

Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

Г.Р.Сергеева¹, А.В.Емельянов¹, Е.В.Лешенкова¹, А.А.Знахуренко¹, Н.З.Асатиани¹, А.Ш.Румянцев²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7 / 9

Информация об авторах

Сергеева Галина Раисовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Лешенкова Евгения Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Знахуренко Антонина Александровна — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru

Асатиани Нана Зауриевна — аспирант кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: nanuchiasatiani@yahoo.com

Румянцев Александр Шаликович — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (911) 267-74-13; e-mail: rash.56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>)

Резюме

По данным международных рекомендаций последних лет предлагается выделять бронхиальную астму (БА) с фиксированной обструкцией (ФО) в качестве отдельного фенотипа. **Целью** исследования явились клинично-функциональная характеристика и выявление факторов риска формирования фенотипа БА + ФО. **Материалы и методы.** Обследованы взрослые амбулаторные пациенты с БА ($n = 432$) и сочетанием БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вне обострения ($n = 58$). Выполнялись сбор анамнеза, объективное обследование, спирометрия с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания), оценка атопического статуса (кожные пробы или специфические IgE в сыворотке крови). Определялось содержание эозинофилов и нейтрофилов в периферической крови (импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе). Оксид азота выдыхаемого воздуха измерялся на хемилуминесцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Оценивались контроль над БА и качество жизни пациентов при помощи русскоязычных версий теста по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire — ACQ-5) и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ) соответственно. Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica 10. Статистически значимой считалась величина двустороннего $p < 0,05$. **Результаты.** Среди больных БА без ХОБЛ встречаемость ФО составила 31 %, при этом наиболее часто (60 %) ФО выявлялась при БА тяжелого течения и реже — при легком (7 %) и среднетяжелом (36 %) течении болезни. Среди пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ преобладало тяжелое течение заболевания — 77 %. Пациенты с ФО были старше и длительность заболевания у них была больше. Наличие ФО сопровождалось более низкими показателями функции легких, большей частотой положительных маркеров эозинофильного воспаления, худшими показателями контроля над БА и качества жизни, более высокой потребностью в препаратах неотложной помощи и лекарственных средствах для поддерживающего лечения БА, в т. ч. биологической терапии, большим использованием ресурсов здравоохранения. К факторам риска возникновения ФО у больных БА относятся дебют БА в возрасте до 25 лет (отношение шансов (odds ratio — OR) — 1,6), сенсибилизация к клещам домашней пыли (OR — 1,8), пассивное курение (OR — 6,5), перенесенные в течение жизни пневмонии (OR — 3,0). **Заключение.** Сочетание БА + ФО может рассматриваться в качестве отдельного фенотипа заболевания с более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фиксированная обструкция дыхательных путей, факторы риска.

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Асатиани Н.З., Румянцев А.Ш. Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 295–304. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304

Fixed airflow obstruction in patients with asthma

Galina R. Sergeeva¹, Aleksandr V. Emel'yanov¹, Evgeniya V. Leshenkova¹, Antonina A. Znakhurenko¹, Nana Z. Asatiani¹, Alexander Sh. Rumyantsev²

1 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia;

2 – Saint-Petersburg Federal State University; Ministry of Education and Sciences of Russian Federation: Universitetskaya naberezhnaya 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Author information

Galina R. Sergeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Eugenia V. Leshenkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)
Antonina A. Znakhurenko, Assistant Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru
Nana Z. Asatiani, postgraduate student, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: nanuchiasatiani@yahoo.com
Alexander Sh. Rummyantsev, Doctor of Medicine, Professor, Faculty therapy Department, Saint-Petersburg Federal State University; Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (911) 267-74-13; e-mail: rash.56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>)

Abstract

According to international guidelines in recent years, it has been proposed that bronchial asthma (BA) with fixed airflow obstructions (FAO) be identified as a separate phenotype. **The aim** of the study was the clinical and functional characterization and identification of risk factors for the formation of the phenotype BA with FAO. **Methods.** We examined adult outpatients with BA ($n = 432$) and a combination of BA and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation ($n = 58$). Anamnesis collection, objective examination, spirometry with the assessment of obstruction reversibility (spirometry 2120 Vitalograph, UK), atopic status assessment (skin samples or specific IgE in serum) were performed. The level of eosinophils and neutrophils in peripheral blood was determined (by the impedance method on the automatic haemoanalyzer). Nitric oxide of exhaled air was measured by a chemiluminescent gas analyzer (Logan 4100, UK). BA control and quality of life of patients were evaluated using the Russian language versions of the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) and the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) respectively. Statistical analysis was carried out using parametric and non-parametric methods using the application program package Statistica 10. The value of bilateral $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results.** Among patients with BA without COPD, the incidence of FAO was 31%, with the most frequent (60%) FAO was found in severe BA and less often – in the mild (7%) and medium (36%) course of the disease. Among patients with a combination of BA and COPD, a severe course of the disease prevailed – 77%. Patients with FAO were older and had a longer duration of disease. The presence of FAO was accompanied by lower rates of pulmonary function, a higher frequency of positive markers of eosinophilic inflammation, worse indicators of control over BA and quality of life, a higher need for “emergency” drugs and drugs to support the treatment of BA, including biological therapy, increased use of healthcare resources. The risk factors for FAO in patients with BA include the debut of BA under 25 years of age (odds ratio (OR) – 1.6), sensitization to ticks of house dust (OR – 1.8), passive smoking (OR – 6.5), suffered during the life of pneumonia (OR – 3.0). **Conclusion.** The combination of BA + FAO can be considered as a separate phenotype of the disease with a more severe course and less favorable prognosis.

Key words: bronchial asthma, fixed airway obstruction, risk factors.

For citation: Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A., Asatiani N.Z., Rummyantsev A.Sh. Fixed airflow obstruction in patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 295–304 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, которое характеризуется, как правило, обратимыми нарушениями бронхиальной проходимости [1] и хорошим ответом на лечение. Для оценки обратимости обструкции используется бронхолитический тест, который считается положительным при приросте объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 12 % и 200 мл от исходного уровня [1]. Вместе с тем у некоторых больных БА выявляется фиксированная обструкция (ФО), которая определяется как отсутствие нормализации соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 0,7$ после ингаляции бронхолитического препарата [2–4] и напоминает персистирующую бронхиальную обструкцию при ХОБЛ. При наличии ФО нередко бывает трудно достичь контроля над БА у пациентов даже при использовании высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [5]. В международных и российских рекомендациях по диагностике и ведению больных БА, опубликованных в последние годы, эту форму болезни предлагается выделять в качестве отдельного фенотипа [1, 6]. Частота развития, особенности течения и причины формирования ФО у больных БА изучены пока недостаточно.

Целью настоящей работы явилась клиническая характеристика больных БА + ФО (ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$ после пробы с бронхолитическим препаратом) и выявление факторов риска (ФР) ее развития.

Материалы и методы

Обследованы амбулаторные пациенты с БА ($n = 432$) в возрасте 18 лет – 81 года и больные с сочетанием

БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ($n = 58$) в возрасте 41 года – 82 лет (табл. 1). Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации; все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 2 от 12.02.20). Диагностика БА и ее сочетания с ХОБЛ осуществлялась согласно международным рекомендациям Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma – GINA*) [1]. У больных выполнялись спирометрия с оценкой обратимости обструкции (прироста ОФВ₁ на 12 % и 200 мл) и соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции 400 мкг сальбутамола (спирограф 2120, *Vitalograph*, Великобритания), определялся показатель индекса массы тела (ИМТ). Атопический статус оценивался по результатам кожных проб (прик-тесты) или уровню специфических иммуноглобулинов (Ig) E в сыворотке крови к основным ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли, пыльца деревьев, трав и сорняков, аллергены животных (кошка, собака), грибковые аллергены). Количество эозинофилов периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилуминисцентном газоанализаторе (*Logan 4100*, Великобритания). Качество жизни (КЖ) пациентов

Таблица 1
Характеристика пациентов с бронхиальной астмой
Table 1
Characteristics of patients with bronchial asthma

Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО $n = 299$	БА с ФО $n = 135$	БА с ХОБЛ $n = 58$			
Мужчины, %	104 (35)	42 (31)	29 (50)	$> 0,05$	0,0311	0,0125
Возраст, годы	$44,4 \pm 15,3$	$53,2 \pm 13,3$	$59,1 \pm 8,4$	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
ИМТ	$26,9 \pm 5,7$	$27,7 \pm 5,7$	$27,0 \pm 6,2$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Степень тяжести БА, %						
• легкая	137 (46)	11 (8)	0	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0266
• средняя	129 (43)	71 (53)	13 (23)	$\geq 0,05$	0,0044	0,0001
• тяжелая	33 (11)	53 (39)	45 (77)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Лица с высшим образованием, %	215 (72)	70 (52)	21 (36)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0412
Возраст постановки диагноза БА, годы	$33,4 \pm 18,9$	$36,2 \pm 17,7$	$42,9 \pm 18,4$	$\geq 0,05$	0,0006	0,0230
Длительность БА, годы	$11,4 \pm 11,6$	$17,6 \pm 14,0$	$15,8 \pm 17,4$	0,0001	0,0190	$\geq 0,05$
Наличие стойкой утраты трудоспособности, %	45 (15)	58 (43)	38 (66)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0034
Госпитализации по поводу БА в анамнезе, n	$1,2 \pm 2,8$	$3,5 \pm 5,2$	$4,3 \pm 4,4$	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
Пребывание в ОРИТ в анамнезе, n	$0,1 \pm 0,7$	$0,5 \pm 1,3$	$0,3 \pm 0,8$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Интубации в анамнезе, n	$0,02 \pm 0,17$	$0,11 \pm 0,48$	$0,07 \pm 0,26$	0,0060	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение.

Note: data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

и уровень контроля над БА определялись при помощи русскоязычных версий респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ) и опросника по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) соответственно.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Риски оценивались при проведении пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$. Для расчетов использовался пакет прикладных статистических программ *Statistica Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США)*.

Результаты и обсуждение

Характеристика обследованных больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ФО дыхательных путей представлена в табл. 1.

По данным табл. 1 продемонстрировано, что пациенты с БА + ФО по сравнению с больными БА без ФО были старше, у них отмечен более низкий уровень образования, диагноз БА им устанавливался позднее, продолжительность болезни была больше. У них реже встречалось легкое и чаще – тяжелое течение БА, стойкая утрата трудоспособности и история предшествующих госпитализаций по поводу обострений БА, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и интубаций по поводу астматического статуса. У больных

БА без сопутствующей ХОБЛ ФО выявлена в 31 % случаев.

При сопутствующей ХОБЛ, характеризующейся наличием ФО у всех пациентов, чаще встречались больные БА мужского пола, более старшего возраста, более низкого образовательного уровня и с большей продолжительностью БА; реже отмечался ранний (до 12 лет) дебют БА (19 % – при БА без ФО, 11 % – при БА + ФО, 4 % – при сочетании БА и ХОБЛ; $p < 0,05$). При сочетании БА и ХОБЛ чаще отмечалось тяжелое течение болезни и стойкая утрата трудоспособности.

Показатель ОФВ₁ / ФЖЕЛ после пробы с бронхолитическим препаратом при БА легкой степени составил $0,81 \pm 0,08$ – значительно выше, чем при БА средней степени тяжести ($0,74 \pm 0,13$; $p < 0,001$) и тяжелой ($0,66 \pm 0,15$; $p < 0,001$) БА. При сочетании БА и ХОБЛ легкого течения БА не отмечено. Постбронходилатационные показатели ОФВ₁ / ФЖЕЛ в этой группе не различались при БА средней тяжести ($0,55 \pm 0,10$) и тяжелого ($0,51 \pm 0,10$; $p > 0,05$) течения и были значительно выше у пациентов с изолированной среднетяжелой БА ($0,74 \pm 0,13$), чем при сочетании БА средней тяжести и ХОБЛ ($0,55 \pm 0,10$; $p < 0,001$), а также при сравнении изолированной БА тяжелого течения и БА + ХОБЛ ($0,66 \pm 0,15$ vs $0,51 \pm 0,10$ соответственно; $p < 0,001$).

Частота ФО у больных изолированной БА и БА + ХОБЛ представлена на рис. 1. Среди больных БА без сопутствующей ХОБЛ частота ФО составила 31 % и при БА средней тяжести встречалась чаще, чем при легкой, а при тяжелой – чаще, чем при средней степени тяжести. При сочетании БА и ХОБЛ у всех пациентов после ингаляции бронхолитического препарата отмечен показатель соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$.

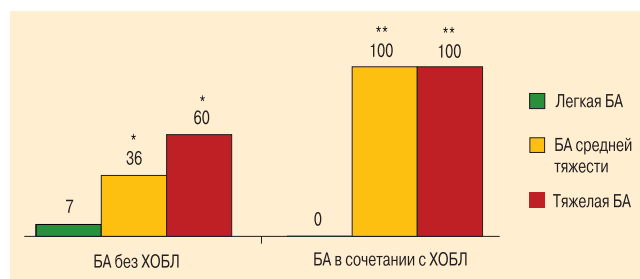


Рис. 1. Частота фиксированной обструкции у больных бронхиальной астмой при различной степени тяжести течения, %
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – $p < 0,001$ для БА без ХОБЛ vs БА + ХОБЛ; ** – $p < 0,001$ для легкой vs средней vs тяжелой БА.

Figure 1. Frequency of fixed airway obstruction in patients with different severity of bronchial asthma flow, %
Note: *, $p < 0,001$ – Asthma without COPD vs Asthma + COPD; **, $p < 0,001$ – for light vs medium vs heavy bronchial asthma.

При анализе ФР развития обострений или потери контроля над БА (табл. 2) выявлено, что больные БА + ФО чаще и дольше подвергались воздействию пассивного курения и чаще держали дома живот-

ных (кошки, собаки, хомяки, крысы, хорьки и др.) и птиц (попугаи, канарейки, голуби, вороны), чем пациенты с БА без ФО. При наличии сопутствующей ХОБЛ у больных БА чаще отмечались курение в анамнезе и активное курение в момент обследования, а также более высокий индекс курения (ИК), длительное воздействие пассивного курения (дома и на работе) и профессиональные вредности (пыли, химикаты, биологически активные вещества и др.). Пациенты с БА + ФО реже курили, ИК у них был более низким, они реже подвергались воздействию неблагоприятных условий труда, чем больные с сочетанием БА и ХОБЛ.

При определении фенотипов БА (рис. 2) выявлено, что при наличии ФО чаще выявлялись гормонозависимая БА и различные варианты неаллергической (инфекционно-зависимой, нервно-психической, физического усилия и т. п.) БА, чем при БА без ФО. При наличии сопутствующей ХОБЛ у больных БА реже выявлялась атопия и чаще встречалась неаллергическая БА, чем при БА без ФО. Частота аспириновой

Таблица 2
Факторы риска обострений и потери контроля над бронхиальной астмой
Table 2
Risk factors of asthma control loss and exacerbations in patients with bronchial asthma

Факторы риска	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО $n = 299$	БА с ФО $n = 135$	БА с ХОБЛ $n = 58$			
Курят в настоящее время, n (%)	38 (13)	13 (10)	31 (53)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Курили ранее, n (%)	69 (23)	30 (22)	24 (42)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
ИК, пачко-лет	$11,8 \pm 12,0$	$13,1 \pm 11,4$	$38,6 \pm 21,3$	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Пассивное курение, n (%)	53 (18)	40 (30)	23 (40)	0,0050	0,0002	$\geq 0,05$
Длительность пассивного курения, годы	$3,2 \pm 8,5$	$9,5 \pm 16,7$	$14,7 \pm 21,4$	0,0004	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
Наличие профессиональных вредностей, n (%)	47 (16)	27 (20)	25 (43)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Неблагоприятные бытовые условия (влажность и плесневые грибы в квартирах), n (%)	18 (6)	8 (6)	5 (9)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Наличие животных дома, n (%)	84 (28)	58 (43)	24 (41)	0,0020	0,0483	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИК – индекс курения; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, либо n (%).

Note: data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

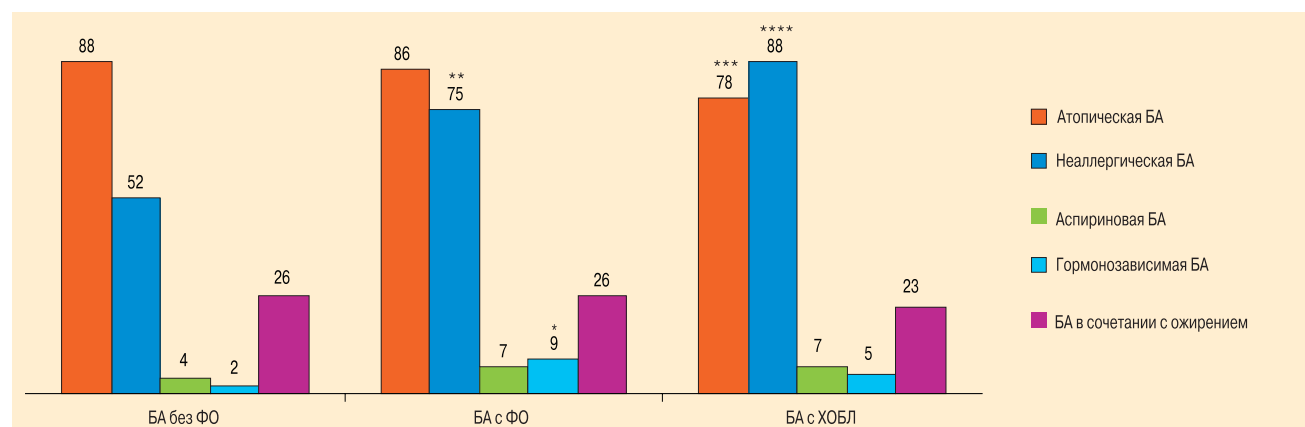


Рис. 2. Фенотипы бронхиальной астмы, %

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция (fixed airflow obstruction – FAO); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких – COPD; * – $p = 0,0009$ – БА + ФО vs БА без ФО; ** – $p = 0,0001$ – БА + ФО vs БА без ФО; *** – $p = 0,0476$ – БА + ХОБЛ vs БА без ФО; **** – $p = 0,0001$ – БА + ХОБЛ vs БА без ФО.

Figure 2. Phenotypes of bronchial asthma, %
Note: *, $p = 0,0009$ – Asthma + FAO vs Asthma without FAO; **, $p = 0,0001$ – Asthma + FAO vs Asthma without FAO; ***, $p = 0,0476$ – Asthma + COPD vs Asthma without FAO; ****, $p = 0,0001$ – Asthma + COPD vs Asthma without FAO.

БА и БА в сочетании с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) БА не различалась при наличии или отсутствии ФО.

При изучении спектра сенсибилизации к основным ингаляционным аллергенам у пациентов с БА наиболее часто отмечалась аллергия к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). У больных БА без ФО положительные кожные пробы и / или повышенный уровень специфических IgE к клещам домашней пыли встречались реже (76 %), чем при ее наличии (86 %; $p = 0,0315$). Частота сенсибилизации к пылевым, эпидермальным, грибковым и пищевым аллергенам у пациентов с ФО и без таковой существенно не различалась.

В анамнезе у больных БА + ФО (табл. 3) чаще, чем без таковой, отмечались перенесенные операции в полости носа (полипэктомии, подслизистая резекция нижних носовых раковин, пластика носовой перегородки и др.), пневмонии и острые бронхиты, большая продолжительность аллергического ринита. При наличии сопутствующей ХОБЛ при БА реже встречался аллергический ринит, в анамнезе чаще отмечались острые бронхиты и пневмонии по сравнению с БА без ФО. Частота полипоза носа, синуситов, гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни и перенесенного туберкулеза легких не различалась в группах сравнения.

При наличии ФО у больных БА чаще использовались лекарственные препараты большинства групп (табл. 4), применяемых в лечении данного заболевания, — иГКС, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и их комбинации, системные глюкокортикостероиды (сГКС), при этом антагонисты рецепторов лейкотриенов назначались реже. У пациентов с ФО по сравнению с лицами без таковой установлены более высокие суточная потребность в препаратах неотложной помощи ($4,2 \pm 0,3$ ингаляций vs $2,4 \pm 0,2$ ингаляций в сутки; $p < 0,0001$) и суточная доза иГКС ($920 \pm 50 \text{ мкг}$ vs $744 \pm 38 \text{ мкг}$ в сутки по бронходилатационному препарату; $p = 0,0003$), а также более высокая приверженность использованию иГКС (65 % vs 50 %; $p = 0,0370$). Омализумаб применялся у 2 больных БА + ФО. При сочетании БА и ХОБЛ чаще назначались препараты теофиллина и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), отмечалось более частое использование короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) ($6,1 \pm 0,4$ ингаляции vs $2,4 \pm 0,2$ ингаляции в сутки при обратимой обструкции ($p < 0,0001$) по сравнению с ФО — $4,2 \pm 0,3$ ингаляции в сутки;

Таблица 3
Сопутствующие заболевания у пациентов с бронхиальной астмой; n (%)
Table 3
Concomitant diseases in patients with bronchial asthma; n (%)

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО n = 299	БА с ФО n = 135	БА с ХОБЛ n = 58			
Аллергический ринит	244 (82)	112 (83)	40 (69)	$\geq 0,05$	0,0269	0,0314
Полипоз носа	29 (10)	20 (15)	4 (7)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Синусит	90 (30)	53 (39)	15 (26)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Перенесенные операции в полости носа	20 (7)	20 (15)	6 (10)	0,0085	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Пневмонии в анамнезе	90 (30)	70 (52)	37 (64)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
Частые острые бронхиты и респираторные заболевания в анамнезе	214 (72)	111 (82)	53 (91)	0,0269	0,0008	$\geq 0,05$
Перенесенный туберкулез легких	21 (7)	7 (5)	7 (12)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	55 (18)	29 (21)	14 (24)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 4
Лечение больных бронхиальной астмой; n (%)
Table 4
Treatment of patients with bronchial asthma; n (%)

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО n = 299	БА с ФО n = 135	БА с ХОБЛ n = 58			
иГКС	148 (50)	94 (70)	46 (79)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
иГКС/ДДБА	113 (38)	78 (58)	32 (55)	$< 0,0001$	0,0152	$\geq 0,05$
Постоянный прием сГКС	7 (2)	12 (9)	5 (9)	0,0021	0,0157	$\geq 0,05$
Препараты теофиллина	33 (11)	24 (18)	22 (38)	$\geq 0,05$	0,0003	$\geq 0,05$
АХДД	5 (2)	5 (4)	16 (28)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
АЛП	37 (12)	6 (4)	2 (3)	0,0098	0,0449	$\geq 0,05$
АСИТ	4 (1)	4 (3)	1 (2)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; АЛП – антагонисты рецепторов лейкотриенов; АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия.

$p < 0,0001$) и более высокие суточные дозы ИГКС ($1\,011 \pm 57$ мкг vs 744 ± 38 мкг в сутки по бронходилатационному препарату; $p = 0,0006$) по сравнению с БА без сопутствующей ХОБЛ.

Контроль над БА, оцененный по среднему баллу вопросника ACQ-5, при отсутствии ФО был лучше ($1,6 \pm 1,3$ балла), чем при ее наличии ($2,2 \pm 1,3$ балла; $p = 0,0002$) или при сочетании БА и ХОБЛ ($2,3 \pm 1,3$ балла; $p = 0,0090$). Доля больных с неконтролируемым течением БА была меньше среди больных БА без ФО (47 %) по сравнению с БА + ФО (65 %; $p = 0,0005$) или при сочетании БА и ХОБЛ (66 %; $p = 0,0081$).

Показатели КЖ согласно вопроснику SGRQ у больных БА + ФО по всем шкалам — «Симптомы» (57 ± 26 vs 48 ± 26 ; $p = 0,007$), «Активность» (48 ± 23 vs 38 ± 26 ; $p = 0,0010$), «Влияние» (35 ± 22 vs 29 ± 22 ; $p = 0,047$) и общий балл SGRQ (43 ± 20 vs 35 ± 22 ; $p = 0,0050$) были хуже, чем у лиц без ФО. При сочетании БА + ХОБЛ ограничение по шкале активности было более выражено (57 ± 22), чем при изолированной БА, в т. ч. при БА + ФО (48 ± 23 ; $p = 0,0400$).

При исследовании маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных БА (табл. 5) выявлено, что при наличии ФО уровень FeNO был выше, а содержание эозинофилов в периферической крови не различалось по сравнению с пациентами без ФО. При сочетании БА и ХОБЛ уровни маркеров были значимо ниже, чем при БА + ФО. Уровни FeNO и эозинофилов периферической крови не различались у больных БА, ранее получавших или не получавших ИГКС вне зависимости от наличия или отсутствия у них ФО или сопутствующей ХОБЛ. Средний уровень общего IgE в сравниваемых группах не различался, но частота $\text{IgE} \geq 100$ МЕ / мл была выше у больных БА + ФО.

При наличии ФО одновременно 3 повышенных маркера ($\text{FeNO} \geq 25$ ppb, содержание эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл. / мкл и $\text{IgE} \geq 100$ МЕ / мл) встречались чаще (14 % vs 7 % соответственно; $p = 0,0470$), а нормальные уровни био-

маркеров выявлялись значимо реже (12 % vs 23 %; $p = 0,0100$), чем в отсутствие ФО, или при сочетании БА и ХОБЛ (12 % vs 24 %; $p = 0,0410$). Наличие 2 или хотя бы 1 положительного маркера эозинофильного воспаления с равной частотой встречались у пациентов с БА + ФО и без таковой.

Согласно результатам спирометрического обследования, относительные (%) и абсолютные (л) значения ОФВ_1 до и после пробы с бронхолитическим препаратом (табл. 6) были значимо ниже у пациентов с БА + ФО, чем при отсутствии ФО и при этом выше, чем при сочетании БА и ХОБЛ. Относительный (%) прирост ОФВ_1 после бронхолитической пробы и частота положительной пробы с бронходилататором у пациентов с БА были больше при наличии ФО, чем без таковой. При БА + ФО относительные и абсолютные значения прироста ОФВ_1 , а также частота положительной пробы были выше, чем при сочетании БА и ХОБЛ. Если совокупно рассматривать больных БА (с ФО и без таковой), то значения бронхолитической пробы и встречаемость прироста > 12 % и 200 мл не отличались от таковой у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ. Показатель $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ после пробы с бронхолитическим препаратом был больше среди больных БА без ФО, чем при наличии ФО.

По результатам логистического регрессионного анализа риск формирования ФО у больных БА статистически значимо увеличивался при наличии следующих факторов: при возникновении БА до 25 лет — в 1,6 раза ($\chi^2 = 5,058$; $p = 0,0245$), при отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям — в 1,7 раза ($\chi^2 = 6,497$; $p = 0,010$), при наличии аллергии к клещам домашней пыли — в 1,8 раза ($\chi^2 = 4,887$; $p = 0,027$), при пассивном курении — в 6,5 раза ($\chi^2 = 11,769$; $p = 0,0006$), при перенесенных в течение жизни пневмониях — в 3 раза ($\chi^2 = 13,195$; $p = 0,0002$), при затяжных бронхитах — в 3 раза ($\chi^2 = 9,2269$; $p = 0,002$). Отсутствие контроля над БА (отношение шансов (*odds ratio* — OR) — 7,3; $\chi^2 = 7,3199$; $p = 0,006$) и более низкие показатели КЖ

Таблица 5
Маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой

Table 5
Markers of eosinophilic airway inflammation in patients with bronchial asthma

Маркер	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО	БА с ФО	БА с ХОБЛ			
FeNO, ppb	$34,2 \pm 33,6$	$43,0 \pm 42,9$	$25,9 \pm 21,2$	0,0443	$\geq 0,05$	0,0381
n	238	102	30			
FeNO ≥ 25 ppb, %	117 (49)	55 (54)	11 (37)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Количество эозинофилов периферической крови, кл. / мкл	349 ± 341	382 ± 339	246 ± 216	$\geq 0,05$	0,033	0,014
n	197	109	55			
Эозинофилы периферической крови ≥ 150 кл. / мкл, %	146 (74)	82 (75)	30 (55)	$\geq 0,05$	0,0074	0,0102
IgE общий, МЕ / мл	332 ± 542	493 ± 1518	393 ± 967	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
n	111	60	37			
IgE ≥ 100 МЕ / мл, %	61 (55)	45 (75)	22 (59)	0,0101	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: положительные маркеры эозинофильного воспаления — FeNO ≥ 25 ppb, эозинофилы периферической крови ≥ 150 кл. / мкл; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — стандартное отклонение, либо n (%).

Note: positive markers of eosinophilic inflammation: FeNO ≥ 25 ppb, eosinophils of peripheral blood ≥ 150 cells/ μL ; data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

Таблица 6
Результаты спирометрии у больных бронхиальной астмой
Table 6
Spirometry results in patients with bronchial asthma

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО $n = 299$	БА с ФО $n = 135$	БА с ХОБЛ $n = 58$			
ОФВ ₁ до БД, л	2,84 ± 1,02	1,73 ± 0,70	1,37 ± 0,52	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ОФВ ₁ до БД, %доп.	88,1 ± 19,6	59,5 ± 16,9	48,0 ± 15,9	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Прирост ОФВ ₁ в пробе с БД:						
• мл	332 ± 280	371 ± 308	220 ± 210	≥ 0,05	0,0060	0,0007
• %	13,9 ± 14,6	23,2 ± 19,11	17,4 ± 15,4	< 0,0001	≥ 0,05	0,0220
Частота положительной пробы с БД (прирост ОФВ ₁ на ≥ 12 %)	42	69	45	< 0,0001	≥ 0,05	0,0016
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после БД	0,81 ± 0,08	0,60 ± 0,09	0,52 ± 0,10	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – положительная проба с бронходилататором – прирост ОФВ₁ ≥ 12 %, но ≥ 200 мл; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, либо n (%).

Note: *, positive sample with bronchodilator – increase in FEV₁ ≥ 12 %, but ≥ 200 ml; data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

по SGRQ по шкале «Активность» (OR – 35,5; $\chi^2 = 20,060$; $p = 0,00001$) и «Влияние» (OR – 6,9; $\chi^2 = 5,4673$; $p = 0,019$) были ассоциированы с частым наличием ФО.

У больных БА, которые чаще применяли препараты «скорой помощи» – КДБА, частота ФО была в 1,5 раза выше ($\chi^2 = 47,125$; $p = 0,0001$), при потребности в ДДБА риск повышался в 2,3 раза ($\chi^2 = 8,2892$; $p = 0,003$), ДДАХП – в 14,1 раза ($\chi^2 = 13,383$; $p = 0,0002$). У пациентов с БА, которым для лечения требовались иГКС, риск обнаружения ФО был повышен в 3,3 раза ($\chi^2 = 13,768$; $p = 0,0002$), при необходимости длительного использования сГКС (гормонозависимая БА) риск ФО возрастал в 11,1 раза ($\chi^2 = 10,165$; $p = 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ФО выявляется в 7 % случаев легкой, 36 % – средней тяжести и 60 % – тяжелой БА. Полученными данными подтверждаются результаты опубликованного ранее систематического обзора и метаанализа [7] 18 публикаций, посвященных проблеме персистирующей обструкции у детей и взрослых, по данным которых показано, что встречаемость ФО при нетяжелой БА составила 16 %, при тяжелой БА – 54 %. Сходные данные о частоте ФО (60 %) при тяжелой или трудной для лечения БА выявлены по результатам исследования TENOR [4]. По данным E.Konstantellou [8], у 35,3 % пациентов с БА, обратившихся в специализированные клиники, выявлена ФО, у большинства пациентов с ФО (71,7 %) – тяжелая БА, у пациентов без ФО тяжелая БА встречалась в 4,5 % случаев. Сходным образом среди пациентов с БА доля больных с ФО составила 31 %, при этом частота тяжелой БА среди пациентов с ФО – 39 %, среди больных без ФО – 11 %, при сочетании БА и ХОБЛ (когда у 100 % пациентов отмечена ФО) частота тяжелой БА достигала 77 % случаев.

Предполагается, что ФО при БА обусловлена ремоделированием дыхательных путей, которая у части пациентов развивается несмотря на лечение иГКС и ДДБА [8].

Наиболее значимыми ФР развития ФО у обследованных больных явились возникновение БА в воз-

расте до 25 лет (OR – 1,6), аллергия к клещам домашней пыли (OR – 1,8), пассивное курение (OR – 6,5) и перенесенные в течение жизни пневмонии (OR – 3,0).

В уже упоминавшемся систематическом обзоре [7] приводятся данные о повышенном риске наличия ФО при БА у лиц мужского пола (OR – 2,22), при воздействии курения (OR – 2,22) и более высоком уровне FeNO (OR – 2,16). В обследованной группе влияния пола пациентов на риск развития ФО не выявлено, что, возможно, связано с включением в исследование только взрослых больных БА и преобладанием женщин в группах с ФО и без таковой.

Установлено, что пациенты с ФО были старше, у них отмечено более длительное течение БА, что соответствует полученным ранее данным [4, 9]. В качестве ФР ФО также показаны принадлежность к негроидной расе, непереносимость ацетилсалициловой кислоты [4], дебют заболевания во взрослом возрасте [10, 11]. Согласно результатам исследования COREA [3], при тяжелой БА с развитием ФО были значимо связаны большая продолжительность болезни, более интенсивное курение и отсутствие риносинусита, в то время как атопический статус, частота обострений и клеточный состав индуцированной мокроты и не различались при наличии или отсутствии ФО. В то же время согласно данным, опубликованным в работе A. ten Brinke et al. [10] показано, что эозинофилия индуцированной мокроты является независимым ФР (OR – 8,9) персистирующего ограничения воздушного потока у некурящих больных тяжелой БА.

Имеющиеся данные о влиянии активного курения на возникновение ФО при БА противоречивы. В проспективном исследовании J.Vonk [12] курение не являлось значимым ФР ее развития при БА через 26 лет наблюдения. По данным D.Bumbacea [9] не выявлено различий по анамнезу курения, атопии, числу госпитализаций,шкалам КЖ и объему терапии иГКС или пероральными ГКС между пациентами с персистирующей обструкцией ДП и без таковой. Среди пациентов с БА без сопутствующей ХОБЛ ФО была в большей степени связана с воздей-

ствием и длительностью пассивного курения. Активное курение и величина ИК имели значение для величины постбронходилатационного ОФВ₁ / ФЖЕЛ у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ. Наблюдаемые различия могут быть связаны с тем, что в настоящей выборке обследованы только взрослые пациенты и сочетание БА + ХОБЛ рассматривалось отдельно.

Интересными представляются полученные данные о более высоком уровне FeNO при наличии ФО, что согласуется с результатами опубликованного ранее метаанализа [7]. Это подтверждает возможную роль эозинофильного воспаления в развитии ремоделирования дыхательных путей и персистирующей обструкции при БА [13–15].

Как известно, часто отмечается тяжелое течение БА + ФО, при котором трудно достичь контроля [3, 4, 16]. Установлено, что наихудший контроль над заболеванием отмечался при сочетании БА + ХОБЛ, наилучший — при БА без ФО, сочетание БА + ФО по уровню контроля занимало промежуточное положение между ними. Показатели КЖ у больных БА были хуже при наличии ФО, особенно у больных с сочетанием БА и ХОБЛ (шкала «Активность»), что подчеркивает значение снижения физической активности уже на ранних стадиях развития ХОБЛ.

В работе *C.S. Ulrik, V. Backer* [17] показано, что персистирующая обструкция ДП с течением времени (10-летнее наблюдение) чаще формировалась у пациентов с БА, длительно получавших пероральные ГКС, у которых при включении отмечался более высокий прирост в пробе с бронхолитическим препаратом. Установлено, что прирост ОФВ₁ после бронхолитической пробы и частота положительной пробы с бронходилататором у пациентов с БА был выше при наличии ФО. Показано также, что длительное использование сГКС (гормоназависимая БА), более высокая потребность в иГКС и скоропомощных препаратах были ассоциированы с более высоким риском ФО.

В проспективном исследовании *M. Contoli* [2] выявлено, что при наличии ФО у больных БА отмечалось ускоренное снижение ОФВ₁, сопоставимое с ХОБЛ, что было существенно больше, чем при обратимой обструкции, а частота обострений у пациентов с БА без ФО — ниже, чем у больных БА + ФО и при ХОБЛ. В настоящей работе ретроспективно оценивалось наличие в анамнезе госпитализаций, количество госпитализаций в отделения общего профиля и ОРИТ, а также количество интубаций трахеи по поводу тяжелых обострений БА. При БА без ФО все эти показатели были ниже, чем при БА + ФО или при сочетании БА и ХОБЛ, что позволяет говорить о более тяжелом течении и более высокой потребности в использовании ресурсов здравоохранения при наличии ФО у пациентов с БА. По данным *E. Konstantellou* [8] выделен отдельный клинический фенотип БА + ФО, при котором отмечается более тяжелое течение и требуется интенсивное лечение.

По результатам метаанализа [7] более низкий риск ФО отмечался при наличии ринита, атопии

и атопического дерматита. По результатам настоящей работы не получено данных в пользу снижения частоты ФО у пациентов с этими заболеваниями. По данным работы *H. Lee et al.* [4], к протективным факторам отнесены наличие у пациентов высшего образования, животных в доме и сенсibilизация к пыли. В настоящем исследовании частота атопии не различалась у пациентов с ФО (87 %) и без таковой (86 %), но при сенсibilизации к клещам домашней пыли риск ФО повышался в 1,8 раза. Гормоназависимая БА чаще встречалась при ФО (9 %), чем без таковой (2 %). При наличии ФО использовались более высокие дозы иГКС и биологические препараты, которые у пациентов без ФО не применялись.

Известно, что по клинико-функциональным характеристикам БА с персистирующей бронхиальной обструкцией может напоминать ХОБЛ. Различия между ними заключаются в том, что ускоренное снижение ОФВ₁ при ХОБЛ ассоциировано с нейтрофильным воспалением ДП, развитием эмфиземы и уменьшением диффузионной способности легких. При БА + ФО падение легочной функции связано с эозинофилией индуцированной мокроты и повышенным уровнем оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO), однако при этом развитие эмфиземы легких нехарактерно. Соответственно при использовании современной имидж-диагностики (компьютерная томография) представляется в ряде случаев возможным разделить БА + ФО и сочетание БА и ХОБЛ. При сравнении БА у некурящих с ФО и сочетанием БА и ХОБЛ у курящих показано, что курение способствует худшему контролю над БА (АСQ-5) и КЖ по данным вопросника по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой (*Asthma Quality of Life Questionnaire* — AQLQ). Остаточный объем легких у курящих больных с ФО был больше, а диффузионная способность по монооксиду углерода — ниже и при этом не выявлено отличий в характеристиках системного воспаления и воспаления нижних ДП [18].

Заключение

В настоящей работе выявлены различия между пациентами с БА + ФО и сочетанием БА и ХОБЛ. Установлено, что среди больных БА + ФО дыхательных путей без сопутствующей ХОБЛ чаще встречались лица женского пола, более молодого возраста, с более высоким уровнем образования. Диагноз БА им ставился раньше, у них чаще отмечалось легкое и средней тяжести течение БА и реже встречалась тяжелая БА. Такие пациенты реже госпитализировались по поводу обострений болезни, у них реже развивалась стойкая утрата трудоспособности, чем у больных с сочетанием БА и ХОБЛ. Контроль над БА по результатам АСQ-5 и КЖ больных БА + ФО (особенно по шкале активности SGRQ) при отсутствии ХОБЛ были выше. Отмечены достоверно более высокие относительные и абсолютные значения ОФВ₁ при БА + ФО, более низкие показатели прироста ОФВ₁ и частоты положительной бронхо-

литической пробы, чем при сочетании БА и ХОБЛ. Соответственно по клинко-функциональным характеристикам БА + ФО занимает некоторое промежуточное положение между классической БА с обратимой обструкцией и БА, сочетающейся с ХОБЛ.

По данным работ [19, 20] показано, что фенотип БА + ФО является преимущественно стабильным, однако у небольшой части пациентов при использовании регулярной терапии ИГКС и отказе от курения ФО может нивелироваться. При выявлении ФО и ФР ее формирования при БА, помимо проведения адекватного лечения, настоятельно требуется прекращение воздействия триггеров — исключение пассивного и активного курения, элиминация аллергенов, вакцинация против гриппа и пневмококка.

Таким образом, ФО у больных БА ассоциирована с более тяжелым течением заболевания, худшим контролем над БА и КЖ пациентов, более низкими функциональными показателями, повышенной потребностью в лекарственной терапии и более частом использовании ресурсов здравоохранения. По клинко-функциональным характеристикам БА + ФО занимает промежуточное положение между классической БА и БА в сочетании с ХОБЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interests

There is no conflict of interest. The study was not supported.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Report. Available at: www.ginasthma.org
- Contoli M., Baraldo S., Marku B. et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (4): 830–837. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.003.
- Lee T., Lee Y.S., Bae Y.J. et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir. Res.* 2011; 12: 1. DOI: 10.1186/1465-9921-12-1.
- Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest.* 2007; 132 (6): 1882–1889. DOI: 10.1378/chest.07-0713.
- Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Коровина О.В. и др. Современная терапия бронхиальной астмы. *Российский семейный врач.* 2012; 16 (2): 9–15. DOI: 10.17816/RFD.201229-15.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: <https://spulmo.ru/>
- Zhang L., He L., Gong J., Liu C. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 9868704. DOI: 10.1155/2016/9868704.
- Konstantellou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1404–1409. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.009.
- Bumbacea D., Campbell D., Nguyen L. et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (1): 122–128. DOI: 10.1183/09031936.04.00077803.
- ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 744–748. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026.
- Boulet L.P. Irreversible airway obstruction in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2009; 9 (2): 168–173. DOI: 10.1007/s11882-009-0025-2.
- Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I. et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003; 58 (4): 322–327. DOI: 10.1136/thorax.58.4.322.
- Mogensen I., Alving K., Bjerg A. et al. Simultaneously elevated exhaled nitric oxide and serum-eosinophil cationic protein relate to recent asthma events in asthmatics in a cross-sectional population-based study. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (12): 1540–1548. DOI: 10.1111/cea.12792.
- Oishi K., Hirano T., Suetake R. et al. A trial of oral corticosteroids for persistent systemic and airway inflammation in severe asthma. *Immun. Inflamm. Dis.* 2017; 5 (3): 261–264. DOI: 10.1002/iid3.166.
- Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
- Ненашева Н.М., Белевский А.С., Фассахов Р.С., Емельянов А.В. Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля. *Российский аллергологический журнал.* 2016; (4-5): 43–54.
- Ulrik C.S., Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 892–896. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x.
- Boulet L.P., Boulay M.È., Dérival J.L. et al. Asthma-COPD overlap phenotypes and smoking: Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD.* 2018; 15 (2): 130–138. DOI: 10.1080/15412555.2017.1395834.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В. и др. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Российский аллергологический журнал.* 2017; 14 (1): 129–131.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В. и др. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой по данным ретроспективного исследования. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (1, ч. 2): 87–90.

Поступила 04.06.20

References

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Report. Available at: www.ginasthma.org
- Contoli M., Baraldo S., Marku B. et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (4): 830–837. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.003.

3. Lee T., Lee Y.S., Bae Y.J. et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir. Res.* 2011; 12: 1. DOI: 10.1186/1465-9921-12-1.
4. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest.* 2007; 132 (6): 1882–1889. DOI: 10.1378/chest.07-0713.
5. Emel'yanov A.V., Sergeeva G.R., Korovina O.V. et al. [Modern treatment of asthma]. *Rossiyskiy semeynyy vrach.* 2012; 16 (2): 9–15. DOI: 10.17816/RFD201229-15 (in Russian).
6. [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma]. Russian Respiratory Society. 2016. Available at: <https://spulmo.ru/> (in Russian).
7. Zhang L., He L., Gong J., Liu C. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 9868704. DOI: 10.1155/2016/9868704.
8. Konstantellou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1404–1409. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.009.
9. Bumbacea D., Campbell D., Nguyen L. et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (1): 122–128. DOI: 10.1183/09031936.04.00077803.
10. ten Brinke A., Zwirnerman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 744–748. DOI: 10.1164/ajrcm.164.5.2011026.
11. Boulet L.P. Irreversible airway obstruction in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2009; 9 (2): 168–173. DOI: 10.1007/s11882-009-0025-2.
12. Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I. et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003; 58 (4): 322–327. DOI: 10.1136/thorax.58.4.322.
13. Mogensen I., Alving K., Bjerg A. et al. Simultaneously elevated exhaled nitric oxide and serum-eosinophil cationic protein relate to recent asthma events in asthmatics in a cross-sectional population-based study. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (12): 1540–1548. DOI: 10.1111/cea.12792.
14. Oishi K., Hirano T., Suetake R. et al. A trial of oral corticosteroids for persistent systemic and airway inflammation in severe asthma. *Immun. Inflamm. Dis.* 2017; 5 (3): 261–264. DOI: 10.1002/iid3.166.
15. Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
16. Nenashva N.M., Belevskiy A.S., Fassakhov R.S., Emel'yanov A.V. [Phenotypes of difficult to treat bronchial asthma: opportunities to achieve control]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2016; (4-5): 43–54 (in Russian).
17. Ulrik C.S., Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 892–896. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x.
18. Boulet L.P., Boulay M.È., Dérival J.L. et al. Asthma-COPD overlap phenotypes and smoking: Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD.* 2018; 15 (2): 130–138. DOI: 10.1080/15412555.2017.1395834.
19. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V. et al. [Stability of fixed airway obstruction in patients with bronchial asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2017; 14 (1): 129–131 (in Russian).
20. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V. et al. [Stability of fixed airway obstruction in patients with bronchial asthma according to a retrospective study]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2018; 15 (1, Pt 2): 87–90 (in Russian).

Received: June 04, 2020