

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-2-АГОНИСТЫ ПРИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ: ПРО- ИЛИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ?

С.Ю. Нистор^{1*}, Е.В. Смолякова², А.А. Климова², А.В. Рвачёва¹, К.А. Зыков^{1, 3}

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

В настоящее время остается актуальной проблема увеличения коморбидной патологии, в частности пациентов с бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Именно поэтому возникает необходимость не только в новых подходах к тактике ведения и лечения больных с сочетанной кардиореспираторной патологией, но и более полном понимании влияния проводимой бронхолитической терапии на коморбидную патологию и происходящие при этом патофизиологические изменения с целью разработки современных методов диагностики и эффективных протоколов лечения. В статье приведен обзор литературы о влиянии бета-2-агонистов на про- и противовоспалительные механизмы у пациентов с бронхообструктивной патологией, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: кардиореспираторная патология, бронхообструктивная патология, сердечно-сосудистые заболевания, бета-2-агонисты, про- и противовоспалительные механизмы.

(Для цитирования: Нистор С.Ю., Смолякова Е.В., Климова А.А., Рвачёва А.В., Зыков К.А. Ингаляционные бета-2-агонисты при кардиореспираторной патологии: про- или противовоспалительные эффекты? *Клиническая практика*. 2018;9(4):65–73 doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract9465-73>)

INHALATION BETA-2-AGONISTS IN CARDIORESPIRATORY PATHOLOGY: PRO-OR ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS?

S.Yu. Nistor^{1*}, E.V. Smolyakova², A.A. Klimova², A.V. Rvacheva¹, K.A. Zykov^{1, 3}

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry a.n. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Currently, the increase in comorbid pathology, including patients with bronchoobstructive and cardiovascular diseases remains an urgent problem. Therefore, there is a need not only for new approaches in the tactics of management and treatment of patients with combined cardiorespiratory pathology, but also a more complete understanding of the impact of existing bronchodilator therapy on comorbid pathology and the pathophysiological changes taking place in order to create a new approach to the diagnosis and selection of effective and optimal treatment. The article provides a review of the literature on the impact of beta-2-agonists on pro- and anti-inflammatory mechanisms in patients with bronchial obstruction, including cardiovascular disease.

Key words: cardiorespiratory pathology, obstructive pulmonary diseases, cardiovascular diseases, beta2-agonists, pro- and anti-inflammatory mechanisms.

(For citation: Nistor SYu, Smolyakova EV, Klimova AA, Rvacheva AV, Zykov KA. Inhalation Beta-2-agonists in Cardiorespiratory Pathology: Pro-Or Anti-inflammatory Effects? *Journal of Clinical Practice*. 2018;9(4):65–73 doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract9465-73>)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бронхообструктивные и сердечно-сосудистые заболевания вносят основной вклад в эпидемиологию неинфекционных болезней [1]. Как результат сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции прогнозируется увеличение распространенности кардиореспираторной патологии. Так, наличие бронхообструктивного и сердечно-сосудистого заболевания наиболее часто обуславливает развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) [2]. По данным ряда авторов, при АГ это сочетание отмечается в 13–62,2% случаев [3]. У пациентов с бронхиальной астмой АГ выявляется в 34% случаев [4], причем распространенность АГ на 36% выше у пациентов с бронхиальной астмой, чем у пациентов без бронхообструктивной патологии [5]. Было продемонстрировано, что частота развития АГ в сочетании с бронхиальной обструкцией увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. У большинства больных (87,5%) АГ развилась на фоне легочных заболеваний в среднем через 11 лет, и лишь в 12,5% случаев артериальная гипертензия предшествовала развитию заболеваний легких.

КАРДИОРЕСПИРАТОРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Сочетание бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии рассматривают с двух точек зрения. Одной из них является оценка данных патологий как состояний, существующих одновременно, но независимо друг от друга, у одного пациента [6]. С другой стороны, сочетанная патология ассоциируется с заболеваниями, имеющими в основе развития общие факторы риска и патогенетические механизмы, появление или прогрессирование которых находится в тесной взаимосвязи [7].

Этиология и патогенез

К общим этиологическим факторам развития бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваний относят такие факторы, как курение, снижающее эффективность бронхолитической и антигипертензивной терапии; ожирение [8], приводящее к плохому контролю бронхиальной астмы [9]; профессиональные вредности, загрязнение воздуха, а также повышенная восприимчивость к вирусной и бактериальной инфекции, провоцирующая развитие обострений бронхиальной астмы [10] и ХОБЛ [11].

Важную роль в патогенезе как бронхообструктивных, так и сердечно-сосудистых заболеваний играет воспаление. Влияние этиологических фак-

торов приводит к активации системного воспалительного процесса, нарушению эндотелиальной функции; усилению оксидативного стресса, обладающего мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких; дисбалансу системы тканевых протеаз-антипротеаз, активации симпатической нервной системы и повышению коагуляционного потенциала плазмы крови [12, 13].

Доказано, что у пациентов с ХОБЛ рост уровня сывороточного С-реактивного белка связан с риском развития кардиоваскулярных событий [14], причем во многих исследованиях показано активное участие С-реактивного белка в развитии атеросклероза [15]. Нарастание концентрации фибриногена в сыворотке крови при обострении ХОБЛ так стремительно (в 5 раз в течение 24 ч), что риск развития тромботических осложнений весьма высок как при коморбидной патологии, так и у больных ХОБЛ. В связи с этим повышение уровня фибриногена в плазме крови рассматривается в качестве независимого предиктора декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний [16] и одного из ключевых признаков, учитываемых при определении тяжести прогноза у больных ХОБЛ [17].

Точные механизмы, лежащие в основе системного воспаления при кардиореспираторной патологии, изучены пока недостаточно. Предполагается, что во взаимосвязи системного и локального воспалительного процесса важное место занимают повышение концентраций циркулирующих цитокинов, а также активация лейкоцитов периферической крови и воспалительных медиаторов. При том что воспалительный процесс является одним из ведущих механизмов в развитии бронхообструктивных заболеваний и АГ, профиль воспалительного ответа различается (табл. 1: данные суммированы из разных источников).

Ранее считалось, что бронхиальная астма характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением, при котором в большинстве случаев определяется увеличение в просвете бронхов количества эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и CD4+ Т-клеток (Th2-типа клеток), способных продуцировать интерлейкины (interleukin, IL) 4, 5, 13, приводить к активации В-клеток, увеличению IgE, эозинофилов и гиперсекреции слизи. Однако при бронхообструктивной патологии существует и другой механизм развития эозинофильного воспаления дыхательных путей, управляемый врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) и не зависящий от аллергенов. Активируются ILC2 эпители-

альными медиаторами (IL33, IL25) под воздействием поллютантов, вирусов и микробов, что приводит к увеличению продукции IL5 и IL13, тем самым усиливая эозинофильное проявление воспалительной реакции в дыхательных путях. Несколько исследований показали, что при обострениях бронхиальной астмы количество эозинофилов в мокроте увеличивается, а повышение числа эозинофилов в периферической крови и в дыхательных путях пациентов коррелирует с тяжестью заболевания, увеличивая риск последующих обострений [21].

Основная картина у пациентов с ХОБЛ характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением, чаще всего преобладают нейтрофилы, макрофаги, цитотоксические CD8+ Т-клетки как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях, легочной паренхиме и легочных сосудах [19]. Макрофаги играют ключевую роль в воспалительном ответе у больных ХОБЛ за счет продукции таких медиаторов, как фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), IL8 и лейкотриена (leukotriene, LT) B4. Увеличение числа активированных нейтрофилов в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ХОБЛ коррелирует с тяжестью заболевания. При этом увеличивается уровень различных нейтрофильных хемотаксических факторов (LTB4, CXCL1, CXCL5, CXCL8), продуцируемых альвеолярными макрофагами, Т-клетками и эпителиальными клетками, под воздействием которых нейтрофилы мигрируют в дыхательные пути, усиливая воспаление. Тем не менее у существенной части больных ХОБЛ (20–40%) отмечается повышение числа эозинофилов в дыхательных путях, т.е. имеются признаки эозинофильного воспаления [22]. В то

же время имеются данные о роли нейтрофилов в воспалительном процессе при бронхиальной астме [23].

Повышение концентрации провоспалительных медиаторов также характерно и для сердечно-сосудистых заболеваний. В работах, изучающих иммунологические механизмы у больных АГ, также наблюдается увеличение уровня провоспалительных маркеров IL1 β , IL6, TNF α по мере повышения артериального давления [18]. Следовательно, наличие воспалительного процесса у больных ХОБЛ с повышенным артериальным давлением может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и служить патогенетическим механизмом развития АГ. У пациентов с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ в сравнении с больными ХОБЛ без АГ установлено снижение количества CD4+ Т-клеток, функциональной активности нейтрофилов и увеличение уровня TNF α [24]. Подобная динамика дает возможность предположить, что АГ, возникающая на фоне ХОБЛ, вносит характерное изменение в течение воспалительного процесса, усугубляя нарушения межклеточного взаимодействия.

Учитывая, что ХОБЛ и бронхиальная астма являются гетерогенными заболеваниями, существует необходимость в выделении эндотипов воспалительных процессов, определяемых функциональными и патофизиологическими механизмами [25] и характеризующихся наличием клеточных и молекулярных маркеров; в этой связи эндотипическая характеристика данных воспалительных заболеваний, вероятно, сможет обусловить выбор правильной патогенетической терапии.

Таблица 1

Профиль основных компонентов воспалительного ответа при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме и артериальной гипертензии [18–20]

Признак	ХОБЛ	Бронхиальная астма	АГ
Воспалительные клетки	Нейтрофилы	Эозинофилы	-
	Макрофаги, CD8+ Т-лимфоциты	Тучные клетки, CD4+ Т-лимфоциты	-
Медиаторы воспаления	IL8 TNF α Лейкотриен B4	IL4 IL5 IL13 Лейкотриен C4 Гистамин	IL1 β IL6 IL8 TNF α

Лечение

Одними из основных препаратов, используемых при бронхообструктивных заболеваниях, являются бета-2-агонисты. При этом длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА) при бронхиальной астме, в отличие от ХОБЛ, назначаются только в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами, так как при монотерапии они могут повышать количество тяжелых обострений и смертность [26]. Основное действие бета-2-агонистов заключается в расслаблении гладких мышц, улучшении мукоцилиарного клиренса, уменьшении сосудистой проницаемости. Однако эти препараты могут оказывать нежелательные воздействия на сердечно-сосудистую систему, особенно при наличии АГ у пациентов с бронхообструктивной патологией. Использование бета-2-агонистов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может не только провоцировать увеличение частоты сердечных сокращений, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, снижение уровня калия, но и быть связано с повышением риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти.

В зависимости от длительности бронходилатационного эффекта выделяют β_2 -агонисты короткого действия (КДБА) — сальбутамол, фенотерол; β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) — салметерол, формотерол; β_2 -агонисты сверхдлительного действия (СДДБА) — индакатерол, олодатерол, вилантерол. Продолжительность действия КДБА — от 4 до 6 ч, ДДБА имеют 12-часовое действие, препараты сверхдлительного действия — 24 ч [27]. Применение КДБА пациентами с бронхообструктивными заболеваниями осуществляется в основном в режиме необходимости. Как уже сообщалось, препараты длительного и сверхдлительного действия применяются при бронхиальной астме, в отличие от ХОБЛ, только в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами [10].

На сегодняшний день существует алгоритм в подборе терапии, основанный на различии в характере воспалительного процесса в бронхиальном дереве у пациентов с ХОБЛ, который отражен в практических рекомендациях для клинической практики [28].

В настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии бета-2-агонистов на показатели воспаления. Обсуждается вопрос как про-, так и противовоспалительного действия ДДБА.

С одной стороны, в проведенных исследованиях было установлено подавляющее действие ДДБА (формотерола и салметерола) на показатели эозинофильного воспаления: исследовалась экспрессия зотаксина-1 (CCL11) и молекул сигнального пути трансдукции (pSTAT6) в бронхиальных эпителиальных клетках [29]; было также установлено подавляющее действие на показатели нейтрофильного воспаления: экспрессию IP-10 (CXCL10) [30], секрецию IL8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [31], экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и (VCAM-1) в фибробластах легких [32]. Изучение противовоспалительного эффекта будесонида и формотерола на циркулирующих лимфоцитах при бронхиальной астме показало, что будесонид значительно уменьшает секрецию IL1, IL6, IL8 и TNF α , тогда как формотерол не оказывает никакого влияния на провоспалительные цитокины. Тем не менее при сочетании двух препаратов ингибирующее действие будесонида было усилено добавлением формотерола [33].

С другой стороны, результаты в экспериментальной работе на мышинных тучных клетках показали, что (S,S) форма формотерола усиливает выработку IL4, гистамина и простагландина D (PGD), т.е. увеличивает уровень эозинофильного воспаления, и может оказывать неблагоприятное воздействие на контроль бронхиальной астмы [34]. Интересные данные были получены в ходе исследования действия бета-агонистов и глюкокортикостероидов на выживаемость эозинофилов в работе С. Nielson и N. Hadjokas, где было установлено, что бета-агонисты могут снижать уровень апоптоза эозинофилов, индуцированного глюкокортикостероидами (дексаметазон), т.е. блокировать их важное противовоспалительное действие [35]. В работе по исследованию влияния терапии бета-2-агонистов на противовоспалительный цитокин IL10 в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой также показано отсутствие влияния формотерола на IL10 и количество эозинофилов в крови, но уровень эозинофильного катионного протеина (ЭКП) при этом после лечения значительно уменьшился [36]. В двойном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в которое было включено 34 ребенка с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет, авторы также указывают на противовоспалительный эффект формотерола (снижение

количества эозинофилов в крови, ЭКП и IL4) [37]. В другом двойном рандомизированном исследовании формотерол снижал уровень IL8 и количество нейтрофилов в мокроте у больных бронхиальной астмой по сравнению с плацебо, что указывает на уменьшение нейтрофильного воспаления в дыхательных путях [38].

Таким образом, в представленных исследованиях имеется разноречивое мнение о про- и противовоспалительном действии бронхолитиков. При этом в настоящее время были оценены параметры воспаления на фоне терапии бета-2-агонистами различной продолжительности действия у пациентов с сочетанной патологией. В группе пациентов с АГ и ХОБЛ наблюдалась тенденция к снижению TNF α , интерферона- γ (interferon, IFN),

IL10, ЭКП, а у пациентов группы АГ и бронхиальной астмы — тенденция к нарастанию IFN γ , IL10 и достоверное увеличение ЭКП ($p < 0,05$) на фоне применения бета-2-агонистов, что, возможно, обусловлено отличиями в характере воспалительного ответа у пациентов данных групп [39]. Представленные отличия могут быть связаны как с типом бронхообструктивной патологии, так и с эндотипическим признаком сочетания АГ и бронхообструктивного заболевания. При этом многие авторы показывают, что важным является не различие между ХОБЛ и бронхиальной астмой как таковыми, а наличие или отсутствие эозинофильного воспаления [40]. Имеющиеся данные по влиянию бета-2-агонистов на воспалительные параметры обобщены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние бета-2-агонистов на основные компоненты воспаления

Препарат	Условия	Действие
(S,S)-формотерол [34]	Мышечные и человеческие тучные клетки были стимулированы IgE-рецептором (FcRI). Клетки предварительно обрабатывали либо (R,R)-, либо (S,S)-формотеролом	↑ продукцию IL4, гистамина, PGD в тучных клетках
Будесонид Будесонид + формотерол Формотерол [33]	Исследовали противовоспалительное действие будесонида и формотерола на активность циркулирующих лимфоцитов у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой. Лимфоциты стимулировали липополисахаридом (ЛПС 10 мкг/мл) в течение 24 ч и определяли уровни IL1 β , IL6, IL8, TNF	↓ секрецию IL1, IL6, IL8, TNF α . При сочетании препаратов — ↑ ингибирующее действие. Эффектов не продемонстрировал
Формотерол [32] Будесонид	Исследовали ингибирующее действие ICAM-1 и VCAM-1 на человеческих фибробластах легких, стимулированных в присутствии IL1b, TNF α , IFN γ или IL4 в течение 8 ч методом ИФА	Ингибирует экспрессию ICAM-1 и/или VCAM-1 на человеческих фибробластах легких, стимулированных IL1b, TNF α , IFN γ
Формотерол + салметерол [30]	Бронхиальные клетки были предварительно обработаны формотеролом и салметеролом в течение 2 ч, прежде чем были стимулированы полирибоинозиновой и полирибонитидиловой кислотами (поли I:C)	↓ экспрессию IP-10 (CXCL10) в бронхиальных эпителиальных клетках
Формотерол и салметерол [29]	Бронхиальные эпителиальные клетки были стимулированы IL4 и обработаны формотеролом и салметеролом	↓ экспрессию эотаксина-1 (CCL11) в бронхиальных эпителиальных клетках, формотерол ↓ pSTAT6
Формотерол и салметерол [31]	<i>In vitro</i> сравнивались эффекты салметерола и формотерола на синтез IL8, GM-CSF и VEGF) в эпителиальных клетках дыхательных путей A549. Клетки культивировали в течение 8 ч в присутствии бета-2-агонистов, стимулированных TNF α	↓ IL8, GM-CSF, VEGF, стимулированные TNF α

Формотерол [36]	В 8-недельном плацебоконтролируемом и рандомизированном двойном слепом исследовании был обследован 91 ребенок с atopической бронхиальной астмой. Пациенты были случайным образом распределены на получение 400 мкг триамцинолона (n=19), 5 или 10 мг (в зависимости от возраста), монтелукаста (n=18), 24 мкг; формотерола (n=18) или плацебо (n=36)	Нет эффекта на IL10, кол-во эозинофилов в крови и бронхиальную гиперреактивность. ↓ ECP
Формотерол	Исследовали эффекты будесонида 64 мкг, а также в сочетании с формотеролом 9 мкг и формотерола 9 мкг в монотерапии на симптомы и признаки аллергического ринита в плацебоконтролируемом исследовании	Нет эффекта на триптазу, ECP и альфа-2-макроглобулин
Формотерол [37]	В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом 4-недельном испытании 34 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с atopической бронхиальной астмой были случайным образом распределены на получение формотерола или плацебо. Измеряли эозинофилы в периферической крови, сывороточные уровни эозинофильного катионного белка (ECP), растворимый рецептор интерлейкина-2 (SIL-2R), уровень IL4, уровни растворимой межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и иммуноглобулина E (IgE) до и после лечения	↓ эозинофилов в крови, ECP и IL4; нет эффекта на SIL-2R, SICAM-1 и IgE
Формотерол [38]	В двойном слепом рандомизированном исследовании оценивали влияние 4-недельного лечения с формотеролом 24 мкг по сравнению с плацебо, число нейтрофилов и уровень IL8 в мокроте у больных бронхиальной астмой	↓ IL8 и количество нейтрофилов в мокроте
Салметерол, изопротеренол [35]	Апоптоз в культивируемых эозинофилах оценивали двумя методами — путем изучения ядерной морфологии на цитоспиновых слайдах флуоресцентной микроскопией после окрашивания Syto 16 и анализа содержания клеточной ДНК методом проточной цитометрии после извлечения фрагментов	↓ апоптоз эозинофилов, индуцированный дексаметазоном

Таким образом, изучение воздействия бета-2-агонистов на параметры воспалительного процесса при бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваниях может дать дополнительную инфор-

мацию, благодаря которой появится возможность оптимизировать подходы по применению данных препаратов у пациентов с кардиореспираторной патологией [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действие бета-2-агонистов, назначаемых в клинической практике, на показатели воспалительного ответа у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями разноречивы. В основном проводились экспериментальные работы на клетках и животных или исследования у пациентов с бронхиальной астмой. В ряде исследований было отмечено как подавляющее действие ДДБА на параметры эозинофильного и нейтрофильного воспаления, так и провоспалительное действие или отсутствие эффекта. Однако клиническое значение данного влияния на сегодняшний день не получило объяснения.

Таким образом, целесообразно провести дополнительные исследования с целью получения данных, которые помогут изучить взаимосвязь между клинико-функциональными и лабораторными изменениями, дать эндотипическую характеристику воспалительных процессов и создать новый подход к выбору оптимального лечения, основанного не только на клинических симптомах, но и на биомаркерах воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2009. — Т.5. — №4. — С. 9–16. [Karoli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2009;5(4):9–16. (In Russ).]
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333–339. doi: 10.1164/rccm.2110093.
- Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952–1959. doi: 10.1378/chest.127.6.1952.
- Dogra S, Arden CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma*. 2007;44(10):849–854. doi: 10.1080/02770900701752391.
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
- Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357–363. doi: 10.1370/afm.983.
- Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13(4):203–210. doi: 10.1155/2006/834786.
- Fida NG, Enquobahrie DA, Gelaye B, et al. Associations of asthma with body mass index and adult weight change among reproductive age women. *J Asthma*. 2011;48(7):701–706. doi: 10.3109/02770903.2011.604885.
- Global Initiative for Asthma (GINA). What's new in GINA 2016? Global strategy for asthma management and prevention. Update 2016. Available from: <http://chicagoasthma.org/wp-content/uploads/2016/07/Whats-new-in-GINA-2016.pdf>
- Retamales I, Elliott WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):469–473. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2007149.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):341–357. doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9611013.
- Vaziri ND, Rodriguez-Iturbe B. Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(10):582–593. doi: 10.1038/ncpneph0283.
- Gan WQ, Paul Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest*. 2005;127(2):558–564. doi: 10.1378/chest.127.2.558.
- Kinlay S, Selwyn AP. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91(4A):9B–13B. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03268-x.
- Gong HJ, Sioutas C, Linn WS. Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient particles in metropolitan Los Angeles. *Res Rep Health Eff Inst*. 2003;(118):1–36; discussion 37–47. doi: 10.1080/08958370304455.
- Valvi D, Mannino DM, Müllerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease

- (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:173–182. doi: 10.2147/COPD.S29892.
18. Дронова Т.А., Поляков Д.В. Клиническая эффективность и влияние на цитокиновый статус комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией // *Медицинская иммунология*. — 2009. — Т.11. — №1. — С. 49–56. [Dronova TA, Polyakov DV. Clinical efficiency and influence of combined antihypertensive therapy upon cytokine profile in the patients with arterial hypertension. *Meditsinskaja immunologija*. 2009;11(1):49–56. (In Russ).]
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Revised 2014). *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких*. Пересмотр 2014 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2015. Доступно по: <https://studfiles.net/preview/6200140/>. Ссылка активна на 16.11.2018.
20. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):183–192. doi: 10.1038/nri2254.
21. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):64–72. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9809100.
22. Saha S, Brightling CE. Brightling eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):39–47. doi: 10.2147/copd.2006.1.1.39.
23. Li T, Ke Y, Cheng H, et al. [Research progress on the role of neutrophils in asthma. (Article in Chinese).] *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;45(5):544–549.
24. Хмелева Е.В., Антонюк М.В., Калинина Е.П. Цитокиновый профиль и состояние иммунной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией // *Иммунология*. — 2011. — Т.32. — №2. — С. 99–100. [Khmeleva EV, Antonyuk MV, Kalinina EP. The cytokine profile and immune status in patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension. *Immunologija*. 2011;32(2):99–100. (In Russ).]
25. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
26. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-action beta2-agonist therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(20):2583–2593. doi:10.1001/jama.285.20.2583.
27. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):450–504. doi: 10.1124/pr.111.004580.
28. Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения // *Медицинский совет*. — 2015. — №17. — С. 24–31. [Zykov KA, Ovcharenko SI. Approaches to drug therapy in patients with stable COPD: suggested treatment algorithm. *Meditsinskij sovet*. 2015;(17):24–31. (In Russ).]
29. Chu YT, Chang TT, Jong YJ, et al. Suppressive effects of formoterol and salmeterol on eotaxin-1 in bronchial epithelial cells. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2 Pt 1):345–352. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00906.x.
30. Chien JW, Chu YT, Yang SN, et al. Long-acting beta 2 agonists suppress IP-10 expression in human bronchial epithelial cells. *J Invest Med*. 2012;60(7):1048–1053. doi: 10.2310/JIM.0b013e3182673ff9.
31. Chiu JC, Hsu JY, Fu LS, et al. Comparison of the effects of two long-acting beta2-agonists on cytokine secretion by human airway epithelial cells. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40(5):388–394.
32. Spoelstra FM, Postma DS, Hovenga H, et al. Budesonide and formoterol inhibit ICAM-1 and VCAM-1 expression of human lung fibroblasts. *Eur Respir J*. 2000;15(1):68–74. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15a13.x.
33. Rüdiger JJ, Gencay M, Yang JQ, et al. Fast beneficial systemic anti-inflammatory effects of inhaled budesonide and formoterol on circulating lymphocytes in asthma. *Respirology*. 2013;18(5):840–847. doi: 10.1111/resp.12104.
34. Abraha D, Cho SH, Agrawal DK, et al. (S,S)-formoterol increases the production of IL-4 in mast cells and the airways of a murine asthma model. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;133(4):380–388. doi: 10.1159/000077358.
35. Nielson CP, Hadjokas NE. Beta-adrenoceptor agonists block corticosteroid inhibition in eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):184–191. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9704070.
36. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):264–269. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01286.x.

37. Stelmach I, Gorski P, Jerzynska J, et al. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(1):67–73. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61913-8.
38. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest.* 2005;128(4):1936–1942. doi: 10.1378/chest.128.4.1936.
39. Долгушева Ю.А. *Применение селективных бета-адреномиметиков с разной продолжительностью действия у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с бронхообструктивной патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М.; 2015. [Dolgusheva YuA. *Primenenie selektivnykh beta-adrenomimetikov s raznoy prodolzhitel'nost'yu dejstviya u patsientov s arterial'noj gipertoniej v sochetanii s bronkho-obstruktivnoj patologiej.* [dissertation abstract] Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/primenenie-selektivnyh-beta-adrenomimetikov-s-raznoy-prodolzhitelnostyu-deystviya-u-patsientov-s-arterialnoy-gipertoniey->. Ссылка активна на 14.12.2018.
40. Cao Y, Gong W, Zhang H, et al. A comparison of serum and sputum inflammatory mediator profiles in patients with asthma and COPD. *J Int Med Res.* 2012;40(6):2231–2242. doi: 10.1177/030006051204000621.
41. Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):541–549. doi: 10.1164/rccm.201606-1179PP.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нистор Светлана Юрьевна*

науч. сотр. лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины

НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1, **тел.:**

e-mail: nistor.lana@mail.ru, **SPIN-код:** 9700-3167, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8983-230X>

Смолякова Екатерина Владимировна

аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»;

e-mail: smolyakovak@mail.ru, **SPIN-код:** 1751-0230, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1904-5319>

Климова Анна Алексеевна

соискатель отдела гипертензии, врач-кардиолог приемного отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»;

e-mail: ruanna89@mail.ru, **SPIN-код:** 8251-6964, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8320-3054>

Рвачёва Анна Валерьевна

ведущий науч. сотр. лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины

НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

e-mail: arvatcheva@mail.ru, **SPIN-код:** 5267-9598, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9277-2291>

Зыков Кирилл Алексеевич

докт. мед. наук, профессор РАН, врио директора ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России;

исполняющий обязанности заведующего кафедрой факультетской терапии

и профессиональных болезней, заведующий лабораторией пульмонологии отдела клинической медицины НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

e-mail: kirillaz@inbox.ru, **SPIN-код:** 6269-7990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>