [Khodyushina I.N., Uryayev O.M. Changes of hemodynamics in the patients bronchial asthma. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2011; (2): 146–152. (In Russ.)]

27. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–35. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–35. (In Russ.)]

28. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Пелевина И.Д. и др. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях. *Врач*. 2013; (2): 22–24. [Shapороva N.L., Trofimov V.I., Pelevina I.D. et al. Late-onset asthma: specific features of its clinical presentation and management tactics in outpatient settings. *Vrach*. 2013; (2): 22–24. (In Russ.)]

29. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Бронхиальная астма тяжёлого течения. *Атмосфера*.

- Пульмонолог. и аллергол.* 2014; (4): 3–6. [Shaporova N.L., Trofimov V.I., Marchenko V.N. Severe asthma. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2014; (4): 3–6. (In Russ.)]
30. Шмелёв Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Пульмонология.* 2013; (6): 79–84. [Shmelev E.I. Modern possibilities of correction of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2013; (6): 79–84. (In Russ.)]
31. Шмелёв Е.И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. *Международ. мед. ж.* 2006; (3): 49–53. [Shmelev E.I. Combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Mezhdunarodnyu meditsinskiy zhurnal.* 2006; (3): 49–53. (In Russ.)]
32. Bateman E.D., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N. et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *The Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (9): 719–728.
33. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370: 741–750.
34. *Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS).* Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. <http://www.jinasthma.org> (access date: 15.01.2016).
35. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3 (11): 442.
36. Matsumura Y. Inflammation induces glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma. *Anti-Inflammatory Anthi-Allergy Agents Med. Chem.* 2009; 8 (4): 377–386.
37. Minchta R., Ekerljung L., Bjerg A. et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma—results from the population-based. *West Sweden Asthma Study Respiratory Research.* 2014; 15: 79.
38. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (Ges EPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch. Broncopneumol.* 2012; 48 (7): 247–257.
39. Miravittles M., Soriano J.B., Ancochea J. et al. Characterisation of the overlap COPD — asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir. Med.* 2013; 107: 1053–1060.
40. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010; 181: 315–323.
41. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. et al. COPD: maximization of bronchodilation. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014; (9): 50–60.
42. Skold C.M. Remodeling in asthma and COPD — differences and similarities *Clin. Respir. J.* 2010; 4 (Suppl. 1): 20.
43. Tashkin D.P. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (2): 116–124.
44. Tho N.V., Park H.Y., Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): diagnostic challenge. *Respirology.* 2015; (Oct. 8): doi: 10.1111/resp.12653 [Epub ahead of print].
45. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in I second over time in CPTD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1184–1192.
46. Wurst K.E., Kelly-Reif K., Bushnell G.A. et al. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir. Med.* 2016; 110 (Jan.): 1–11.

УДК 612.13: 616.124.3-007.61: 616.131-008.331.1-08-039.73

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ, ОСЛОЖНЁННОЙ РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЁГОЧНОГО СЕРДЦА, И СПОСОБЫ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

*Назипа Ермухамбетовна Айдаргалиева, Асель Жаугаиштыевна Телеушева\**

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан*

*Поступила 06.10.2015; принята в печать 19.01.2016.*

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-400

Хроническое лёгочное сердце — распространённая патология, в последние годы ставшая одной из ведущих причин инвалидности и смертности [15]. По литературным данным, две трети пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких умирают в период от 15 мес до 5 лет после проявления декомпенсации кровообращения, которая занимает 3-е место после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди причин смерти в возрастной группе старше 50 лет [14]. Основным патогенетическим механизмом развития хронического лёгочного сердца считают лёгочную гипертензию [11]. Смертность у больных с хроническим лёгочным сердцем напрямую связана с уровнем систолического давления в лёгочной артерии. Так, согласно литературным данным, при систолическом давлении в лёгочной артерии от 30 до 50 мм рт.ст. 4–5-летняя выживаемость составляет 30%, а при уровне более 50 мм рт.ст. 5-летняя выживаемость равна нулю [1]. Таким образом, лёгочная гипертензия — фактор неблагоприятного прогноза. Кроме того, известно, что изменения, выявленные в правом желудочке на фоне лёгочной гипертензии, являются предикторами выживания у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких [18]. Обзор литературных источников показал, что особенность гемодинамики у больных с хроническим лёгочным сердцем — увеличение давления в лёгочной артерии, приводящее к процессам ремоделирования обоих желудочков, в частности к расширению правых отделов сердца, нарастанию диастолической дисфункции как пра-