

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.248:616.235:616.233-002

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРИЛЬЩИКОВ С ПОРАЖЕНИЕМ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова, А.Ю. Смирнова,  
А.Б. Песков, В.А. Разин

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*В литературном обзоре представлены современные сведения об особенностях клинического течения бронхиальной астмы (БА) у курильщиков с поражением малых дыхательных путей (МДП). Особое внимание уделено сочетанию бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ; COPD) – синдрому перекрёста БА-ХОБЛ (СПБАХ, asthma-COPD overlap, АСО; фенотип БА-ХОБЛ). Согласно литературным данным, в случае поражения МДП у больных БА с фенотипом курильщика и при сочетании БА-ХОБЛ чаще возникают и тяжелее протекают обострения, ухудшается прогноз заболевания, в т.ч. из-за снижения эффективности базисной терапии.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, поражение малых дыхательных путей, фенотип курильщика, asthma-COPD overlap (фенотип БА-ХОБЛ).

**Введение.** Цель литературного обзора – представить современные сведения об особенностях клинического течения бронхиальной астмы (БА) у курильщиков с поражением малых дыхательных путей (МДП), в т.ч. при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (БА-ХОБЛ).

Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание с хроническим воспалением дыхательных путей и наличием респираторных симптомов, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с варибельной обструкцией дыхательных путей [1, 2].

БА выявлена примерно у 300 млн чел., при этом её распространённость в различных странах варьирует от 1 до 18 % [2]. Согласно данным федеральной целевой программы РФ «Бронхиальная астма» (2011–2015) астмой страдают от 4 до 8 % населения России. В РФ ежегодно регистрируются до 120 тыс. новых случаев заболевания. Заболеваемость астмой ежегодно растет на 7 % [3, 4].

Табакокурение (в т.ч. пассивное) как широко распространенный аэрополлютант является общепризнанным экзогенным фактором риска развития и неблагоприятного течения бронхиальной астмы [1, 2, 4–7].

В 2019 г. был представлен доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии [8], в которую вовлечена и Россия. По сведениям Росстата, в настоящее время в России в возрасте от 19 до 45 лет курят 60–75 % мужчин и 22–35 % женщин [9].

Известно, что 300 компонентов табачного дыма являются биологическими ядами, а 40 – канцерогенами. ВОЗ выделила 9 наиболее токсичных компонентов табачного дыма: бензопирен, формальдегид, ацетальдегид, акролеин, нитрозонорникотин (NNN), 4-метилнитрозамино-1-3-пиридил-1-бутанон, бензол, 1,3-бутадиен и монооксид углерода [8]

Важно, что многие частицы табачного дыма имеют размер <1 мкм, поэтому легко проникают в малые дыхательные пути, диаметр которых ≤2 мм, повреждая их.

Под воздействием табачного дыма нарушается мукоцилиарная функция бронхиального дерева, эпителиоциты дыхательных путей активно продуцируют воспалительные и провоспалительные факторы (фактор некроза опухоли, интерлейкины и колониестимулирующий фактор), нейтрофилы и альвеолярные макрофаги выделяют большее количество свободных радикалов, увеличивается количество нейтрофилов и тучных клеток в мокроте, запускается каскад оксидативного стресса. В конечном счёте данные патологические процессы формируют переменную бронхиальную обструкцию, а на уровне МДП – воздушные ловушки [10–17].

Доказана прямая зависимость между интенсивностью и продолжительностью воздействия табачного дыма и выраженностью негативных изменений лёгочной функции. Так, у активно курящих пациентов молодого возраста (преимущественно мужчин) без клинической симптоматики хронических бронхообструктивных заболеваний была продемонстрирована прямая зависимость между показателями, характеризующими статус табакокурения, и выраженностью нарушений лёгочной вентиляции по обструктивному типу [20, 21, 29].

Наиболее значительные нарушения лёгочной вентиляции отмечены у курящих лиц с ППЛ > 20 [17]. У «злостных» курильщиков снижение объема форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) оказалось в 9 раз выше по сравнению с некурящими лицами [18].

В исследованиях других авторов также выявлена связь между величиной ППЛ и распространённостью обструктивных изменений функции внешнего дыхания [19].

При обследовании курильщиков, в т.ч. больных БА, рекомендуется проводить мониторинг потребления табака по результатам СО-метрии выдыхаемого воздуха. При этом по фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе (FeCO) определяют уровень карбоксигемоглобина (HbCO). С учётом уровней FeCO и соответствующих значений HbCO к некурящим относят лиц с FeCO от 1 до 6 ppm и HbCO от 1,16 до 0,96 %, к малокурящим – лиц с FeCO от 7 до 10 ppm и HbCO от 1,12 до 1,6 %, к курящим – лиц с FeCO от 11 до 20 ppm

и HbCO от 1,76 до 3,2 %, к интенсивно курящим – лиц с FeCO > 20 ppm и уровнем HbCO > 3,2 % [20, 21].

К диагностическим маркерам табакокурения относят повышенный уровень СО в выдыхаемом воздухе и крови; увеличение концентрации никотина и котинина в крови, моче и слюне; нейтрофилез лаважной жидкости, взятой из бронхиального дерева, и нарушение оксигенации крови [22–25].

У больных БА курение индуцирует воспаление МДП, придавая ему нейтрофильный или смешанный (эозинофильно-нейтрофильный) характер. Под воздействием табачного дыма происходит ремоделирование дыхательных путей с развитием малообратимых/необратимых изменений бронхиальных стенок, активным формированием воздушных ловушек и прогрессированием бронхиальной обструкции [26].

В многих исследованиях продемонстрировано негативное влияние активного и пассивного табакокурения на контроль БА, гиперреактивность бронхов, функцию легких, оксигенацию крови, качество жизни, частоту и тяжесть обострений БА [26–29].

По данным R. Piipari et al. [30], бронхиальная астма у активных курильщиков встречается в 1,33 раза чаще, а при анамнестическом курении – в 1,5 раза чаще по сравнению с некурящими лицами.

Кроме того, высокая распространённость табакокурения среди больных БА объясняет наличие в структуре бронхиальной астмы фенотипа курильщика (чаще с нейтрофильным характером воспаления и фиксированной обструкцией дыхательных путей), а также ассоциированного с ним фенотипа БА-ХОБЛ.

При исследовании цитологического состава индуцированной мокроты, лаважной жидкости и периферической крови у больных с фенотипом курильщика, в отличие от некурящих больных, выявлено преобладание нейтрофилов и числа тучных клеток в сочетании со снижением содержания эозинофилов [31–33]. Особенно выраженный нейтрофилез мокроты был отмечен у курящих больных БА с ППЛ > 20 пачек сигарет в год [34].

Возможные пути трансформации характера воспаления у больных БА с фенотипом ку-

рильщика многообразны и связаны в т.ч. с воздействием экзогенного оксида азота на эозинофильные клетки с развитием их апоптоза.

Никотин оказывает непосредственное ингибирующее влияние на провоспалительные цитокины. Табачный дым способствует увеличению активности нитрозативного стресса, активации провоспалительных факторов транскрипции и снижению активности деацетилазы гистонов [35–38]. Мононуклеарный компонент воспаления у курильщиков с БА характеризуется повышением интраэпителиальных макрофагов и Т-лимфоцитов популяций CD4 и CD8 [39].

**Эндотипы и фенотипы БА. Астма с поражением малых дыхательных путей.** Гетерогенность БА связана с длительностью заболевания, триггерами, характером воспаления, тяжестью клинического течения астмы и трансформацией этих факторов в ответ на лечение. Часто для описания такой гетерогенности используют термины «эндотип» и «фенотип» [40–42].

Эндотип БА – это подгруппа данного заболевания, характеризующаяся уникальным или отличительным (особенным) патогенетическим механизмом. Фенотип БА – это устойчивая совокупность характеристик больного, развивающаяся в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Тот или иной эндотип астмы включает, как правило, несколько фенотипов.

Эндотипирование и фенотипирование бронхиальной астмы направлены на выделение групп пациентов с персонифицированным набором клинических и прогностических характеристик, определяемых молекулярно-генетическими особенностями возникновения и течения БА. В конечном счете эндотипирование и фенотипирование помогают индивидуализировать лечение для достижения максимального контроля над течением заболевания [40, 42–44].

На основании молекулярного эндотипирования с последующим кластерным анализом были выделены два эндотипа БА – Th2-эндотип и неTh2-эндотип, поскольку основными клетками, регулирующими воспаление у больных БА, являются Т-лимфоциты [40, 43]. В дальнейшем в рамках указанных эн-

дотипов были выделены многообразные фенотипы.

Эндотип Th2 объединяет такие фенотипы бронхиальной астмы, как аллергическая (атопическая) БА, астма физического усилия, аспириновая астма, поздняя эозинофильная БА. У больных с Th2-эндотипом под влиянием Th2-лимфоцитов происходит высвобождение специфических цитокинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, которые в свою очередь стимулируют выработку иммуноглобулина Е В-лимфоцитами и увеличивают эозинофилию дыхательных путей.

НеTh2-эндотип астмы включает следующие фенотипы: нейтрофильную астму, астму, связанную с курением (фенотип курильщика), и, по некоторым данным, нейтрофильную астму у некурящих людей, астму с поздним дебютом (преимущественно у женщин), астму с ожирением и фенотип с негранулоцитарным (малогранулоцитарным) воспалением [45].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016) [1] и GINA (2018) [2] с учётом гетерогенности БА выделяют такие фенотипы, как аллергическая БА, неаллергическая БА (профиль воспаления дыхательных путей у данного фенотипа больных может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным), БА с поздним дебютом (преимущественно у женщин), БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей и БА у больных с ожирением.

В клинических рекомендациях российских экспертов «Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей» [46] выделены фенотипы, связанные с поражением МДП: тяжелая БА с частыми, остро развивающимися обострениями; тяжелая бронхиальная астма, резистентная к глюкокортикостероидам (ГКС); тяжелая БА с фиксированной бронхиальной обструкцией; БА с ночными симптомами; БА у курящего человека (фенотип курильщика); длительно протекающая БА; бронхиальная астма у пожилых людей.

К малым дыхательным путям относятся терминальные и респираторные бронхиолы

8–24-го порядка с внутренним диаметром  $\leq 2$  мм. Суммарное количество малых дыхательных путей составляет примерно 24 000, и в норме их вклад в сопротивление дыхательных путей не превышает 10 %. Однако ещё в 1998 г. E.M. Wagner et al., используя эндобронхиальную катетеризацию, провели сравнительные исследования здоровых добровольцев и больных легкой БА с нормальными показателями спирометрии, в которых было продемонстрировано 7-кратное повышение сопротивления дыхательных путей в основной группе по сравнению с контрольной [46].

К методам диагностики поражения МДП относятся импульсная осциллометрия, измерение вымывания азота из легких при однократном и многократном вдыхании кислорода, оценка соотношения остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ). Выявлено, что ООЛ/ОЕЛ коррелирует со снижением форсированной жизненной емкости легких по отношению к жизненной емкости легких [46–49].

При проведении импульсной осциллометрии измеряют и сопоставляют центральное (R20) и общее (R5) сопротивление дыхательных путей.

Критериями обструкции МДП при оценке вымывания азота из легких считают увеличение наклона кривой в фазу альвеолярного плато и увеличение суммы объема закрытия легких и ООЛ. Измерение вымывания азота при многократном дыхании позволяет оценить неравномерность вентиляции легких [49–51].

Для выявления воздушных ловушек и преждевременного закрытия малых дыхательных путей применяют компьютерную томографию высокого разрешения [52, 53]. Для количественной оценки региональной обструкции МДП целесообразно применение магнитно-резонансной томографии после ингаляции гиперполяризованным гелием или ксеноном [54].

БА с фенотипом курильщика характеризуется более низким уровнем контроля над заболеванием и сниженной функцией легких, высокой частотой обострений и более выраженными симптомами, большей тяжестью и большей потребностью в препаратах неотлож-

ной помощи в сочетании со сниженным ответом на ингаляционные ГКС [42, 55–58].

Механизмы глюкокортикостероидной резистентности у курящих больных БА являются сложными и не до конца изученными. В литературе обсуждаются различные причины снижения чувствительности больных БА к глюкокортикостероидам под влиянием табачного дыма. Многообразие механизмов резистентности к ГКС у больных БА с фенотипом курильщика связано с преимущественно нейтрофильным характером воспаления дыхательных путей, нарушением связи ГКС с рецепторами, снижением экспрессии рецепторов (особенно  $\alpha$ -изоформы) и усилением индукции провоспалительных факторов [59].

В формировании стероидозависимости у курящих больных БА существенный вклад вносит снижение ингибирующего воздействия стероидных препаратов на пролиферацию Т-лимфоцитов, что подтверждается существенным повышением Т-лимфоцитов при цитологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа, которое коррелирует с более высоким показателем «пачка/лет» [60, 61].

Больные БА с фенотипом курильщика достоверно чаще обращаются за медицинской помощью и госпитализируются с связи с тяжелыми обострениями [62, 63]. При оценке клинических проявлений БА у курящих пациентов по сравнению с некурящими выявлена более высокая частота и тяжесть симптомов заболевания и, соответственно, более высокая потребность в препаратах «скорой помощи» [63, 64].

Содержание в мокроте ИЛ-8 у курящих с БА повышено в сравнении с некурящими пациентами, что коррелирует с повышенным уровнем нейтрофилов, особенно на фоне интенсивного курения с высоким ППЛ и сниженным ОФВ<sub>1</sub> [65]. У пациентов с тяжелой БА чаще преобладает смешанный тип воспаления (с присутствием эозинофилов и нейтрофилов), который ассоциирован с более тяжелым неконтролируемым течением БА [66].

Выраженное, преимущественно нейтрофильное, воспаление с нарушением функции МДП, формированием воздушных ловушек и малообратимой/необратимой обструкции бронхов из-за ремоделирования дыхательных

путей возникает не только у больных с фенотипом курильщика, но и при сочетании БА и ХОБЛ [46, 67, 68].

По нашему мнению, фенотип курильщика тесно взаимосвязан с фенотипом БА-ХОБЛ и фенотипом астмы с фиксированной обструкцией дыхательных путей. По-видимому, последствия табакокурения сначала формируют фенотип курильщика, который в дальнейшем у части больных (особенно с фиксированной обструкцией дыхательных путей) трансформируется в фенотип БА-ХОБЛ. Трудности разграничения указанных фенотипов осложняют проведение сравнительных исследований. Кроме того, имеет значение направленность формирования АСО: от БА к сочетанию БА-ХОБЛ или от ХОБЛ к сочетанию ХОБЛ-БА, которая может оказать влияние на формирование определённых различий клинико-функционального статуса, частоту и тяжесть обострений, прогноз и особенности лечения указанных фенотипов больных, что также требует проведения новых исследований.

**Табакокурение и сочетание БА-ХОБЛ.** Проблемам сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких посвящены многие публикации [69–73]. Фенотип БА-ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, связанных с БА, а также симптомами, характерными для ХОБЛ [72, 73].

Верификация фенотипа, характеризующегося сочетанием БА и ХОБЛ – синдромом перекрёста БА-ХОБЛ (СПБАХ, asthma-COPD overlap, АСО), основана на двух международных согласительных документах (Совместный документ рабочих групп экспертов GINA и GOLD, 2014; GINA, 2019) и подразумевает реализацию нескольких диагностических этапов:

1 этап: решение вопроса о том, имеется ли у пациента хроническое заболевание лёгких с ограничением скорости воздушного потока.

2 этап: синдромальная идентификация признаков БА или ХОБЛ с их количественным подсчётом (для идентификации рекомендованы 11 признаков БА и 11 признаков ХОБЛ).

Признаки, характерные для БА: возраст начала заболевания моложе 20 лет; проявления гиперреактивности (симптомы варьируют

по минутам, часам и дням); ухудшение ночью или в ранние утренние часы; появление симптомов во время нагрузки, эмоций, контакта с аллергеном; переменные ограничения воздушного потока; нормальная функция легких между симптомами; диагностированная ранее БА; отягощенная по БА или другим атопическим заболеваниям наследственность; отсутствие прогрессирования симптомов заболевания или наличие сезонной переменности; возможно спонтанное улучшение или быстрый эффект от применения бронхолитиков или ответ в течение нескольких недель на применение ингаляционных ГКС; нормальная рентгенологическая картина.

Признаки, характерные для ХОБЛ: возраст дебюта заболевания старше 40 лет; персистирование симптомов несмотря на лечение; наличие хороших и плохих дней на фоне ежедневных симптомов; хронический кашель с мокротой, обычно предшествующий одышке и не связанный с триггерами; персистирующее ограничение воздушного потока; сниженная функция легких между симптомами; диагностированная ранее ХОБЛ; интенсивное воздействие факторов риска (курение, органическое топливо); медленное прогрессирование симптомов (год от года); ограниченное облегчение от короткодействующих бронхолитиков; рентгенологически определяемая избыточная воздушность легочной ткани [69, 72–74].

В случае выявления не менее трех признаков или БА, или ХОБЛ делается вывод в пользу соответствующего заболевания и исключается альтернативный диагноз. При наличии не менее трех признаков в пользу как БА, так и ХОБЛ ставится диагноз СПБАХ (АСО).

3 этап: оценка результатов спирометрии [72–74].

После доказательного выявления сочетания БА-ХОБЛ и оценки результатов спирометрии проводится лечение указанного фенотипа БА, которое имеет определённые особенности. В лечении больных с сочетанием БА-ХОБЛ целесообразно применение  $\beta$ -агонистов длительного действия (ДДБА) в сочетании с ингаляционными ГКС согласно общепринятым рекомендациям по лечению БА [14, 70]. Предпочтение следует отдавать фикс-

сированным комбинациям ультрамелкодисперсных аэрозолей, поскольку именно такой аэродинамический размер частиц ингаляционных ГКС и ДДБА позволяет лекарству проникать в малые дыхательные пути. При необходимости в схемы лечения добавляют м-холинблокаторы длительного действия [75, 76].

**Заключение.** Табакокурение у больных БА широко распространено. Малый размер частиц табачного дыма приводит к закономерному поражению МДП и формированию фенотипа курильщика со смешанным или нейтрофильным характером воспаления дыхательных путей, который может трансформироваться в фенотип сочетания БА-ХОБЛ. Под воздействием табачного дыма происходит ремоделирование дыхательных путей с развитием малообратимых/необратимых измене-

ний бронхиальных стенок, активным формированием воздушных ловушек и прогрессированием бронхообструктивной патологии. Поражение МДП приводит к формированию тяжелой БА с более частыми обострениями и частичной/полной рефрактерностью к общепринятому лечению, что негативно влияет на прогноз астмы. Согласованные рекомендации GINA и GOLD позволяют диагностировать АСО, хотя, по-видимому, нуждаются в дальнейшей доработке. В клиническую практику следует более широко внедрить существующие методы выявления поражения МДП. В лечении больных с поражением МДП (особенно у больных с АСО) следует применять ультрамелкодисперсные лекарственные препараты с фиксированной комбинацией «бронхолитик/ГКС».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2016. URL: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf) (дата обращения: 21.01.2020).
2. Global Initiative for Asthma, GINA. 2018. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (дата обращения: 21.01.2020).
3. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. *Consilium medicum* (Экстрывыпуск). 2010; 11–12.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 21.01.2020).
5. Черняк Б.А., Иванов А.Ф. Факторы риска обострений бронхиальной астмы. *Астма и аллергия*. 2017; 4: 1–4.
6. Kim J.-L. Impact of occupational exposures on exacerbation of asthma: a population-based asthma cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 148.
7. Lee D.K., Bates C.E., Currie G.P. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (3): 253–258.
8. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326047/WHO-NMH-PND-2019.5-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 21.01.2020).
9. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: краткий обзор. 2016. URL: [https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats\\_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf](https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf) (дата обращения: 21.01.2020).
10. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2002; 1: 24–25.
11. Фалетрова С.В., Коришнова Л.В. Клинико-функциональные особенности синдрома сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Земский врач*. 2017; 7–11.
12. Borrill Z.L., Roy K., Vessey R.S., Woodcock A.A., Singh D. Non-invasive biomarkers and pulmonary function in smokers. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 171–183.
13. Matsumura Y. Inflammation Induces Glucocorticoid Resistance in Patients with Bronchial Asthma. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2009; 8: 377–386.

14. Княжеская Н.П. Возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонология*. 2014; 2: 110–115.
15. Шапорова Н., Трофимов В., Пелевина И. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях. *Врач*. 2013; 2: 22–24.
16. Arnson Y., Shoенfeld Y., Amital H. Effects of Tabaco smoke on immunity inflammation and autoimmunity. *J. Autoimmunity*. 2010; 34: 258–265.
17. Wilson R.M., Meadow R.S., Jay B.E., Higgins E. The pulmonary pathologicphysiology of persons who smoke cigarettes. *N. Engl. J. Med.* 1960; 262: 956–961.
18. Higgins I.T., Oldham P.D. Ventilatory capacity in miners. A five-year follow-up study. *Br. J. Indust. Med.* 1962; 19: 65–76.
19. Khan A., Shabbir K., Ansari J.K., Zia N. Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers. *J. Pak. Med. Assoc.* 2010; 60 (3): 209–213.
20. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Смирнова А.Ю. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (8): 29–35.
21. Смирнова А.Ю. Клиническое значение дисфункций пульмокардиальной системы у курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск; 2011. 24.
22. Jarvis M.J., Russel M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ*. 1980; 281: 484–495.
23. West J.B. *Respiratory Physiology*. 4<sup>th</sup> edition. Williams and Wilkins; 1990.
24. Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотинассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ. *Пульмонология*. 2007; 2: 63–67.
25. Бримкулов Н.Н., Винников Д.В. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2002; 4: 21–24.
26. Ненашева Н.М. Курение и бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013; 1: 28–36.
27. Plaschke P., Janson C., Norrman E., Bjornsson E. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 920–924.
28. Kim Y., Kim S.H., Tak Y.J. High prevalence of current asthma and active smoking ect among the elderly. *Clin. Exp. Allergy*. 2002; 32: 1706–1712.
29. Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Нагорнов Ю.С. Бронхиальная астма и табакокурение. *Medline.ru*. *Пульмонология*. 2011; 12: 261–289.
30. Piipari R., Jaakkola J.J., Jaakkola N. Smoking and asthma in adults. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 734–739.
31. Chalmers G., MacLeod K., Tomson L., Little S. Smoking and airway infammation in patients with mild asthma. *Chest*. 2001; 120: 1917–1922.
32. Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E., Menzies-Gow A.N., Mansur A.H., McSharry C. Clinical outcomes and in-flammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (4): 1008–1016.
33. Boulet L.P., Turcotte H., Turcot O., Chakir J. Airway inflammation in asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Respir. Med.* 2003; 97: 739–744.
34. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J. Infuence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Torax*. 2002; 57: 226–230.
35. Sopori M., Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J. Neuroimmunol.* 1998; 83: 148–156.
36. Assreuy J., Cunha F., Liew F., Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 108: 833–837.
37. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 822–833.
38. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 6: 425–428.
39. Sjaheim J., Kongerud O., Drablo D., Malterud D. Reduced bronchial CD4+ T-cell density insmokers with occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1138–1144.
40. Wenzel S. Asthma: Defining of the Persistent Adult Phenotypes. *The Lancet*. 2006; 368: 804–813.
41. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2014; 2: 2–11.

42. *Ненашева Н.М.* Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 4: 12–18.
43. *Wenzel S.* Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. Clin. Exp. Allergy. 2012; 42: 650–658.
44. *Saetta M., Di Stefano A., Rosina C.* Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 138–143.
45. *Белевский А.С.* Основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы (рекомендации для врачей общей практики Московского отделения Российского респираторного общества). Астма и аллергия. 2015; 1: 13–18.
46. *Авдеев С.Р., Айсанов З.Р., Архинов В.В.* Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учётом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 2: 15–26.
47. *Yu J., Yoo Y., Kim D., Koh Y.* The relationship between delta-forced vital capacity (percent fall in forced vital capacity at the PC20 dose of methacholine) and the maximal airway response in patients who have mild asthma. Allergy Asthma Proc. 2005; 265: 366–372.
48. *Van den Berge M., ten Hacken N.H., Cohen J.* Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. Chest. 2011; 139 (2): 412–423.
49. *Княжеская Н.П., Черняк А.В.* Бронхиальная астма и малые дыхательные пути. Роль экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации в противовоспалительной терапии. Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. 2011; 1: 22–27.
50. *Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.* Inflammation of small airways in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 100: 44–51.
51. *Мусеев С.В.* Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме. Клиническая фармакология и терапия. 2012; 21 (5): 5–10.
52. *Mikos M., Grzanka P., Sladek K.* High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping. Respiration. 2009; 77: 381–388.
53. *Jain N., Covar R., Gleason M.* Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. Pediatr. Pulmonol. 2005; 40: 211–218.
54. *Samee S., Altes T., Powers P.* Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 1205–1211.
55. *Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax. 2002; 57: 226–230.
56. *Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Ampleford E.J., Lange L.A., Bleecker E.R., Meyers D.A., Postma D.S.* Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117 (3): 604–611.
57. *Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J.* Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 783–790.
58. *Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R.* Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. Thorax. 2005; 60: 282–287.
59. *Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E.* Eur. Respir. J. 2004; 24 (5): 822–833.
60. *Costabel U., Bross K., Reuter C.* Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. Chest. 1986; 90: 39–44.
61. *Черняк Б.А., Иванов А.Ф.* Особенности бронхиальной астмы у курящих пациентов. Сибирский медицинский журнал. 2011; 6: 21–23.
62. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. Torax. 1997; 52: 287–289.
63. *Sippel J.M., Pedula K.L., Vollmer W.M., Buist A.S.* Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. Chest. 1999; 115: 691–696.
64. *Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P., Le Moual N.* Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Eur. Respir. J. 2000; 15: 470–477.
65. *Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Torax. 2002; 57: 226–230.

66. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016; 61: 16–24.
67. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up. Chest. 1998; 114: 416–425.
68. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. Chest. 2007; 132: 1882–1889.
69. Собко Е.А., Чубарова С.В., Демко И.В. ACOS-синдром: клинико-функциональные особенности. Терапевтический архив. 2017; 12: 68–75.
70. Чикина С.Ю. Бронхиальная обструкция: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких? Астма и аллергия. 2016; 4: 8–12.
71. Урясьев О.М., Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (3): 394–400.
72. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-ACOS\\_2015.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-ACOS_2015.pdf) (дата обращения: 25.01.2020).
73. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2014; 2: 12–19.
74. Global Initiative for Asthma, GINA. 2019. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (дата обращения: 25.01.2020).
75. Бродская О.Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики. Практическая пульмонология. 2016; 3: 11–18.
76. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. COPD: maximization of bronchodilation. Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2014; 9: 50–60.

Поступила в редакцию 28.10.2019; принята 06.12.2019.

#### Авторский коллектив

**Гноевых Валерий Викторович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

**Шорохова Юлия Анатольевна** – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: yuliaport@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>.

**Смирнова Анна Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

**Песков Андрей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: abp\_sim@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

**Разин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

#### Образец цитирования

Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Смирнова А.Ю., Песков А.Б., Разин В.А. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у курильщиков с поражением малых дыхательных путей. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 8–21. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21.

## PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA CLINICAL COURSE IN SMOKERS WITH SMALL AIRWAY DISEASES

V.V. Gnoevykh, Yu.A. Shorokhova, A.Yu. Smirnova, A.B. Peskov, V.A. Razin

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*The literature review provides up-to-date information about the clinical course of bronchial asthma (BA) in smokers with small airway diseases. Special attention is paid to the combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), namely asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). According to literature data, in case of small airway diseases exacerbations are more often and severe in smokers with BA and ACOS. Besides, disease prognosis worsens due to reduction in the efficacy of a base-line therapy.*

**Keywords:** bronchial asthma, small airway disease, smoking-related phenotype, asthma-COPD overlap (BA-COPD phenotype).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### References

1. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noy astmy* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of bronchial asthma]. 2016. Available at: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf) (accessed: 21.01.2020) (in Russian).
2. *Global Initiative for Asthma, GINA*. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (accessed: 21.01.2020).
3. Chuchalin A.G. Dostizheniya v lechenie astmy v Rossii v pervoy deкаде novogo tysyacheletiya [Achievements in asthma treatment in Russia in the beginning of a new millennium]. *Consilium medicum* (Ekstravypusk). 2010; 11–12 (in Russian).
4. *Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii*, 2017 [Ministry of Health of the Russian Federation]. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (accessed: 21.01.2020) (in Russian).
5. Chernyak B.A., Ivanov A.F. Faktory riska obostreniy bronkhial'noy astmy [Risk factors for bronchial asthma exacerbations]. *Astma i allergiya*. 2017; 4: 1–4 (in Russian).
6. Kim J.-L. Impact of occupational exposures on exacerbation of asthma: a population-based asthma cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 148.
7. Lee D.K., Bates C.E., Currie G.P. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (3): 253–258.
8. *Doklad VOZ o global'noy tabachnoy epidemii* [World Health Organization report on the global tobacco epidemic]. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326047/WHO-NMH-PND-2019.5-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed: 21.01.2020) (in Russian).
9. *Global'nyy opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka: kratkiy obzor* [Global adult tobacco survey: Overview]. 2016. Available at: [https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats\\_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf](https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf) (accessed: 13.01.2020) (in Russian).
10. Soodaeva S.K. Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze KhOBL [Role of free radical oxidation in COPD pathogenesis]. *Atmosfera. Pul'mo-nologiya i allergologiya*. 2002; 1: 24–25 (in Russian).
11. Faletrova S.V., Korshunova L.V. Kliniko-funktsional'nye osobennosti sindroma sochetaniya bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Clinical and functional features of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome]. *Zemskiy vrach*. 2017: 7–11 (in Russian).
12. Borrill Z.L., Roy K., Vessey R.S., Woodcock A.A., Singh D. Non-invasive biomarkers and pulmonary function in smokers. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 171–183.
13. Matsumura Y. Inflammation Induces Glucocorticoid Resistance in Patients with Bronchial Asthma. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2009; 8: 377–386.

14. Knyazheskaya N.P. Vozmozhnosti primeneniya antagonistov leykotrienovykh retseptorov pri raznykh fenotipakh bronkhial'noy astmy [Application of leukotriene receptor antagonists for different bronchial asthma phenotypes]. *Atmosfera. Pul'monologiya*. 2014; 2: 110–115 (in Russian).
15. Shaporova N., Trofimov V., Pelevina I. Pozdnyaya astma: osobennosti kliniki i lechebnoy taktiki v ambulatornykh usloviyakh [Delayed asthma: office based clinical features and management]. *Vrach*. 2013; 2: 22–24 (in Russian).
16. Arnson Y., Shoenfeld Y., Amital H. Effects of Tabaco smoke on immunity inflammation and autoimmunity. *J. Autoimmunity*. 2010; 34: 258–265.
17. Wilson R.M., Meadow R.S., Jay B.E., Higgins E. The pulmonary pathologicphysiology of persons who smoke cigarettes. *N. Engl. J. Med.* 1960; 262: 956–961.
18. Higgins I.T., Oldham P.D. Ventilatory capacity in miners. A five-year follow-up study. *Br. J. Indust. Med.* 1962; 19: 65–76.
19. Khan A., Shabbir K., Ansari J.K., Zia N. Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers. *J. Pak. Med. Assoc.* 2010; 60 (3): 209–213.
20. Gnoevykh V.V., Gening T.P., Smirnova A.Yu. Matriksnye metalloproteinazy i kliniko-funktsional'nyy status kuril'shchikov s persistiruyushchey bronkhial'noy astmoy [Matrix metalloproteinases and clinical and functional status in smokers with persistent asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (8): 29–35 (in Russian).
21. Smirnova A.Yu. *Klinicheskoe znachenie disfunktsiy pul'mokardial'noy sistemy u kuril'shchikov s persistiruyushchey bronkhial'noy astmoy* [Clinical significance of pulmonary cardiac dysfunctions in smokers with persistent bronchial asthma]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ul'yanovsk; 2011. 24 (in Russian).
22. Jarvis M.J., Russel M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ*. 1980; 281: 484–495.
23. West J.B. *Respiratory Physiology*. 4<sup>th</sup> edition. Williams and Wilkins; 1990.
24. Gnoevykh V.V. Matematicheskoe modelirovanie rannikh nikotinassotsirovannykh disfunktsiy pul'mokardial'noy sistemy na nachal'nykh etapakh razvitiya KhOBL [Mathematical modeling of early nicotine-associated dysfunctions of pulmonary cardiac system in the initial stages of COPD]. *Pul'monologiya*. 2007; 2: 63–67 (in Russian).
25. Brimkulov N.N., Vinnikov D.V. Osobennosti tabachnoy zavisimosti u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Characteristics of nicotine dependence in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2002; 4: 21–24 (in Russian).
26. Nenashva N.M. Kurenie i bronkhial'naya astma [Smoking and bronchial asthma]. *Astma i allergiya*. 2013; 1: 28–36 (in Russian).
27. Plaschke P., Janson C., Norrman E., Bjornsson E. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 920–924.
28. Kim Y., Kim S.H., Tak Y.J. High prevalence of current asthma and active smoking ect among the elderly. *Clin. Exp. Allergy*. 2002; 32: 1706–1712.
29. Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Nagornov Yu.S. Bronkhial'naya astma i tabakokurenie [Smoking and bronchial asthma]. *Medline.ru. Pul'monologiya*. 2011; 12: 261–289 (in Russian).
30. Piipari R., Jaakkola J.J., Jaakkola N. Smoking and asthma in adults. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 734–739.
31. Chalmers G., MacLeod K., Tomson L., Little S. Smoking and airway infammation in patients with mild asthma. *Chest*. 2001; 120: 1917–1922.
32. Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E., Menzies-Gow A.N., Mansur A.H., McSharry C. Clinical outcomes and in-flammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (4): 1008–1016.
33. Boulet L.P., Turcotte H., Turcot O., Chakir J. Airway inflammation in asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Respir. Med.* 2003; 97: 739–744.
34. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Torax*. 2002; 57: 226–230.
35. Sopori M., Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J. Neuroimmunol.* 1998; 83: 148–156.
36. Assreuy J., Cunha F., Liew F., Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 108: 833–837.
37. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 822–833.

38. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 6: 425–438.
39. Sjaheim J., Kongerud O., Drablo D., Malterud D. Reduced bronchial CD4+ T-cell density insmokers with occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1138–1144.
40. Wenzel S. Asthma: Defining of the Persistent Adult Phenotypes. *The Lancet.* 2006; 368: 804–813.
41. Nenashva N.M. Fenotipy bronkhial'noy astmy i vybor terapii [Bronchial asthma phenotypes and choice of therapy]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2014; 2: 2–11 (in Russian).
42. Nenashva N.M. Personalizirovannaya terapiya bronkhial'noy astmy: realii i perspektivy [Personalized treatment of bronchial asthma: Realities and prospects]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; 4: 12–18 (in Russian).
43. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42: 650–658.
44. Saetta M., Di Stefano A., Rosina C. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 138–143.
45. Belevskiy A.S. Osnovnye svedeniya ob etiologii, patogeneze i lechenii bronkhial'noy astmy (rekomentatsii dlya vrachey obshchey praktiki Moskovskogo otdeleniya Rossiyskogo respiratornogo obshchestva) [Key information on bronchial asthma etiology, pathogenesis and treatment (recommendations for general practitioners of Moscow branch of the Russian Respiratory Society)]. *Astma i allergiya.* 2015; 1: 13–18 (in Russian).
46. Avdeev S.R., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V. Soglasovannye rekomendatsii po obosnovaniyu vybora terapii bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh s uchetom fenotipa zabolevaniya i roli malykh dykhatel'nykh putey [Concerted recommendations on rationale for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease treatment, taking into account disease phenotype and the role of small airways]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; 2: 15–26 (in Russian).
47. Yu J., Yoo Y., Kim D., Koh Y. The relationship between delta-forced vital capacity (percent fall in forced vital capacity at the PC20 dose of methacholine) and the maximal airway response in patients who have mild asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 265: 366–372.
48. Van den Berge M., ten Hacken N.H., Cohen J. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest.* 2011; 139 (2): 412–423.
49. Knyazheskaya N.P., Chernyak A.V. Bronkhial'naya astma i malye dykhatel'nye puti. Rol' ekstramelkodispersnoy fiksirovannoy kombinatsii v protivovospalitel'noy terapii [Bronchial asthma and small airways. Extra-fine fixed combination in anti-inflammatory therapy]. *Consilium Medicum. Bolezni organov dykhaniya.* 2011; 1: 22–27 (in Russian).
50. Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T. Inflammation of small airways in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 44–51.
51. Moiseev S.V. Porazhenie malykh dykhatel'nykh putey pri bronkhial'noy astme [Small airway diseases in bronchial asthma]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2012; 21 (5): 5–10 (in Russian).
52. Mikos M., Grzanka P., Sladek K. High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping. *Respiration.* 2009; 77: 381–388.
53. Jain N., Covar R., Gleason M. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 211–218.
54. Samee S., Altes T., Powers P. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1205–1211.
55. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002; 57: 226–230.
56. Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Ampleford E.J., Lange L.A., Bleecker E.R., Meyers D.A., Postma D.S. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 604–611.
57. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 783–790.
58. Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax.* 2005; 60: 282–287.
59. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 822–833.

60. Costabel U., Bross K., Reuter C. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest*. 1986; 90: 39–44.
61. Chernyak B.A., Ivanov A.F. Osobennosti bronkhial'noy astmy u kuryashchikh patsientov [Characteristics of bronchial asthma in smokers]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6: 21–23 (in Russian).
62. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. *Torax*. 1997; 52: 287–289.
63. Sippel J.M., Pedula K.L., Vollmer W.M., Buist A.S. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest*. 1999; 115: 691–696.
64. Siroux V., Pin I., Orszycyn M.P., Le Moual N. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 470–477.
65. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Torax*. 2002; 57: 226–230.
66. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Zinov'ev S.V. Vliyaniye neytrofil'nogo komponenta bronkhial'nogo vospaleniya na uroven' kontrolya bolezni i funktsiyu vneshnego dykhaniya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Influence of neutrophilic component of bronchial inflammation on the level of disease control and lung function in patients with asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016; 61: 16–24 (in Russian).
67. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up. *Chest*. 1998; 114: 416–425.
68. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*. 2007; 132: 1882–1889.
69. Sobko E.A., Chubarova S.V., Demko I.V. ACOS-sindrom: kliniko-funktsional'nye osobennosti [ACOS syndrome: Clinical and functional characteristics]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 12: 68–75 (in Russian).
70. Chikina S.Yu. Bronkhial'naya obstruktsiya: bronkhial'naya astma ili khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh [Bronchial obstruction: Asthma or chronic obstructive pulmonary disease]? *Astma i allergiya*. 2016; 4: 8–12 (in Russian).
71. Uryas'ev O.M., Faletrova S.V., Korshunova L.V. Sochetaniye bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: osobennosti etiologii, patogeneza, diagnostiki, farmakoterapii [Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and pharmacotherapy]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 97 (3): 394–400 (in Russian).
72. *Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)*. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-ACOS\\_2015.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-ACOS_2015.pdf) (accessed: 25.01.2020).
73. Belevskiy A.S. Sindrom perekresta bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (po materialam sovmestnogo dokumenta rabochikh grupp ekspertov GINA i GOLD) [Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (proceedings from GINA and GOLD expert working groups)]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2014; 2: 12–19 (in Russian).
74. *Global Initiative for Asthma, GINA*. 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (accessed: 25.01.2020).
75. Brodskaya O.N. Bronkhial'naya astma s chastymi obostreniyami: faktory riska i mery profilaktiki [Repeated bronchial asthma exacerbations: Risk factors and preventive measures]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; 3: 11–18 (in Russian).
76. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. COPD: maximization of bronchodilation. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2014; 9: 50–60.

Received 28 October 2019; accepted 06 December 2019.

### Information about the authors

**Gnoevykh Valeriy Viktorovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

**Shorokhova Yuliya Anatol'evna**, Senior Lecturer, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: yuliaport@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>.

**Smirnova Anna Yur'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

**Peskov Andrey Borisovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: abp\_sim@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

**Razin Vladimir Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair Intermediate Level Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

#### **For citation**

Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A., Smirnova A.Yu., Peskov A.B., Razin V.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya bronkhial'noy astmy u kuril'shchikov s porazheniem malykh dykhatel'nykh putey [Peculiarities of bronchial asthma clinical course in smokers with small airway diseases]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 8–21. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21 (in Russian).