

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АНАЛИЗ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

© Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю.

Кафедра внутренних болезней факультета последипломного образования
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: ybfpo@mail.ru

При обследовании 160 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Курской ОКБ, были выделены следующие фенотипы заболевания, согласно GINA, 2016 г.: аллергическая, неаллергическая, стероидозависимая, БА у курящих, БА и ожирение, БА в сочетании с ХОБЛ (синдром перекреста). ИБС диагностирована у 33% больных неаллергической БА и у 65% при синдроме перекреста с нарушениями ритма у 50% пациентов БА + ХОБЛ. Ожирение зарегистрировано у 77% больных женщин с тяжелой БА, и у 80,1% этих пациентов выявлена артериальная гипертензия. Установлены отрицательные корреляционные связи между показателями ОФВ1/ФЖЕЛ, длительностью анамнеза заболевания и индексом курения. Инфекционный фактор являлся основным триггером при обострении тяжелой БА (у 47,4%). Неадекватная базисная противоастматическая терапия в амбулаторных условиях была у 33,8% пациентов; антибактериальную терапию при обострении ХОБЛ получали только 12% больных с синдромом перекреста.

Ключевые слова: фенотипы тяжелой бронхиальной астмы, коморбидность и контроль над БА, триггерные факторы, особенности терапии фенотипов БА.

PHENOTYPICAL HETEROGENEITY OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA AND THE ANALYSIS OF ITS TREATMENT IN KURSK REGION

Pribylov S.A., Samosudova L.V., Pribylova N.N., Makhova O.Yu.

Department of Internal Diseases of Faculty of Postgraduate Education of Kursk State Medical University, Kursk

The examination of 160 patients with severe asthma who were hospitalized into the pulmonology department of Kursk regional clinical hospital revealed the following phenotypes of the disease according to the GINA, 2016.: allergic, non-allergic, steroid, asthma in smokers, asthma and obesity, asthma combined with COPD (chiasm syndrome). CHD was diagnosed in 33% of patients with non-allergic asthma and in 65% with the chiasm syndrome accompanied with rhythm disorders as well as in 50% of patients with COPD + BA. Obesity is reported in 77% of female patients with severe asthma and 80.1% of these patients had hypertension. A negative correlation between indicators of FEV1 / FVC ratio, duration of disease, and smoking experience index was established. Infection was the main trigger factor in exacerbations of severe asthma (47.4%). 33.8% of patients were given the inadequate standard asthma outpatient therapy; only 12% of patients with the chiasm syndrome received antibiotic therapy in exacerbations of COPD.

Keywords: phenotypes of severe asthma, comorbidity and control of asthma trigger factors, special management of asthma phenotypes.

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения, что связано с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости и социальными потерями при данной патологии. По данным официальной статистики, распространенность бронхиальной астмы в Российской Федерации (РФ) составляет 55,9 случаев на 100 000 населения. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 года, бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. В определении подчеркивается, что гетерогенность

бронхиальной астмы проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике. Особое беспокойство вызывают больные с тяжелыми формами этой болезни [1]. Однако независимо от степени тяжести в основе всех проявлений БА лежит хроническое воспаление. Целью лечения больных БА является достижение и поддержание оптимального контроля над заболеванием независимо от степени тяжести заболевания [3]. Одной из основных причин увеличения количества пациентов с неконтролируемым течением БА является недостаточная терапия, неадекватная тяжести и процессам воспаления. БА не является гомогенным заболеванием, а скорее это комплекс различных фенотипов, требующий дифференцированного подхода к диагностике и лечению [2]. Понятие «фенотип» включает видимые характе-

ристики организма, являющиеся результатом взаимодействия генетической составляющей с факторами окружающей среды. С этой точки зрения аллергическая и неаллергическая, а также стероидозависимая БА являются наиболее широко известными и обсуждаемыми фенотипами БА [5], имеющими особенности клинического течения, диагностики и терапии, обусловленные различиями в их патофизиологии и иммунологических механизмах [6]. Впервые в документе Global Initiative for asthma (GINA) 2016 года предложено выделение следующих основных фенотипов БА: аллергическая, неаллергическая, стероидозависимая, астма при ожирении и синдром перекреста при сочетании БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2]. Существует общее соглашение о том, что у пациентов с признаками как БА, так и ХОБЛ отмечаются более частые обострения, для них характерны более низкое качество жизни, более быстрое ухудшение функции внешнего дыхания и более высокая смертность, а кроме того, эти пациенты нуждаются в более интенсивном использовании ресурсов здравоохранения, чем пациенты только с БА или только с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В целом распространенность перекрестного синдрома находится в диапазоне от 15 до 55% и варьирует в зависимости от пола и возраста больных [10]. Таким образом, изучение клинических и патогенетических характеристик различных форм тяжелой бронхиальной астмы у взрослых по данным регистра Курской области представляет значительный научный и практический интерес с точки зрения разработки дифференцированных диагностических подходов к верификации различных фенотипов заболевания, а также определения оптимальных терапевтических режимов.

Цель исследования: изучить клинко-функциональные особенности различных фенотипов тяжелой бронхиальной астмы, их частоту и особенности течения и лечения по данным пульмонологического отделения Курской областной клинической больницы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было сравнительное ретроспективное с периодом наблюдения 12 месяцев. При отборе больных учитывались критерии включения и исключения из исследования. От всех больных и здоровых добровольцев было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Для решения поставленных в ходе выполнения работы задач было обследовано 200 пациентов: 160 больных БА тяжелого течения в период обострения и 40 практически здоровых лиц без патологии органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

При распределении групп по гендерному признаку было выявлено преобладание женщин – 109 (68,1%) человек, мужчины составили 51 (31,9%) человек. Медиана возраста – 49 [44; 55] лет, медиана давности заболевания 11,5 [4,5; 17] года.

В группу контроля включено 40 человек, медиана возраста которых составила 38 [32;48] лет, среди них женщин было 20 (50±7,9%) и мужчин – 20 (50±7,9%).

Больные распределены на три группы по фенотипу БА: 1-я группа – БА тяжелого течения аллергическая, 2-я группа – БА тяжелого течения неаллергическая, 3-я группа – БА стероидозависимая. В 1-й группе наблюдались 52 человека, из них мужчин – 10, женщин – 42, медиана возраста – 48 [39; 53] лет, медиана давности заболевания 13 [8; 19] лет. Во 2-й группе было 44 человека, среди них мужчин – 9, женщин – 35, медиана возраста – 51 [47; 56] год, медиана давности заболевания 8,5 [4; 16] года. В 3-й группе было 64 человека, среди них мужчин – 14, женщин – 50, медиана возраста – 51 [45; 56] год, медиана давности заболевания 15 [9; 24] лет. В 3-й группе все больные получали регулярную терапию препаратами глюкокортикоидных гормонов per os в течение не менее 6 месяцев (от 2 до 8 таблеток преднизолона в сутки).

Кроме того, больные БА тяжелого течения независимо от фенотипа были распределены на подгруппы курящих – 51 (32%) человек, и некурящих – 109 (68%) человек. Также в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) были выделены следующие подгруппы: больные БА тяжелого течения, имеющие нормальный вес (ИМТ менее 25 кг/м²), в которую вошли 44 (28%) человека; больные БА тяжелого течения с повышенным весом (ИМТ более 25 кг/м², но менее 30 кг/м²) – 62 (39%) человека; и пациенты, страдающие ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) – 54 (34%) человека. Отдельный кластер составляли больные с сочетанием бронхиальной астмы с ХОБЛ с преобладанием нейтрофильного типа воспаления (n=32), среди которых преобладали мужчины (87%), у которых стаж курения превышал 20 лет (22,2±4,0).

При анализе историй болезни принимали во внимание показатели антропометрии: измерение роста, веса, вычислялся индекс массы тела (ИМТ); анамнез курения: общее количество па-чек/лет = количество выкуриваемых в день па-

чек/число лет курения. При этом одна условная пачка содержит 20 сигарет. В том случае, если этот показатель достигал значения 10 пачек/лет, то пациент считался безусловным курильщиком. Если он превышал 25 пачек/лет (в соответствии с данными анамнеза в истории болезни), то больной относился к злостным курильщикам. Для оценки текущего клинического контроля использовались критерии GINA 2016 г. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало в себя проведение спирометрии (измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) и проведение пробы с бронхолитиком). Результаты исследования оценивали в процентах от должных величин, которые рассчитывались на основании зависимости показателей от возраста, пола и антропометрических характеристик по данным Европейского респираторного общества (ERS) (Официальный отчет Европейского респираторного общества, 1993). Проба на обратимость бронхиальной обструкции выполнялась согласно стандартам для проведения бронходилатационных тестов и считалась положительной в случае увеличения ОФВ₁ на 12% и более.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.1 for Windows. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3], где Q1– 25 процентиль, Q3– 75 процентиль. Качественные переменные описаны абсолютными значениями и в виде процентных долей и их стандартных ошибок. В случае отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова-Смирнова и критерию Шапиро-Уилка, в сравнительном анализе групп по количественным признакам использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. В случае сравнения более двух групп достоверность определялась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки связи признаков применен корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что коморбидность способствует утяжелению течения астмы. Результаты проведенного исследования показали, что в группе больных тяжелой аллергической бронхиальной астмы патология верхних дыхательных путей встречалась в 100% случаев, при неаллергической бронхиальной астме в 58,8%, при стероидозави-

симой – в 71,4% случаев. При этом в группе больных аллергической бронхиальной астмой регистрировалось частое сочетание БА и аллергического ринита (АР) (92,9%). По данным международных исследований около 80% астматиков независимо от этиологической формы болезни имеют ринит, и, как правило, он предшествует формированию астмы по различным данным у 32-49% больных [6]. У больных с неаллергической и стероидозависимой БА в 35,3% и 20,6% случаев соответственно были отмечены симптомы ринита.

Независимо от выделенных фенотипов часто регистрировалась патология сердечно-сосудистой системы, представленная артериальной гипертензией: при аллергической бронхиальной астме в 47,1%, при неаллергической бронхиальной астме в 76,2%, при стероидозависимой – в 69% случаев; при overlap-sd при сочетании БА и ХОБЛ у 85% пациентов. В группе больных неаллергической тяжелой астмой и при синдроме перекреста диагностирована ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения II-III ФК у 33% и 65% соответственно. Нарушения ритма выявлены в этих группах также у 1/3 пациентов с поздней тяжелой астмой и у половины пациентов при сочетании БА и ХОБЛ (52±3,2%).

Во всех группах преобладали больные с повышенным ИМТ и ожирением. Так, повышенный ИМТ (более 25 кг/м², но менее 30 кг/м²) в группе больных аллергической бронхиальной астмой регистрировался в 29,5%, при неаллергической бронхиальной астме в 18,5%, в группе стероидозависимой БА в 34,7% случаев. Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) наблюдалось при аллергической бронхиальной астме в 52,4%, в группе неаллергической бронхиальной астмы в 58,8%, при стероидозависимой БА в 49,2% случаев. Ряд исследований продемонстрировал, что ожирение почти в два раза увеличивает риск развития БА [7].

Полученные данные свидетельствуют о частом сочетании тяжелой БА и ожирения, что формирует отдельный фенотип, который чаще встречается у женщин (77%), характеризуется наличием различной сопутствующей патологии со стороны верхних дыхательных путей (67,4%), более частой регистрацией артериальной гипертензии (80,1%) в сравнении с больными с нормальным ИМТ (34,7%), а также снижением ответа на противоастматическую терапию, что приводит к более частым госпитализациям, обращениям за неотложной медицинской помощью.

Анализ изменений параметров ФВД в зависимости от ИМТ не выявил статистически значимых различий в показателях спирометрии у больных тяжелой БА с нормальным, повышенным весом и ожирением (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания под влиянием лечения у больных бронхиальной астмой тяжелого течения в зависимости от индекса массы тела

Параметры		ИМТ <25, кг/м ² (n = 44)	ИМТ > 25 < 30, кг/м ² (n = 62)	ИМТ > 30, кг/м ² (n = 54)	Контроль (n= 40)
		Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]
		1	2	3	4
ОФВ ₁ ,%	поступление	58,6*[47,3; 94,3]	61*[46,9; 72,0]	58,3*[46,8; 79,1]	107[97,0; 115,7]
	выписка	64,9*[45,4; 82,3]	67,8*[52,9; 77,9]	71,4*[59,8; 90,3]	107[97,0; 115,7]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ,%	поступление	58,1*[52,3; 77,6]	62,8*[53,9; 70,7]	64*[55,1; 73,3]	84,5[81,9; 87,1]
	выписка	61,3*[51,2; 69,7]	66,5*[54,7; 70,7]	61,2*[60,9; 72,5]	84,5[81,9; 87,1]

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни;
* – статистически значимое различие между группами больных БА и контролем при p<0,05.

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания под влиянием лечения у курящих и некурящих больных бронхиальной астмой тяжелого течения

Параметры		Курящие больные (n= 51)	Некурящие больные (n = 109)	Контроль (n = 40)	Значимость различий
		Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	
		1	2	3	
ОФВ ₁ ,%	поступление	55,4*[44,8; 68,0]	61,0[48,0; 80,4]	107,0[97,0;115,6]	p1-2=0,056 p1-3<0,001 p2-3<0,001
	выписка	58,6[47,7; 75,7]	72,4*[59,8; 88,5]	107,0[97,0;115,6]	p1-2=0,026 p1-3<0,001 p2-3<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ,%	поступление	54,3[47,8; 66,2]	64[56,9; 72,7]	84,4[81,8;87,1]	p1-2=0,003 p1-3<0,001 p2-3<0,001
	выписка	57,6*[49,0; 70,7]	68,8*[61,6; 72,8]	84,4[81,8;87,1]	p1-2=0,031 p1-3<0,001 p2-3<0,001

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни;
* – статистически значимое различие между группами больных БА и контролем при p<0,05.

Известно, что курение является одним из факторов риска развития тяжелого течения БА. Помимо увеличения выраженности симптомов астмы и ухудшения функции легких в отдаленном периоде, активное курение сопровождается снижением эффективности ингаляционных и системных глюкокортикостероидов (ГКС) [8]. Результаты настоящего исследования показали частое сочетание тяжелой БА с курением (более чем у 30% больных), что, несомненно, сказывается на течении и прогнозе заболевания. При анализе статуса табакокурения у больных БА тяжелого течения с различными фенотипами получены следующие результаты: соотношение количества некурящих и курящих пациентов в группах аллергической, неаллергической и стероидозависимой БА оказалось статистически

идентичным (p=0,247, p=0,874, p=0,153, согласно поправки Йетса).

Полученные в ходе анализа данные свидетельствуют, что курение табака является значимым негативным фактором, влияющим на изменение показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ. Более того, курение табака препятствует улучшению параметров ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ в процессе проводимого лечения в сравнении с некурящими больными тяжелой БА (табл. 2).

Результаты корреляционного анализа показали взаимосвязь между длительностью курения, интенсивностью курения и показателями ФВД. Так, в группе курящих больных БА тяжелого течения установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателем

ОФВ₁/ФЖЕЛ и длительностью курения ($r = -0,30$, $p < 0,001$), индексом курения ($r = -0,30$, $p < 0,001$).

Анализ полученных данных показал, что обострение заболевания у больных тяжелой БА, независимо от фенотипа, было спровоцировано полиэтиологичным триггерным фактором. При этом наиболее часто обострению заболевания во всех группах предшествовал инфекционный фактор: в 47% случаев при аллергической бронхиальной астме, в 57% случаев при неаллергической и в 45% случаев при стероидозависимой БА. В подгруппе больных при сочетании БА и ХОБЛ у 100% пациентов с бронхиальной астмой диагностировано обострение ХОБЛ с нейтрофильным типом воспаления по данным исследования мокроты. Отсутствие базисной терапии до госпитализации регистрировалось в группе аллергической БА в 22% случаев, при неаллергической у 13,3% больных, при стероидозависимой БА 7% пациентов использовали для лечения только системные глюкокортикостероиды (ГКС). В группе неаллергической БА несколько чаще причиной обострения заболевания являлась самовольная отмена или неадекватная базисная терапия (53,7%). При стероидозависимой БА больные в 32,3% случаев затруднились указать причинный фактор обострения астмы.

Среди всех обследованных больных группу инвалидности имели 42,5%. Из них мужчины составили 22,3%, женщины преобладали по численности – 77,5%. В группе стероидозависимой БА чаще встречались больные, имеющие группу инвалидности, в сравнении с группами аллергической и неаллергической БА ($p = 0,002$ и $p = 0,032$ соответственно).

Отягощенная наследственность по БА и/или атопии отмечалась у 70,4% больных в группе аллергической БА, при стероидозависимой БА в 29,6% случаев. Большая часть больных аллергической БА (29%) с эозинофильным воспалением имели сочетанную сенсibilизацию к бытовым, пылевым и эпидермальным аллергенам. Сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам отмечена у 15,3% больных, к бытовым и пылевым аллергенам – у 15,7% человек, а в 13,3% случаев регистрировалась сенсibilизация только к бытовым аллергенам. Таким образом, у больных аллергической БА в большинстве случаев имеет место полисенсibilизация, что согласуется с результатами отечественных и зарубежных исследований, посвященных этиологии аллергической БА (9). Лекарственная аллергия преимущественно к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) встречалась у лиц с неаллергической БА

(12,7%) и в группе стероидозависимой БА (13,2%).

Пациенты с тяжелой БА получали терапию согласно IV-Вступеням по GINA: ИГКС до 1200 мг в сутки и ДДБА. Серетидом лечились 22% пациентов, SMART-терапию Симбикортом Турбухалером получали 37% пациентов. Однако в амбулаторных условиях у большинства пациентов неправильно проводилась SMART-терапия: использовалась неадекватная базисная дозировка, недостаточно применялись ингаляции «по требованию», использовались чрезмерно дополнительные ингаляции короткодействующих бета-2 агонистов (в 85%). Тиотропия бромид применялся у больных с тяжелой БА только в 18% случаев. Лечение системными ГКС более 6 мес. в год (в среднем $3,5 \pm 0,71$ лет) получали 18% больных. Анти-IgE терапия использовалась в 2 случаях течения тяжелой аллергической БА. Самые большие трудности были при лечении больных с оверлап-синдромом, неконтролируемая БА (ACQ-5 более 1,5) отмечалась у 75% больных при сочетании с ХОБЛ, при этом большие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов являлись неэффективными, а антибактериальную терапию (макролиды, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины) получали только 12% больных.

Таким образом, сравнительный анализ показателей клинического течения тяжелых фенотипов бронхиальной астмы продемонстрировал статистически значимые различия между группами по длительности болезни, частоте дневных и ночных симптомов, частоте обращений за медицинской помощью. Более выраженные клинические проявления регистрировались при стероидозависимой бронхиальной астме и при синдроме перекреста. Наиболее частыми причинами, способствующими развитию обострения заболевания, являлись острая респираторная вирусная инфекция (47,4%), а также отсутствие или неадекватная базисная противоастматическая терапия в амбулаторных условиях (33,8%).

Развитие неконтролируемого тяжелого течения бронхиальной астмы независимо от фенотипа, было спровоцировано полиэтиологичными триггерными факторами. При этом наиболее часто обострению заболевания во всех группах предшествовал инфекционный фактор: в 47% случаев при аллергической бронхиальной астме, в 57% случаев при неаллергической и в 45% случаев при стероидозависимой БА и в 100% случаев при сочетании БА и ХОБЛ, что требовало проведения дополнительной своевременной антибактериальной терапии макролидами и респираторными фторхинолонами.

Полученные в ходе анализа данные свидетельствуют о том, что курение табака является значимым негативным фактором, влияющим на изменение показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ. Более того, курение табака препятствует улучшению параметров ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ в процессе проводимого лечения в сравнении с некурящими больными тяжелой БА.

Для достижения контроля над БА больным с фенотипом оверлап-синдрома следует применять комбинацию ИГКС+ДДБА (до 2-4 ингаляций Симбикорта 160/4,5 мкг в сутки), обязательно дополнительное лечение макролидами, цефалоспоридами и респираторными фторхинолонами для лечения обострения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белевский А.С.* Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 1-7.
2. Глобальная инициатива по диагностике и лечению бронхиальной астмы-2016 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>, свободный (10.04.2016)
3. *Ненашева Н.М.* Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания – в фокусе аллергический ринит // Практическая пульмонология. – 2014. – №1. – С. 1-8.
4. *Bafadhel M., McKenna S., Terry S., Mistry V., Pancholi M., Venge P., Lomas D.A., Barer M.R., Johnston S.L., Pavord I.D., Brightling C.E.* Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012 – Vol. 186, N 1. – P. 48-55. – doi: 10.1164/rccm.201108-1553OC.
5. *Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chaney P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.G.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 343-373. – doi: 10.1183/09031936.00202013.
6. *Gibeon D., Batuwita K., Osmond M., Heaney L.G., Brightling C.E., Niven R., Mansur A., Chaudhuri R., Bucknall C.E., Rowe A., Guo Y., Bhavsar P.K., Chung K.F., Menzies-Gow A.* Obesity-Associated Severe Asthma Represents a Distinct Clinical Phenotype: Analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient Cohort According to BMI // *Chest.* – 2013 – Vol. 143, N 2. – P. 406-14.
7. *Miravittles M., Andreu I., Romero Y., Sitjar S., Altés A., Anton E.* Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. // *Br. J. Gen. Pract.* – 2012 – Vol. 62, N 595. – P. e68-75. – doi: 10.3399/bjgp12X625111.
8. *Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G.* Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. // *Respirology.* – 2006 – Vol. 11, N 1 – P. 54-61.
9. *Welte T.* Optimising treatment for COPD – new strategies for combination therapy. // *Int J Clin Pract.* – 2009. – Vol. 63, N 8. – P. 1136-49. – doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02139.x.