

Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей

С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, А.С. Белевский, Н.А. Геппе, М.М. Илькович, Н.П. Княжеская, Н.М. Ненашева, С.И. Овчаренко, И.Э. Степанян, Р.С. Фассахов, Е.И. Шмелев

За последние годы популяционная картина бронхиальной астмы претерпела серьезные изменения. Резко снизилась летальность, количество обращений за неотложной помощью, число госпитализаций. Поэтому в настоящее время акцент делается на достижении контроля над заболеванием, т.е. предоставлении возможности пациенту, болеющему бронхиальной астмой, жить полноценной жизнью. Для этого постоянно совершенствуются технологии создания лекарств и способы их доставки. Одним из решений стала разработка ингаляционных устройств, создающих экстрамелкодисперсный аэрозоль (аэрозоль со средним аэродинамическим диаметром частиц менее 2 мкм). Такие аэрозоли позволяют ингаляционным препаратам достичь малых дыхательных путей (МДП), которые являются основной зоной развития воспаления при ряде фенотипов бронхиальной астмы (в том числе при бронхиальной астме у курящих людей). Не менее важна целевая доставка лекарственного препарата в дистальные отделы бронхиального дерева у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), так как, по современным данным, поражение МДП служит основой тех клинических последствий, которые и формируют картину ХОБЛ. Вопросу поражения МДП при различных фенотипах бронхиальной астмы и ХОБЛ и способам терапии этих состояний посвящены согласительные рекомендации ведущих специалистов в рамках Московского отделения Российского респираторного общества. Тексту рекомендаций предшествуют две статьи, где приводится фактическое обоснование актуальности терапевтического воздействия на МДП при бронхиальной астме и ХОБЛ.

*А.С. Белевский, д.м.н., профессор,
кафедра пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
председатель Московского отделения Российского респираторного общества*

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Заурбек Рамазанович Айсанов – профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Владимир Владимирович Архипов – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Андрей Станиславович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва.

Наталья Анатольевна Геппе – профессор, зав. кафедрой детских болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Михаил Михайлович Илькович – профессор, директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П. Павлова.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва.

Наталья Михайловна Ненашева – профессор кафедры клинической аллергологии РМАПО, Москва.

Светлана Ивановна Овчаренко – профессор, кафедра факультетской терапии № 1 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Игорь Эмильевич Степанян – профессор, вед. науч. сотр. отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

Рустэм Салахович Фассахов – профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии.

Евгений Иванович Шмелев – профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

Содержание

- I. Значение поражения малых дыхательных путей при бронхиальной астме*
- II. Значение поражения малых дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких**
- III. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии БА и ХОБЛ с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей

I. Значение поражения малых дыхательных путей при бронхиальной астме

Бронхиальная астма (БА) является заболеванием, гетерогенным по своей природе и вариабельным по своему течению. Гетерогенность БА проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений и ответа на терапию. Поэтому персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является краеугольным на пути оптимизации контроля, достижение и поддержание которого – главная цель терапии.

Понятие “фенотип” включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. С клинической точки зрения наибольшее значение имеет выделение **этиологических фенотипов БА**: атопическая, не-атопическая, аспириновая, профессиональная; **фенотипов БА, определяемых тяжестью заболевания**: интермиттирующая, персистирующая легкая, среднетяжелая и тяжелая; **фенотипов, определяемых типом воспаления**: эозинофильная, нейтрофильная, малогранулоцитарная БА; **фенотипов, обусловленных коморбидными состояниями и триггерами**: курение, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аллергический ринит, физическая нагрузка, дисгормональные нарушения у женщин и др.

Основная цель выделения фенотипов и эндотипов (молекулярно-генетическая основа фенотипов [1]) БА, как, собственно, и всего фенотипирования в медицине, – определение групп пациентов с уникальными прогностическими или терапевтическими характеристиками [2], позволяющими оптимизировать контроль БА.

Подавление воспаления как в крупных, так и в малых бронхах является главной целью терапии БА, обеспечивающей достижение и поддержание контроля заболевания в целом. БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, причем воспаление при БА развивается как в крупных, так и в мелких дыхательных путях. К малым дыхательным путям (МДП) относятся бронхи с внутренним диаметром ≤ 2 мм (терминальные и респираторные бронхиолы 8–24 порядка). Персистирующее воспаление дыхательных путей, особенно МДП, является од-

ним из факторов, препятствующих достижению контроля БА, поэтому влияние на воспаление в МДП может иметь существенное клиническое значение, особенно при некоторых фенотипах БА.

За последние два десятилетия накопилось убедительное количество данных, свидетельствующих об активном участии МДП в патогенезе БА [3–10]. Изучение аутопсийного материала, полученного от умерших в результате тяжелого обострения БА больных, показало увеличение массы гладкомышечной ткани, гиперплазию бокаловидных клеток, слизистые пробки и воспаление, которые присутствовали как в крупных, так и в мелких бронхах [3]. Было отмечено выраженное воспаление и утолщение стенок бронхов, причем воспалительные клетки были равномерно распределены в проксимальных и дистальных отделах дыхательных путей [4, 5]. Персистирующее воспаление МДП обуславливает функциональные нарушения на этом уровне, такие как раннее закрытие дыхательных путей с формированием воздушных “ловушек” и снижение эластической отдачи легких [6].

Исследования *in vivo* с применением техники транс-бронхиальной биопсии и иссечения ткани легкого также подтвердили вовлечение МДП у пациентов с БА, особенно с тяжелой формой БА [7, 8]. Воспаление, обусловленное экспрессией цитокинов Th₂-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками, выявляется как в центральных, так и в периферических отделах дыхательных путей. Причем у больных тяжелой БА плотность воспалительных клеток больше в стенках МДП, чем в стенках крупных и средних бронхов [8]. Количество активированных эозинофилов было также выше в МДП, что наводит на мысль о наличии более выраженного воспаления в периферических дыхательных путях [9, 10]. Кроме того, экспериментальные исследования на изолированных гладких мышцах МДП животных и человека, а также исследования *in vivo* у людей показали активное участие дистальных бронхов в формировании бронхиальной гиперреактивности (БГР), причем БГР мелких дыхательных путей оказалась даже выше, чем крупных бронхов, в ответ как на неспецифический (ацетилхолин), так и на специфический (аллерген) стимулы [10, 11]. Косвенными маркерами воспаления в МДП могут служить альвеолярная фракция оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе и повышение уровня эозинофилов и эозинофильного катионного протеина или нейтрофилов и нейтрофильной эластазы в поздней порции индуцированной мокроты у больных БА [12–16].

В норме вклад МДП в общее сопротивление дыхательных путей составляет не более 10%, однако при обструктивных заболеваниях легких, когда просвет дыхательных путей сужается, участие МДП в повышении сопротивления существенно возрастает. С помощью эндобронхиальной катетеризации было выявлено, что у пациентов с легкой БА и нормальными показателями спирометрии периферическое сопротивление было повышено в 7 раз по сравнению с показателем здоровых добровольцев (рис. 1) и эти показатели коррелировали с уровнем БГР [17].

* Раздел I подготовлен проф. Н.М. Ненашевой.

** Раздел II подготовлен проф. С.Н. Авдеевым.

С функциональной точки зрения выраженное персистирующее воспаление в МДП приводит к гетерогенности вентиляции, раннему закрытию бронхов во время выдоха, образованию воздушных “ловушек” и гиперинфляции легких. Вместе с тем довольно сложно определить функциональные нарушения, обусловленные патологией именно МДП. Косвенным показателем наличия воздушных “ловушек” является увеличение остаточного объема легких (ООЛ), величина которого коррелирует с величиной периферического сопротивления дыхательных путей [18] и параметрами воздушных “ловушек”, оцениваемыми с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [19]. Более важно с практической точки зрения, что форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) обратно коррелирует с отношением ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ) [20], следовательно, уменьшение ФЖЕЛ можно рассматривать как показатель наличия воздушных “ловушек”, а мониторинг ФЖЕЛ позволяет судить об эффективности влияния терапии на воспаление в МДП. Современные методы компьютерной томографии, количественно оценивающие выраженность воздушных “ловушек” у больных БА, показывают высокую корреляцию с функциональными параметрами нарушения функции мелких бронхов и тяжестью заболевания [19, 21].

Таким образом, малые дыхательные пути являются активными участниками формирования функциональных нарушений при БА, а персистирующее неконтролируемое воспаление на территории МДП препятствует достижению оптимального контроля и способствует развитию обострений БА.

Малые дыхательные пути и фенотипы БА

Вопрос, является ли патология МДП атрибутикой особых фенотипов БА или она отражает степень тяжести заболевания, остается не до конца ясным на сегодняшний день. Между тем большая часть исследований, демонстрирующих повреждение мелких дыхательных путей, проведена при **тяжелой БА**. Больных тяжелой БА не очень много среди всех пациентов с БА (5–10%), но они, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, имеют высокую частоту обострений, визитов к врачу-специалисту и госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [22]. До сих пор существуют трудности в трактовке диагноза тяжелой БА, и не все пациенты с БА, трудно поддающейся лечению, имеют тяжелую БА. Одно из последних определений тяжелой БА, предложенное ВОЗ [23], включает:

- нелеченую тяжелую БА;
- БА, трудно поддающуюся лечению вследствие плохой приверженности или неадекватной терапии;
- резистентную тяжелую БА:
 - БА, контроль которой может поддерживаться только на максимально высоком уровне терапии;
 - БА, контроль которой не достигается, несмотря на максимально высокий уровень терапии: рефрактерная БА и БА, резистентная к глюкокортикостероидам (ГКС).

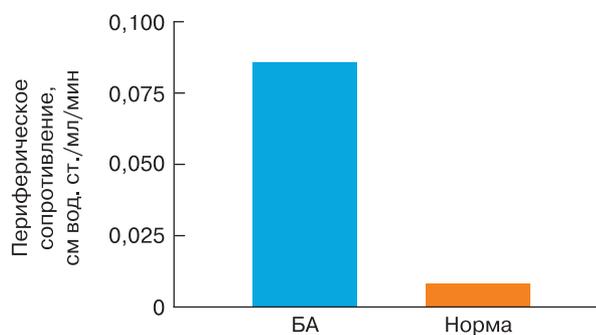


Рис. 1. Периферическое сопротивление дыхательных путей в норме и у больных легкой БА [17].

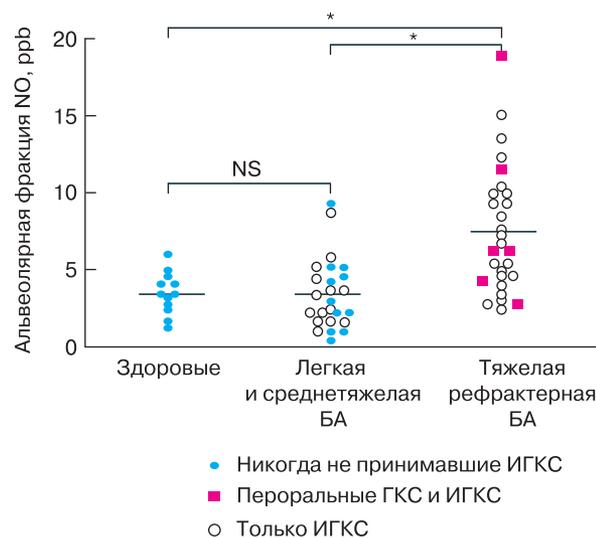


Рис. 2. Альвеолярная фракция NO у больных БА и здоровых лиц (* $p < 0,001$) [25].

Тяжелая БА тоже неоднородна, можно выделить: больных с частыми, остро развивающимися обострениями; пациентов, у которых, несмотря на традиционную противовоспалительную терапию, отмечается фиксированная бронхиальная обструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ <75% от должного после максимальной бронходилатации); пациентов, резистентных к ГКС. Эти фенотипы тяжелой БА могут перекрещиваться, или один фенотип может развиваться в другой.

Выше уже приводились свидетельства поражения МДП при тяжелой БА, полученные при изучении аутопсийного материала легких от умерших больных, а также данные исследований *in vivo*, проведенных с помощью трансбронхиальной биопсии и иссечения ткани легкого во время хирургических операций [7, 8, 24]. Подтверждением более выраженного воспаления в мелких бронхах у больных тяжелой БА служит исследование альвеолярной фракции NO, уровень которого оказался значимо выше у пациентов с тяжелой БА (рис. 2) [25]. При этом он коррелировал с эозинофилией мокроты (в это исследование включались пациенты с эозинофильной БА) и практически не зависел от терапии ГКС.

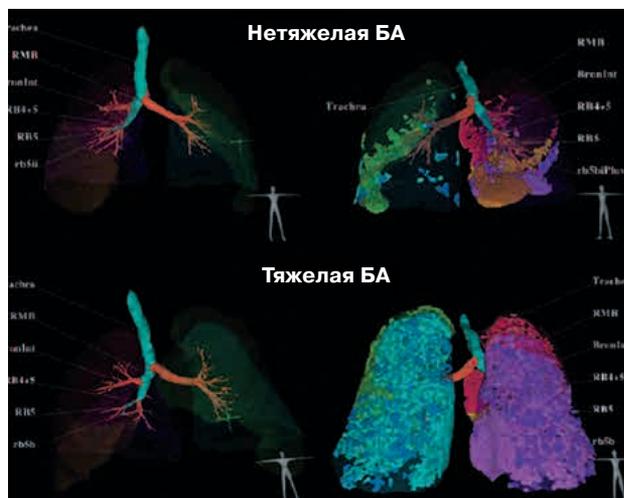


Рис. 3. Выраженность воздушных “ловушек” при БА по данным количественного КТ-анализа: у пациента с тяжелой БА 21% легких имеет плотность менее –850 HU (единицы Хаунсфилда) по сравнению с 4,7% у пациента с нетяжелой БА [21].

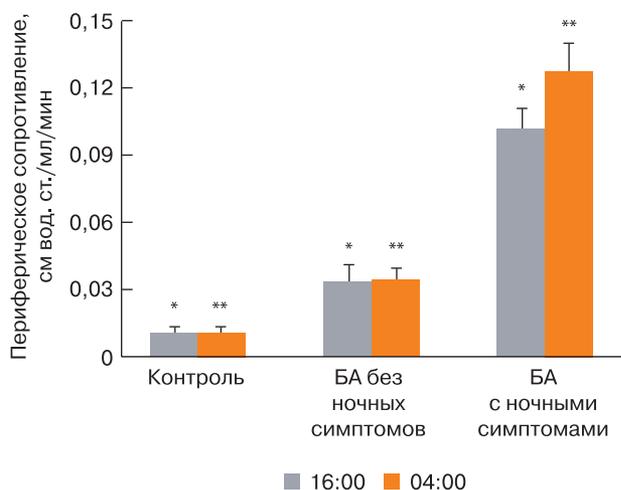


Рис. 4. Периферическое сопротивление дыхательных путей у пациентов в разное время суток (* $p < 0,05$ между группами в 16:00, ** $p < 0,05$ между группами в 04:00) [29].

Интересные находки относительно функциональных нарушений у больных тяжелой БА были сделаны в ходе программы по изучению тяжелой БА (SARP) [26]. Нарушение функции дыхания у больных тяжелой БА обусловлено воздушными “ловушками”, косвенно определяемыми по редукции ФЖЕЛ, значимо коррелирующей с ООЛ/ОЕЛ. У этих пациентов выраженность воздушных “ловушек” превалирует над тяжестью бронхиальной обструкции, определяемой по $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, тогда как у больных нетяжелой БА даже при значимой бронхиальной обструкции ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,75$) не выявляются существенные воздушные “ловушки” [26]. Аналогичные изменения были отмечены и в европейском исследовании тяжелой БА [27].

Значимо большая выраженность воздушных “ловушек” у больных тяжелой БА отмечена и при КТВР (рис. 3) [21]. В исследовании J.C. in ‘t Veen et al. [28] с помощью теста вымывания азота было выявлено, что больные тяжелой нестабильной БА с частыми обострениями (>2 обострений в течение предшествующего года) по сравнению с больными тяжелой стабильной БА имеют значимо более высокий объем закрытия легких и емкость закрытия легких – показатели, отражающие состояние МДП. Все остальные функциональные показатели и клинические характеристики не различались между этими группами пациентов.

Таким образом, больные тяжелой, особенно нестабильной БА имеют выраженное воспаление в МДП, приводящее к их раннему закрытию во время выдоха и формированию воздушных “ловушек”, выраженность которых определяет степень нарушения функции дыхания. Данные изменения доминируют в функциональных нарушениях при тяжелой БА, являясь предвестником обострений.

Больные с ночными симптомами БА являются еще одним фенотипом, при котором были выявлены нарушения функции МДП [29, 30]. На рис. 4 представлены изменения периферического сопротивления дыхательных путей, обнаруженные при обследовании больных с “ночной” БА [29]. У больных с ночными проявлениями БА значимо повышено периферическое сопротивление дыхательных путей, причем особенно в ранние утренние часы, как раз в то время, когда пациенты отмечают астматические симптомы. При трансбронхиальной биопсии, проведенной у этих пациентов, было обнаружено, что число воспалительных клеток в МДП у них значительно больше, чем у пациентов с контролируемой БА без ночных симптомов [31].

У 60% детей и подростков с тяжелой, резистентной к обычной терапии БА и у 49% взрослых больных тяжелой БА отмечается **фиксированная обструкция бронхов** [32, 33]. Пожилые пациенты с БА часто имеют частично обратимую обструкцию, приводящую к формированию фиксированной обструкции бронхов, особенно при длительном течении БА [34, 35]. Помимо этого физиологические изменения, обусловленные старением легких и связанные с потерей эластических волокон в стенке малых бронхов, приводят к раннему закрытию бронхиол с формированием воздушных “ловушек” и нарушением механики дыхания у пожилых пациентов с БА [36, 37].

В ходе изучения тяжелой и резистентной к обычной терапии БА было выявлено, что **курение** наряду с длительностью БА, пожилым возрастом больных и эозинофилией мокроты является фактором риска развития фиксированной обструкции бронхов у больных БА [32]. Недавнее исследование, выполненное у больных БА с фиксированной и обратимой обструкцией бронхов, продемонстрировало существенное различие в выраженности воздушных “ловушек” (их оценивали с помощью КТВР) и их динамике в процессе терапии [38]. В исследовании было показано, что фиксированная обструкция бронхов коррелирует с выра-

женностью воздушных “ловушек” у больных, указывая на участие МДП в формировании этого фенотипа БА.

Таким образом, БА у курящего человека, длительно протекающая БА, БА у пожилых связаны с доминирующим участием МДП в нарушении функции дыхания у этих пациентов, что необходимо учитывать при выборе терапии.

Оптимизация терапии БА с помощью экстрамелкодисперсных аэрозолей

В настоящее время существует только одна экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА) – беклометазона дипропионат/формотерол (БДП/Ф, Фостер). Средний аэродинамический размер частиц ИГКС и ДДБА в фиксированной комбинации БДП/Ф составляет около 1,5 мкм, что позволяет им равномерно распределяться не только в проксимальных, но и в дистальных дыхательных путях, оказывая противовоспалительное и бронхолитическое действие на всем протяжении бронхиального дерева. Это, в свою очередь, проявляется большей клинической эффективностью по сравнению с обычными, неэкстрамелкодисперсными препаратами БДП и формотерола, доставляемыми из раздельных ингаляторов [39].

В двух исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики, было отмечено преимущество БДП/Ф в отношении достижения контроля БА по сравнению с другими фиксированными комбинациями – будесонид/формотерол (Буд/Ф) и флутиказона пропионат/салметерол (ФП/С) [40, 41]. В исследовании, проведенном в Венгрии и включавшем 111 пациентов с БА в возрасте от 18 до 86 лет, в том числе курящих больных, пациенты, получавшие терапию экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/Ф (дозированный аэрозольный ингалятор – ДАИ), достоверно чаще имели контролируемую БА по сравнению с больными, лечеными обычными фиксированными комбинациями Буд/Ф или ФП/С, доставляемыми с помощью порошковых ингаляторов (57 против 36%, $p = 0,031$) [40]. Субанализ, проведенный у курящих больных, показал тенденцию к лучшему достижению контроля при терапии БДП/Ф.

В масштабном проспективном исследовании PRISMA [41], включавшем 2853 взрослых больных БА, 56% из которых получали комбинированную терапию ИГКС/ДДБА, также показано преимущество БДП/Ф. При терапии данной экстрамелкодисперсной комбинацией 76% больных имели контролируемую БА по сравнению с 69% при лечении Буд/Ф ($p = 0,032$) и 71% – при терапии ФП/С. При этом средняя суточная доза ИГКС у пациентов, получавших экстрамелкодисперсный БДП/Ф, была значимо ниже (312 мкг), чем у больных, получавших терапию Буд/Ф (590 мкг) или ФП/С (675 мкг), $p < 0,0001$. При этом не было отмечено существенных различий в клинико-функциональных параметрах, частоте сопутствующих заболеваний, статусе курения и длительности БА между пациентами, получавшими различные фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА.

Еще одно подтверждение большей эффективности экстрамелкодисперсного БДП/Ф у больных БА в реальной клинической практике получено в недавнем исследовании, проведенном в Бельгии [42]. В данное исследование включались пациенты со среднетяжелой и тяжелой БА, которые не имели контроля БА при монотерапии ИГКС или комбинированной терапии ИГКС/ДДБА и которым лечащий врач принял решение назначить экстрамелкодисперсную комбинацию БДП/Ф (независимо от включения пациента в исследование). В исследование было включено 619 пациентов, однако эффективность лечения оценивалась у 568 больных, имевших базальные результаты теста ACQ6. Из них 445 пациентов не курили, а 123 являлись активными курильщиками или бывшими курильщиками, но прекратившими курить менее 1 года назад. Критериями эффективности терапии БДП/Ф являлись функциональные показатели (ОФВ₁ и пиковая скорость выдоха (ПСВ)), оценка контроля БА по критериям GINA и с помощью вопросников ACQ6 (6 вопросов) и ACQ7 (6 вопросов + результат ОФВ₁ или ПСВ). Преимуществом этого исследования являлась существенная длительность наблюдения. После включения пациентов и базальной оценки контроля БА следующий визит с оценкой текущего контроля проводился через 2–8 мес (в среднем 168 дней), а заключительный визит – через 8–14 мес (в среднем 358 дней) терапии. Как показала базальная оценка, курящие пациенты имели тенденцию к более низким показателям ОФВ₁ и ПСВ по сравнению с некурящими больными ($p > 0,05$) и достоверно более низкий уровень контроля БА, оцениваемый по ACQ6 ($p < 0,0001$), ACQ7 ($p = 0,002$) и GINA ($p = 0,021$). В результате лечения экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией БДП/Ф у пациентов произошло значимое улучшение функции легких, оцениваемой по ОФВ₁ (рис. 5) и ПСВ, независимо от статуса курения. Контроль БА по ACQ6 и ACQ7 улучшился в среднем на 1,22 и 1,16 балла соответственно ($p < 0,0001$) ко второму визиту и на 1,32 и 1,17 балла ($p < 0,0001$) к третьему визиту (рис. 6). Важно отметить, что средняя суточная доза ИГКС (эквивалентная экстрамелкодисперсному БДП) при этом снизилась у больных с 489 ± 192 мкг БДП до 273 ± 122 мкг ко второму визиту и до 265 ± 125 мкг к третьему визиту.

Таким образом, у курящих и недавно прекративших курить пациентов с БА лечение экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией БДП/Ф было столь же эффективным, что и у некурящих больных БА. Это может быть обусловлено оптимальным распределением препарата в МДП, его бронхолитическим и противовоспалительным эффектами на их территории, уменьшением воздушных “ловушек” и, соответственно, улучшением функции легких и контроля БА.

Более высокая эффективность БДП/Ф в реальной клинической практике может быть обусловлена, во-первых, широкой выборкой пациентов и отсутствием строгих критериев исключения, которые существуют для рандомизированных контролируемых исследований. Так, курящих и пожилых больных БА обычно не включают в рандомизиро-

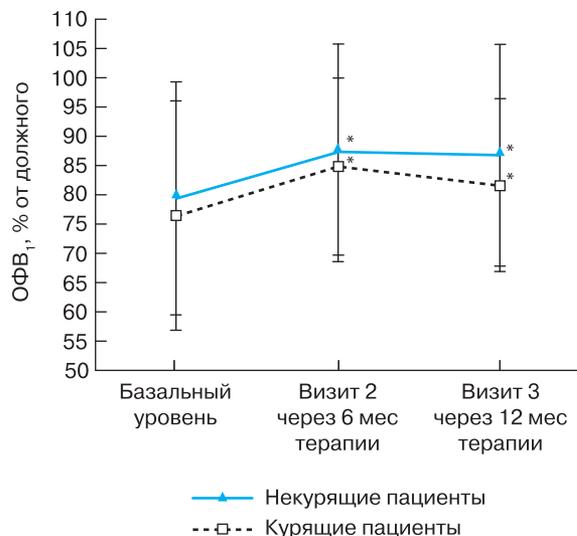


Рис. 5. Динамика ОФВ₁ в процессе терапии экстрамелкодисперсным БДП/Ф у больных среднетяжелой и тяжелой БА (* p < 0,0001 по сравнению с базальным уровнем) [42].

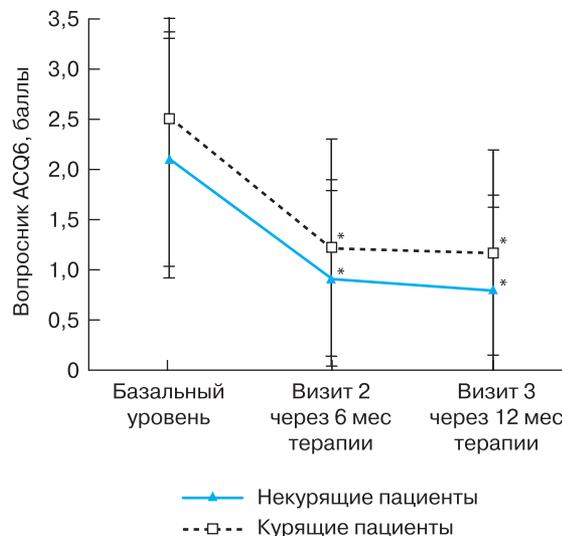


Рис. 6. Улучшение уровня контроля БА, оцениваемого по АСQ6, у больных в процессе терапии экстрамелкодисперсным БДП/Ф (* p < 0,0001 по сравнению с базальным уровнем) [42].

ванные исследования, но у них можно ожидать более значительного превосходства экстрамелкодисперсных аэрозолей над ингаляторами, образующими более крупные частицы аэрозоля (к тому же в случае использования порошковых ингаляторов размер частиц зависит от силы вдоха пациента). Во-вторых, устройство доставки БДП/Ф – ДАИ с технологией “Модулит”, содержащий гидрофторалкан в качестве пропеллента, обеспечивает оптимальную доставку и распределение препарата в легких, при этом за счет меньшей скорости струи аэрозоля облегчается координация между нажатием на баллончик и вдохом. В-третьих, увеличение легочной депозиции до 31% и распределение БДП/Ф не только в крупных, но и в малых дыхательных путях также не может не отразиться на клиническом эффекте [43]. Наконец, суточная доза ИГКС при терапии БДП/Ф в 2,2 раза меньше, чем при лечении другими фиксированными комбинациями (Буд/Ф и ФП/С), что, безусловно, способствует большей приверженности лечению.

Заключение

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, и персонализированный подход к терапии больного с учетом фенотипа болезни позволит оптимизировать контроль БА. Персистирующее воспаление в МДП является одним из факторов, препятствующих достижению контроля БА, поэтому воздействие на это воспаление может иметь существенное клиническое значение, особенно при некоторых фенотипах БА: тяжелая нестабильная БА, “ночная” БА, БА с фиксированной обструкцией бронхов, БА у курильщиков, БА у пожилых.

Экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация БДП/Ф (Фостер), обеспечивающая высокую легочную депозицию, способна достигать малых дыхательных путей и

оказывать противовоспалительный и бронхолитический эффект на протяжении всего бронхиального дерева, что проявляется более высоким уровнем контроля БА, достигаемым меньшими дозами ИГКС. Это преимущество экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП/Ф особенно значимо проявляется в условиях реальной клинической практики.

II. Значение поражения малых дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы [44, 45]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [46].

Курение и другие ингаляционные раздражители инициируют развитие воспалительного ответа в ДП и легочной паренхиме. Воспаление у “здоровых” курильщиков по составу клеточных элементов, медиаторов и протеаз очень похоже на воспаление у пациентов с ХОБЛ, но менее выражено [47, 48]. Главным патофизиологическим нарушением у больных ХОБЛ является экспираторное ограничение воздушного потока. В его основе лежат как обратимые (сокращение гладкой мускулатуры бронхов, накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в просвете бронхов), так и необратимые компоненты (фиброз и сужение

бронхов, разрушение альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей) [48, 49].

Более 40 лет назад J.C. Hogg et al. показали, что малые дыхательные пути (МДП) с диаметром просвета менее 2 мм являются той зоной, которая вносит существенный вклад в развитие ограничения воздушного потока у пациентов с ХОБЛ [50]. Несмотря на эти знания, основные ингаляционные препараты, которые традиционно используются для терапии ХОБЛ, имеют относительно крупные размеры частиц – около 3,5–5 мкм [51] и поэтому не способны одинаково эффективно воздействовать на все отделы ДП и особенно на МДП, которые сегодня рассматриваются как основное место патологических изменений при ХОБЛ [52, 53].

История развития представлений о роли МДП при ХОБЛ

Согласно расчетам F. Rohrer (1915 г.), малые проводящие ДП являлись основным местом, создающим сопротивление ДП у здорового человека [54], и эта парадигма господствовала вплоть до 60-х годов прошлого века [55], когда M. Green, используя формулы F. Rohrer и новые анатомические данные, полученные E.R. Weibel, пришел к заключению, что в норме сопротивление МДП намного меньше, чем это было принято считать [56, 57].

P.T. Masklem и J. Mead подтвердили эту новую парадигму, проведя исследование с использованием ретроградной катетерной техники на анестезированных животных и легких человека post mortem, которое показало, что сопротивление ДП диаметром <2 мм составляет <20% от общего сопротивления ДП ниже гортани [58]. Последующие исследования на легких человека post mortem продемонстрировали, что при ХОБЛ сопротивление ДП диаметром <2 мм повышено в 4–40 раз по сравнению со здоровыми легкими [50].

Группа исследователей из Японии, используя метод антеградной катетерной микроманометрии, подтвердила повышение сопротивления МДП уже in vivo у больных ХОБЛ [59]. По их данным, у больных с бронхитическим вариантом ХОБЛ вклад МДП в общее бронхиальное сопротивление во время вдоха составлял $55 \pm 3\%$, а во время выдоха – $56 \pm 3\%$, а у пациентов с эмфизематозным вариантом ХОБЛ – $50 \pm 4\%$ и $53 \pm 4\%$ соответственно (рис. 7).

J.E. McDonough et al. изучали данные компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у 58 пациентов с ХОБЛ (1–4-я стадия по классификации GOLD) и сравнивали их с данными 20 курильщиков с нормальной легочной функцией [60]. Оказалось, что уже при 1–2-й стадии ХОБЛ число ДП средних размеров (с внутренним диаметром 2–2,5 мм) значительно уменьшено по сравнению с таковым у курильщиков без бронхиальной обструкции, а у больных ХОБЛ 3–4-й стадии отмечено еще более выраженное уменьшение числа таких ДП [60].

Использование новой технологии компьютерной микро-томографии позволило J.E. McDonough и et al. провести сравнение числа терминальных бронхиол в образцах паренхимы легких, резецированных у больных с тяжелой центри-

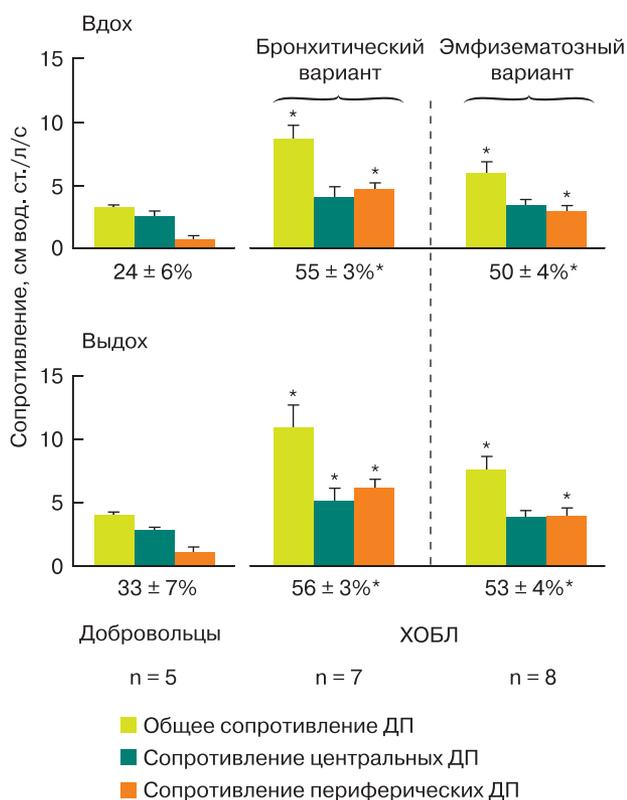


Рис. 7. Место бронхиальной обструкции при ХОБЛ: прямое измерение интрабронхиального давления (* p < 0,01) [59].

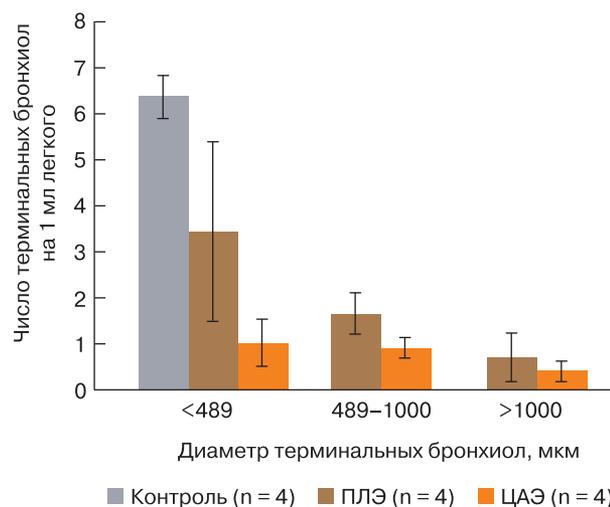


Рис. 8. Число терминальных бронхиол в зависимости от типа эмфиземы у больных ХОБЛ [60]. ПЛЭ – панлобулярная эмфизема, ЦАЭ – центриацинарная эмфизема.

ацинарной (n = 4) и панацинарной эмфиземой (n = 4) и у пациентов без респираторных заболеваний (n = 4), чьи легкие предназначались для трансплантации [60]. Данное исследование показало, что число терминальных бронхиол снижено в 10 раз у больных с центриацинарной эмфиземой и в 4 раза у больных с панацинарной эмфиземой (рис. 8). Согласно

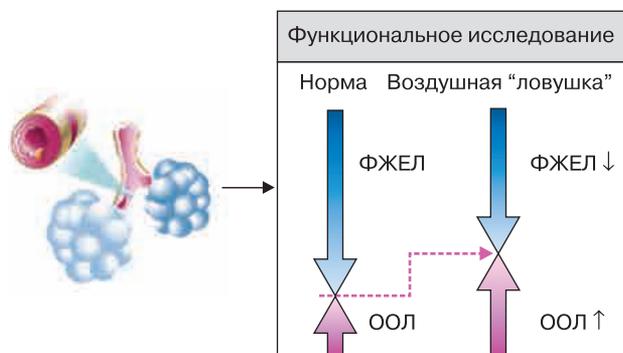


Рис. 9. Оценка легочных объемов у больных с обструктивными заболеваниями легких [52].

сделанным наблюдениям, сужение и уменьшение числа терминальных бронхиол предшествует развитию эмфизематозной деструкции альвеол при обоих типах эмфиземы [60].

Структурные изменения МДП при ХОБЛ

J.C. Hogg et al. изучали взаимоотношения между ограничением воздушного потока (которое оценивали с помощью объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) и гистологическими изменениями в легочной ткани, полученной при хирургической резекции легких у пациентов с ХОБЛ 1–4-й стадии по классификации GOLD [61]. Авторы обнаружили, что снижение ОФВ₁ было ассоциировано с повышением объема ткани в стенке МДП и с аккумуляцией муцинозного экссудата в просвете МДП [61].

Эпителиальные изменения, такие как пролиферация эпителия, плоскоклеточная метаплазия и гиперплазия бокаловидных клеток, вносят свой вклад в сужение просвета МДП, так как увеличивают толщину их стенки [62–64]. Изменения гладких мышц в ДП пациентов с ХОБЛ, как правило, меньше выражены по сравнению с больными бронхиальной астмой [65]. J.C. Hogg et al. обнаружили умеренное увеличение объема гладких мышц у больных ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией [61]. Перибронхиальный фиброз также является важным механизмом сужения просвета МДП у пациентов с ХОБЛ [62, 66]. Аккумуляция муцинозного экссудата в просвете МДП приводит к еще большему ограничению воздушного потока [61, 67].

Функциональная оценка МДП при ХОБЛ

Традиционное определение бронхиальной обструкции основано на обнаружении сниженного отношения постбронходилатационного ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <0,7 [44]. Однако это отношение практически не дает информации об обструкции на уровне МДП [52], для чего необходимо использовать другие показатели.

Функциональная оценка поражения МДП достаточно сложна и требует использования специальных методов исследования [52].

Средняя объемная скорость выдоха между 25 и 75% от ФЖЕЛ (FEF_{25–75%}) является спирометрическим параметром, который наиболее часто называют в качестве индикатора

тора обструкции МДП [68]. Показатели форсированных экспираторных потоков на уровне средних и низких легочных объемов подвержены высокой вариабельности и зависят от функции крупных ДП и легочных объемов [69].

В присутствии преждевременного экспираторного закрытия МДП и воздушной "ловушки" происходит повышение остаточного объема легких (ООЛ) [70]. Так как общая емкость легких (ОЕЛ) обычно повышена при обструктивных болезнях легких, то отношение ООЛ/ОЕЛ является лучшим показателем относительного повышения ООЛ [71]. Из параметров спирометрии наиболее чувствительными показателями гиперинфляции легких являются жизненная емкость легких (или ФЖЕЛ) и емкость вдоха (рис. 9) [52], которые относительно хорошо коррелируют с показателем ООЛ/ОЕЛ.

Регионарная гетерогенность сопротивления ДП лучше всего выявляется с помощью методов вымывания азота, метода форсированных осцилляций и методов лучевой диагностики. Перспективным методом для оценки МДП является метод форсированных осцилляций (и его вариант – импульсная осциллометрия), который измеряет частотную зависимость легочного сопротивления и реактанса (reactance – совокупность инерционного и эластического сопротивления дыхательной системы) [72]. Предполагается, что сопротивление на низких частотах (R_s 5 Гц) отражает преимущественно МДП, а сопротивление высоких частот (R_s 20 Гц) – преимущественно крупные ДП. Среди наиболее перспективных параметров импульсной осциллометрии, отражающих преимущественно функцию МДП, следует отметить показатели разности респираторных сопротивлений при низких и высоких частотах (R5–R20 Гц) и реактанс на низких частотах (X5 Гц).

Компьютерная томография для выявления изменений МДП при ХОБЛ

В настоящее время компьютерная томография (КТ) является референсным методом исследования для постановки анатомического диагноза эмфиземы и с высокой точностью способна различать такие типы эмфиземы, как центрилобулярная, панацинарная и парасептальная [73]. Одновременно может быть проведена оценка толщины стенок крупных и средних ДП, которая повышена у курильщиков [74]. Считается, что эмфизематозные изменения и изменения ДП могут отражать клинически значимые фенотипы ХОБЛ [75]. Несмотря на то что визуальная субъективная оценка КТ-картины легких показала хорошую корреляцию с морфологической выраженностью эмфиземы, объективный денситометрический анализ КТ является более точным и может быть использован для динамического наблюдения за больными ХОБЛ [76].

КТВР позволяет "рассмотреть" ДП диаметром не менее 2 мм [77]. Однако при наличии изменений в МДП возможна их визуализация – это так называемые прямые признаки поражения дистальных ДП: плохо очерченные центрилобулярные узелки и мелкие разветвленные затемнения

(branching opacities), отражающие перибронхиальные утолщения и слизистые пробки [78].

Вместе с тем оценка МДП возможна с помощью не-прямых КТ-признаков, отражающих изменения регионов с низкой плотностью легких, что называется мозаичной плотностью на инспираторных КТ и воздушной “ловушкой” на экспираторных КТ (рис. 10) [79]. На выдохе области паренхимы легких, соответствующей неизменным бронхиолам, становятся более плотными, в то время как пораженные области остаются сверхпрозрачными, так как обструкция на уровне МДП препятствует полной эвакуации воздуха – развитию воздушной “ловушки”. Эти КТ-признаки являются более чувствительными по сравнению со спирометрическими для выявления самых ранних изменений в МДП [79].

Целевая терапия МДП у больных ХОБЛ

Доставка ингаляционных препаратов в ДП пациента зависит от множества факторов, важнейшим из которых является размер частиц лекарственного аэрозоля. Для ингаляционной терапии интерес представляют аэрозольные частицы со среднемассовым аэродинамическим диаметром менее 5 мкм – респираторные частицы. Чем меньше размер частиц, тем более дистально происходит их депозиция [80].

Среди ингаляционных экстрамелкодисперсных препаратов, доступных в России, для терапии ХОБЛ пока зарегистрирован только один препарат – формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с пропеллентом гидрофторалканом (Атимос), средний размер частиц препарата составляет около 0,8 мкм [81]. Исследование, в котором для оценки депозиции аэрозоля использовался метод 2D-сцинтиграфии с радиоактивной меткой 99m-технеция, показало, что Атимос обеспечивает высокую и стабильную легочную депозицию лекарственного препарата, причем у больных с обструктивными заболеваниями легких она не снижалась по сравнению со здоровыми добровольцами [82].

Относительно недавно появился новый комбинированный препарат в виде ДАИ, содержащий экстрамелкодисперсный аэрозоль беклометазона дипропионата (БДП) и формотерола (Фостер, 100/6 мкг в одной дозе) [83]. Размер частиц аэрозоля БДП и формотерола составляет около 1,5 мкм [84, 85]. Пока данный препарат официально зарегистрирован только для терапии бронхиальной астмы, однако в Европе уже получены многообещающие результаты и при ХОБЛ. В исследовании P. Tzani et al. сравнивали влияние терапии в течение 12 нед двумя фиксированными комбинациями: БДП/формотерол (Фостер) в дозе 400/24 мкг/сут и флутиказона пропионат/салметерол (Серетид Мультидиск) в дозе 500/100 мкг/сут на функциональные параметры и одышку у 18 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 42% от должно-го) [86]. Терапия БДП/формотеролом привела к значительному снижению легочной гиперинфляции, что отражалось уменьшением функциональной остаточной емкости (ФОЕ),

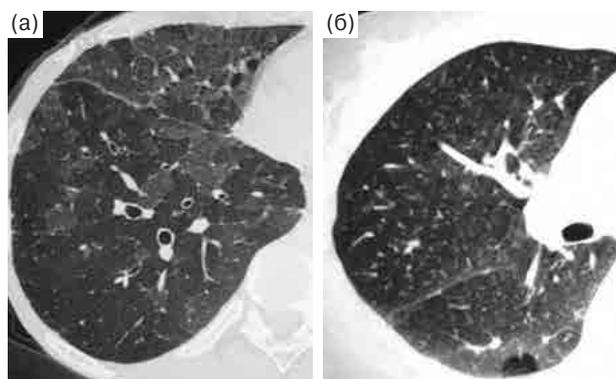


Рис. 10. Методы оценки малых дыхательных путей с помощью КТВР (непрямые признаки): а – мозаичная олигемия; б – воздушные “ловушки”.

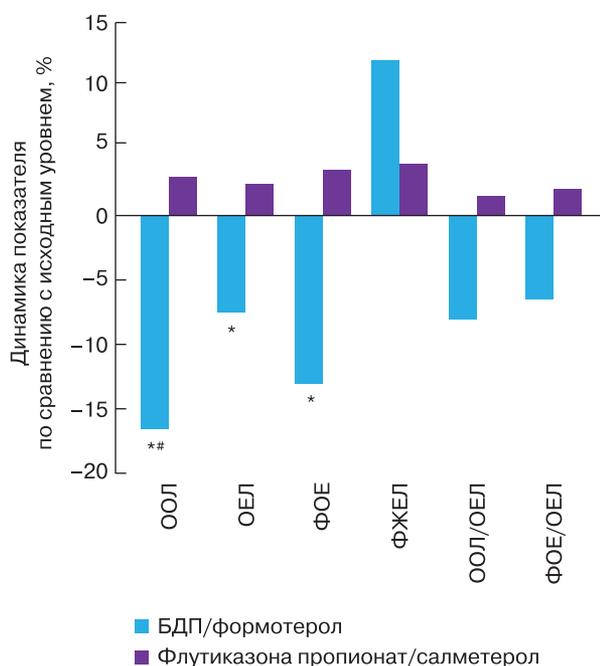


Рис. 11. Эффекты БДП/формотерола и флутиказона пропионата/салметерола на гиперинфляцию легких у больных ХОБЛ (* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, # $p < 0,05$ по сравнению с флутиказона пропионатом/салметеролом) [86].

ОЕЛ и ООЛ, причем различия между группами по остаточному объему легких были достоверными (рис. 11). Терапия экстрамелкодисперсным БДП/формотеролом также привела к достоверному уменьшению одышки, тогда как в группе сравнения изменения одышки были менее выраженными и недостоверными. Полученные данные дают основание предполагать, что у пациентов с ХОБЛ экстрамелкодисперсная комбинация БДП/формотерол более эффективно достигает МДП и благодаря бронхорасширяющему и противовоспалительному эффектам улучшает их проходимость, уменьшает легочную гиперинфляцию и ее основное следствие – одышку. В настоящее время в РФ планируется регистрация Фостера для терапии ХОБЛ.

III. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей

А. Определение малых дыхательных путей

Участники экспертной группы согласились употреблять термин “малые дыхательные пути” (МДП) в отношении дыхательных путей с внутренним диаметром 2 мм и менее, при этом термины “мелкие”, “периферические” и “дистальные” дыхательные пути считать его синонимами.

Б. Обоснование выбора терапии больных бронхиальной астмой с учетом фенотипа заболевания

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, контроль бронхиальной астмы (БА) достижим у многих пациентов независимо от степени тяжести, этиологического триггера, длительности заболевания или возраста его начала. Вместе с тем оценка существующего уровня контроля БА как у взрослых, так и у детей свидетельствует о трудности его достижения и об отсутствии контроля у многих пациентов.

Персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является крайне важным для оптимизации контроля заболевания. За последние два десятилетия накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих об активном вовлечении МДП в патогенез БА.

Особенно значимо воспаление малых дыхательных путей при некоторых фенотипах БА, в том числе нижеследующих:

- БА, трудная для контроля, с частыми обострениями (2 и более обострений в год);
- БА у курильщиков и бывших курильщиков;
- сочетание БА и ХОБЛ;
- БА у пожилых людей;
- БА с фиксированной обструкцией.

Подавление воспаления как в крупных, так и в малых дыхательных путях при БА является главной целью терапии, направленной на достижение и поддержание контроля заболевания. Влияние на воспаление в дистальном отделе дыхательных путей возможно с помощью экстрамелкодисперсных аэрозолей ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и комбинаций ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА), клинический эффект которых достигается меньшими дозами ИГКС и сопровождается снижением риска развития нежелательных эффектов.

В настоящее время существует одна экстрамелкодисперсная форма фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА – беклометазона дипропионат/формотерол (БДП/Ф). Эффективность БДП/Ф при БА доказана многочисленными клиническими исследованиями. Основываясь на эффективности БДП/Ф, подтвержденной при проведении исследований в реальной практике, можно выделить основные

показания для его назначения (в дополнение к общим показаниям к применению комбинаций ИГКС/ДДБА).

Основными показаниями для назначения экстрамелкодисперсных аэрозолей ИГКС и ИГКС/ДДБА у больных БА можно считать следующие.

1. Фенотипы БА с преимущественным вовлечением малых дыхательных путей:

- БА, трудная для контроля, с частыми обострениями (2 и более обострений в год);
- БА у курильщиков и бывших курильщиков;
- сочетание БА и ХОБЛ;
- БА у пожилых людей;
- БА с фиксированной бронхиальной обструкцией.

2. Недостаточный эффект (неконтролируемая БА) от терапии другими ИГКС или ИГКС/ДДБА.

3. Развитие местных нежелательных эффектов (дисфония, кандидоз, кашель и др.) от других форм ИГКС или возможность их развития у пациентов из группы риска (с высокой голосовой нагрузкой).

4. БА с функциональными признаками поражения малых дыхательных путей, подтвержденными при спирометрии, бодиплетизмографии или компьютерной томографии легких (методология проведения исследований и интерпретация результатов описаны в соответствующей специальной литературе; врач-терапевт может обратиться за консультацией по этому вопросу к специалистам по функциональной и рентгенологической диагностике).

В. Обоснование выбора терапии пациентов с ХОБЛ с учетом роли малых дыхательных путей

При всем разнообразии и распространенности патологических изменений респираторной системы у больных ХОБЛ малые дыхательные пути являются той зоной, которая вносит наиболее существенный вклад в повышение сопротивления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Однако ингаляционные препараты, которые обычно используются в терапии ХОБЛ, имеют относительно крупные размеры частиц – около 2–5 мкм и поэтому не всегда способны одинаково эффективно воздействовать на все отделы дыхательных путей, и особенно на малые дыхательные пути.

Функциональная оценка поражения МДП достаточно сложна и требует использования специальных методов исследования (бодиплетизмографии, импульсной осциллометрии, методов вымывания азота). Оценка МДП также возможна с помощью косвенных признаков, получаемых при компьютерной томографии высокого разрешения. Поражение МДП предшествует появлению функциональных признаков бронхиальной обструкции по данным исследований, обычно используемых в клинической практике (спирометрия), поэтому в практической деятельности рекомендовано ориентироваться и на другие данные обследования пациентов (клинические проявления, фенотипы и др.).

Использование формотерола в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля позволяет улучшить клинические и функциональные результаты терапии ХОБЛ.

Список литературы

1. Wenzel S. // Nat. Med. 2012. V. 18. P. 716.
2. Han M.K. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 182. P. 598.
3. Saetta M. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. V. 143. P. 138.
4. Carroll N. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 292.
5. Carroll N. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 709.
6. Mauad T. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 857.
7. Hamid Q.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. V. 100. P. 44.
8. Balzar S. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 254.
9. Hamid Q.A. // Respir. Med. 1997. V. 91. Suppl. A. P. 11.
10. Mitchell H.W. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 1053.
11. Ellis J.L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 717.
12. Mahut B. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 113. P. 252.
13. Berry M. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 25. P. 986.
14. Gershman N.H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. 322.
15. Richter K. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 14. P. 697.
16. Taha R. et al. // Can. Respir. J. 2004. V. 11. P. 146.
17. Wagner E.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 447.
18. Kraft M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 228.
19. Ueda T. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. V. 118. P. 1019.
20. Sorkness R.L. et al. // J. Appl. Physiol. 2008. V. 104. P. 394.
21. Busacker A. et al. // Chest. 2009. V. 135. P. 48.
22. Godard P. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 61.
23. Bousquet J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 126. P. 926.
24. Balzar S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 431.
25. Berry M. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 25. P. 986.
26. Sorkness R. et al. // J. Appl. Physiol. 2008. V. 104. P. 394.
27. The ENFUMOSA Study Group // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 470.
28. in 't Veen J.C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1902.
29. Kraft M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1551.
30. Martin R.J. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. V. 143. P. 351.
31. Kraft M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 228.
32. Lee J.H. et al. // Chest. 2007. V. 132. P. 1882.
33. ten Brinke A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 744.
34. Bellia V. et al. // Chest. 1998. V. 114. P. 1336.
35. Cassino C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 1423.
36. Verbeken E.K. et al. // Chest. 1992. V. 101. P. 800.
37. Verbeken E.K. et al. // Chest. 1992. V. 101. P. 793.
38. Park S.W. et al. // Respir. Med. 2012. V. 106. P. 786.
39. Barnes P.J. et al. // Allergy Asthma Proc. 2012. V. 33. P. 140.
40. Müller V. et al. // BMC Pulm. Med. 2011. V. 11. P. 40.
41. Allegra L. et al. // Respir. Med. 2012. V. 106. P. 205.
42. Brusselle G. et al. // Respir. Med. 2012. V. 106. P. 811.
43. De Backer W. et al. // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2010. V. 23. P. 137.
44. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2013 // www.goldcopd.org/
45. Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 932.
46. Buist A.S. et al. // Lancet. 2007. V. 370. P. 741.
47. Barnes P.J. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 672.
48. Hogg J.C. // Lancet. 2004. V. 364. P. 709.
49. Martin C. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. V. 8. P. 7.
50. Hogg J.C. et al. // N. Engl. J. Med. 1968. V. 278. P. 1355.
51. Leach C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. V. 124. Suppl. 6. P. S88.
52. Burgel P.-R. et al. // Eur. Respir. Rev. 2009. V. 18. P. 80.
53. Contoli M. et al. // Allergy. 2010. V. 65. P. 141.
54. Rohrer F. // Arch. Ges. Physiol. 1915. Bd. 162. S. 225.
55. Rohrer F. Physiologie der Atembewegung // Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 2 / Ed. by A. Bethe et al. Berlin, 1925. S. 70–127.
56. Weibel E.R. Morphometry of the Human Lung. N.Y., 1963.
57. Green M. // St. Thomas Hosp. Gaz. 1965. V. 63. P. 136.
58. Macklem P.T., Mead J. // J. Appl. Physiol. 1967. V. 22. P. 395.
59. Yanai M. et al. // J. Appl. Physiol. 1992. V. 72. P. 1016.
60. McDonough J.E. et al. // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. P. 1567.
61. Hogg J.C. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 2645.
62. Cosio M. et al. // N. Engl. J. Med. 1978. V. 298. P. 1277.
63. Araya J. et al. // J. Clin. Invest. 2007. V. 117. P. 3551.
64. Saetta M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1016.
65. Gaga M. et al. // Eur. Respir. Rev. 2009. V. 18. P. 58.
66. Mitchell R.S. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1976. V. 114. P. 137.
67. Caramori G. et al. // Histopathology. 2004. V. 45. P. 477.
68. Marseglia G.L. et al. // Allergy Asthma Proc. 2007. V. 28. P. 74.
69. Hansen J.E. et al. // Chest. 2006. V. 129. P. 369.
70. Gibson G.J. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 2640.
71. Sorkness R.L. et al. // J. Appl. Physiol. 2008. V. 104. P. 394.
72. Gaylor P. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. Suppl. 2. P. S135.
73. Coxson H.O. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 180. P. 588.
74. Berger P. et al. // Radiology. 2005. V. 235. P. 1055.
75. Fujimoto K. et al. // Respirology. 2006. V. 11. P. 731.
76. Desai S.R. et al. // Eur. Radiol. 2007. V. 17. P. 911.
77. King G.G. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 992.
78. Park J.W. et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 1997. V. 7. P. 186.
79. Goldin J.G. et al. // Radiology. 1998. V. 208. P. 321.
80. Task Group on Lung Dynamics // Health Physics. 1966. V. 12. P. 173.
81. Häussermann S. et al. // J. Aerosol Med. 2007. V. 20. P. 331.
82. Acerbi D. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2007. V. 20. P. 290.
83. Dhillon S., Keating G.M. // Drugs. 2006. V. 66. P. 1475.
84. Bousquet J. et al. // Clin. Pharmacokinet. 2009. V. 48. P. 347.
85. De Backer W. et al. // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2010. V. 23. P. 137.
86. Tzani P. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 503. ●

Рассматривается роль воспаления малых дыхательных путей как фактора, препятствующего достижению контроля бронхиальной астмы. Проводится сравнительный анализ эффективности различных ингаляционных устройств в зависимости от размеров частиц образуемого ими аэрозоля. Обсуждаются значение поражения малых дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких и возможные подходы к терапии этого сложного заболевания.

Ключевые слова: фенотипы бронхиальной астмы, малые дыхательные пути, контроль бронхиальной астмы, экстрамелкодисперсный аэрозоль, беклометазона дипропионат/формотерол, ХОБЛ, компьютерная томография, функциональная оценка дыхательных путей.