

Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

С.В. Чубарова^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, О.П. Ищенко^{1,2}, А.Ю. Крапошина¹, И.А. Соловьева^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2}, А.Б. Салмина¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Резюме

Дифференцированный подход к диагностике бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой. В последние годы сочетание БА и ХОБЛ обозначается как ACOS-синдром (*asthma-COPD overlap syndrome*). **Цель.** Изучение особенностей клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных БА в сочетании с ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 108$) с сочетанием БА + ХОБЛ ($n = 54$) и БА тяжелого течения ($n = 54$). **Результаты.** ACOS-синдром характеризуется более тяжелым течением заболевания, низкими показателями функции внешнего дыхания, гиперинфляцией. В обеих группах регистрируется высокий уровень маркеров системного воспаления (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок). При ACOS-синдроме выявлена повышенная концентрация нейтрофильной эластазы в плазме крови, что может свидетельствовать о вовлечении нейтрофилов в воспаление. Изучены клеточно-молекулярные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции посредством определения в плазме крови sCD31 – маркера эндотелиальной дисфункции, SPECAM-1 и CD38 на лимфоцитах периферической крови, показатели которых превышали значения в контрольной группе и сохранялись высокими на протяжении всего периода наблюдения в группе больных с ACOS-синдромом. **Заключение.** ACOS-синдром является малоисследованным заболеванием, особенности клинического течения и патогенеза требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, *overlap*-синдром; ACOS-синдром, синдром перекреста.

Для цитирования: Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Гордеева Н.В., Салмина А.Б. Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 649–656. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-649-656

Clinical, functional and laboratory features of asthma–COPD overlap syndrome

Svetlana V. Chubarova^{1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Ol'ga P. Ishchenko^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina¹, Irina A. Solov'eva^{1,2}, Natal'ya V. Gordeeva^{1,2}, Alla B. Salmina¹

1 – V.F.Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The purpose of this study was to investigate clinical, functional and laboratory features of the ACOS syndrome (asthma-COPD overlap syndrome). **Methods.** We examined 108 patients: 54 patients with ACOS syndrome and 54 patients with severe asthma. **Results.** The ACOS syndrome was characterized by severe course, lower lung function and pulmonary hyperinflation. A high level of systemic inflammatory markers (IL-6, TNF- α , CRP) was registered in both the groups. An increased neutrophil elastase blood plasma concentration was revealed in patients with the ACOS syndrome that could indicate a role of neutrophils in the inflammation. sCD31/SPECAM-1 and CD38 on blood lymphocytes were higher in the ACOS group compared to the asthma group; this could be related to cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction. **Conclusion:** The current knowledge on the ACOS syndrome is insufficient. Clinical course and pathogenesis of this disease require further investigation.

Key words: asthma; chronic obstructive pulmonary disease; overlap syndrome; ACOS syndrome.

For citation: Chubarova S.V., Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Gordeeva N.V., Salmina A.B. Clinical, functional and laboratory features of asthma–COPD overlap syndrome. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 649–656 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-649-656

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), численность больных бронхиальной астмой (БА) в мире составляет около 300 млн. По статистическим прогнозам, на фоне устойчивого роста заболеваемости БА к 2025 г. общее число пациентов увеличится еще на 100 млн [1]. Хроническая обструк-

тивная болезнь легких (ХОБЛ) является 4-й лидирующей причиной смерти в мире [1]. В развитых странах общие экономические расходы, связанные с данной патологией, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е – по прямым затратам, превышая расходы на БА в 1,9 раза [2].

Учитывая столь значительное число пациентов с БА и ХОБЛ, логично предположить, что даже при отсутствии связи между этими патологиями во многих случаях эти 2 заболевания могут сочетаться. Установлено, что наличие БА само по себе является фактором риска развития ХОБЛ [3]. Тем не менее реальная клиническая практика существенно сложнее, и часто встречаются пациенты, у которых имеются характерные признаки обеих нозологических форм, что влечет за собой определенные трудности диагностики и лечения [4, 5]. В последние годы в клиническую практику был введен новый термин, обозначающий сочетание БА + ХОБЛ – АСОС-синдром (*asthma-COPD overlap syndrome* – синдром перекреста БА – ХОБЛ) [3].

Некоторые больные БА являются курильщиками и имеют характеристики, схожие с ХОБЛ, с преобладанием нейтрофильного воспаления, ускоренным снижением функции легких или худшим ответом на терапию бронхорасширяющими средствами или глюкокортикостероидами (ГКС) [5]. Кроме того, курение табака способствует повышению экспрессии маркера CD38 [6], который катализирует образование циклической аденозиндифосфат-рибозы, выполняющей функцию мобилизатора кальция из внутриклеточных депо в гладкомышечных клетках бронхов, что приводит к гиперреактивности бронхов [7]. Установлено, что CD38 на лимфоцитах периферической крови может являться хорошим индикатором активности иммунного воспаления при БА, что нашло подтверждение в исследовании, по результатам которого показано, что экспрессия последнего взаимосвязана с симптомами заболевания и маркером развития дисфункции и повреждения эндотелия – CD31 [8]. Более того, встречаются больные ХОБЛ с особенностями клинической картины, характерными для БА, такими как повышенный уровень эозинофилов в мокроте или существенная обратимость после применения бронхорасширяющего средства. В обоих случаях воспаление связано со структурными изменениями в бронхах малого и среднего калибра, что в свою очередь может привести к клиническому однообразию симптомов заболевания или объединению синдромов с особенностями обеих болезней.

Целью работы явилось изучение особенностей клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных БА + ХОБЛ.

Материалы и методы

Включенные в исследование пациенты ($n = 108$) были разделены на 2 группы: 1-ю ($n = 54$) составили лица с сочетанием БА + ХОБЛ; 2-ю – БА тяжелого течения ($n = 54$). Диагноз тяжелой БА установлен на основании одного из следующих критериев:

- показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\leq 60\%$ долж.;
- объем базисной терапии: если для контроля над симптомами БА необходим большой объем базисной терапии, соответствующий 4-й или 5-й ступе-

ни по GINA [9], данное течение заболевания расценивалось как тяжелое. В подавляющем большинстве случаев для верификации тяжелой БА использовался 2-й критерий, т. к. на момент включения в исследование пациенты уже получали противоастматическую терапию.

Контрольную группу составили респонденты ($n = 40$: 20 женщин, 20 мужчин) в возрасте 37 (32; 47,5) лет. Группы были сопоставимы по возрасту. По гендерному составу в группе больных БА преобладали женщины (88,9 % vs 57 % в 1-й группе) ($p < 0,001$). Давность заболевания была существенно выше в группе больных БА + ХОБЛ ($p = 0,034$) (табл. 1). В группе больных БА чаще регистрировалась аллергическая форма заболевания ($p = 0,026$).

Согласно полученным данным в группе больных БА + ХОБЛ чаще встречались курящие пациенты ($p < 0,001$), что согласуется с результатами других работ [10]. При этом интенсивность курения, которая оценивалась с помощью индекса курящего человека и индекса пачко-лет, также была существенно выше в этой группе больных ($p = 0,033$; $p = 0,039$ соответственно) (см. табл. 1). Известно, что табакокурение способствует дисбалансу протеаз и антипротеаз в легочной ткани и развитию системного окислительно-го стресса, усиливающего воспаление.

Критериями включения в исследование являлись БА тяжелого течения; ХОБЛ, соответствующая спирометрическому классу II–III (GOLD); возраст > 18 и < 70 лет; возможность правильного использования базисных препаратов, адекватной оценки своего состояния (по мнению исследователя); получение информированного согласия на участие в исследовании; критериями исключения – БА легкой и средней степени тяжести; ХОБЛ, соответствующая

Таблица 1
Основные клинико-анамнестические данные
Table 1
The main clinical characteristics

Показатель	БА + ХОБЛ ($n = 54$)	БА ($n = 54$)	p
Возраст, Ме (Q1; Q3)	51,5 (47; 57)	51 (47,75; 54,25)	0,332
Пол, n (%)			
мужской	23 (43)	6 (11,1)	$< 0,001$
женский	31 (57)	48 (88,9)	$< 0,001$
Давность заболевания, Ме (Q1; Q3)	11 (4; 20)	8 (2,75; 15,25)	0,034
Аллергическая БА, n (%)	22 (40)	33 (61,1)	0,026
Неаллергическая БА, n (%)	32 (60)	21 (38,9)	0,026
Курение, n (%)	29 (54)	7 (12,9)	$< 0,001$
Стаж курения, Ме (Q1; Q3)	26 (11; 30,3)	20 (12,5; 27)	0,126
Индекс курящего человека, Ме (Q1; Q3)	150 (120; 240)	120 (87; 120)	0,033
Индекс пачко-лет, Ме (Q1; Q3)	12 (5,9; 26,3)	8,4 (6; 10)	0,039

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ме – медиана; n – число больных; значимость различий качественных показателей оценивалась при помощи непараметрического критерия χ^2 ; значимость различий при исследовании количественных показателей – с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Notes. Qualitative parameters were compared using the nonparametric χ^2 test. Quantitative parameters were compared using the nonparametric Mann–Whitney test.

спирометрическому классу I, IV (GOLD); наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии); злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременность и кормление грудью; сахарный диабет.

У 39 ($72,3 \pm 6,1$ %) пациентов 1-й группы значения $ОФВ_1$ соответствовали II спирометрическому классу; у 15 ($27,7 \pm 6,1$ %) – III (GOLD).

В настоящий момент для диагностики БА, ХОБЛ и АСОС-синдрома разработаны характерные признаки [11].

Признаки, характерные для БА:

- возраст дебюта заболевания до 20 лет;
- проявления гиперреактивности (симптомы изменяются по минутам, часам и дням);
- ухудшение ночью или в ранние утренние часы;
- симптомы появляются во время нагрузки, эмоций, контакта с аллергеном;
- переменные ограничения воздушного потока;
- нормальная функция легких между симптомами;
- диагностирование БА ранее;
- отягощенная наследственность по БА или другим атопическим заболеваниям;
- течение заболевания характеризуется отсутствием прогрессирования симптомов или наличием сезонной вариабельности;
- возможно спонтанное улучшение или быстрый эффект при приеме бронхолитических препаратов или в течение нескольких недель в ответ на ингаляционные ГКС;
- нормальная рентгенологическая картина.

Признаки, характерные для ХОБЛ:

- дебют заболевания в возрасте старше 40 лет;
- персистирование симптомов, несмотря на лечение;
- наличие «хороших» и «плохих» дней, но симптомы ежедневные;
- хронический кашель и продукция мокроты, обычно не связанные с триггерами, обычно предшествуют одышке;
- персистирующее ограничение воздушного потока;
- сниженная функция легких между симптомами;
- диагностирование ХОБЛ ранее;
- интенсивное воздействие факторов риска (курение, органическое топливо);
- течение заболевания характеризуется тем, что симптомы медленно прогрессируют (год от года);
- применение короткодействующих бронхолитических препаратов оказывает ограниченное облегчение;
- рентгенологическая гиперинфляция.

В настоящий момент АСОС-синдром может быть диагностирован при наличии как минимум 3 признаков из 11, характерных для БА, и 3 – для ХОБЛ [11], при этом число признаков БА вариабельно. Диагноз БА верифицируется у больных при наличии < 3 признаков, характерных для ХОБЛ, и наоборот.

Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов и ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) в сутки.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало проведение общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких, определение общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и их соотношения (ООЛ / ОЕЛ), сопротивление дыхательных путей на вдохе (СДП_{вд.}) и выдохе (СДП_{вд.})), спирометрии (измерение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, индекса Тиффно ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ) и проведение пробы с бронхолитическим препаратом). Исследование ФВД проводилось на аппарате общей плетизмографии *Erich Jaeger* (Германия) с компьютерной спирометрией.

Содержание интерлейкина-4 (IL-4), IL-6, фактора некроза опухоли (TNF- α) в плазме крови определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции фирмы-производителя по применению иммуноферментной тест-системы *Platinum ELISA* (*eBioscience*, США). Единица измерения – пг / мл.

Определение растворимой PECAM-1 (sCD31 / sPECAM-1), нейтрофильной эластазы (НЭ) в плазме крови проводилось методом твердофазного ИФА согласно инструкции фирмы-производителя по применению тест-системы *ELISA* (*eBioscience*, США) и *ELISA* (*Hycult biotech*, Нидерланды). Единица измерения – нг / мл.

Содержание С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови определялось методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому СРБ, иммобилизованными на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующим в пробе, на приборе фирмы *Beckman Coulter* (США).

Детекция CD38 на лимфоцитах периферической крови, выделенных по стандартной методике, осуществлялась с использованием первичных и вторичных FITC-меченных антител по стандартному протоколу иммуноцитохимического исследования в фиксированных препаратах с регистрацией результатов с помощью люминесцентной микроскопии.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы *Statistica* версии 7,0. Количественные значения представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (Q_1 ; Q_3), где Q_1 – 25-й перцентиль, Q_3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни (не зафиксировано нормальное распределение выборок, определяемое по методу Колмогорова–Смирнова и критерию Шапиро–Уилка). Повторные измерения анализировались посредством непараметрического

Таблица 2

Число дневных и ночных приступов удушья, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах при включении в исследование и через 12 мес. наблюдения; Ме (Q1; Q3)

Table 2

Number of daytime and nighttime asthma attacks, need in SABA at baseline and in 12 months of follow-up

Показатель	БА + ХОБЛ		БА		Значимость различий
	при включении (n = 54)	через 12 мес. (n = 36)	при включении (n = 54)	через 12 мес. (n = 33)	
	1	2	3	4	
Число приступов удушья:					
дневных	7 (5; 10)	4 (2; 7)*	6 (3,3; 7,8)	2 (0,1; 4)*	$p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-4} = 0,008$
ночных	3 (2; 4)	2 (0,6; 4; 3)*	3 (2; 4)	0,4 (0; 2)*	$p_{1-3} = 0,263$ $p_{2-4} = 0,015$
Число ингаляций КДБА за 1 сутки	10 (7; 14)	6 (3,5; 8,5)*	7 (4; 10)	3 (0,1; 5)*	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ме – медиана; n – число больных; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; значимость различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни; * – различия по исследуемым показателям в динамике рассчитаны с использованием критерия Уилкоксона.

Notes. The groups were compared using the nonparametric Mann-Whitney test; *, difference according to the Wilcoxon test.

критерия Уилкоксона. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для ACOS-синдрома характерно более тяжелое течение заболевания (табл. 2), что подтверждается большим количеством дневных симптомов и потребностью в КДБА как на момент включения в исследование, так и через 12 мес. наблюдения в сравнении с пациентами 2-й группы, что, несомненно, способствует ухудшению качества жизни и большим социально-экономическим потерям. Вместе с тем на фоне регулярного применения противовоспалительной терапии в течение всего периода наблюдения регистрируется уменьшение интенсивности клинических симптомов в обеих группах.

Одним из признаков, характеризующих более тяжелое течение заболевания, является количество обострений и госпитализаций за последний год (табл. 3). По данным литературы, при ACOS-синдроме обострения заболевания отмечаются в 2,5 раза чаще [12]. В группе БА + ХОБЛ ≥ 2 обострений отмечено у 88,9 % больных vs 63 % во 2-й группе ($\chi^2 = 8,56$; $p = 0,003$). При включении в исследование ≥ 2 госпитализаций зарегистрировано в 34 % случаев среди больных 1-й группы vs 12 % случаев – во 2-й ($\chi^2 = 7,85$; $p = 0,005$). Кроме того, отмечена тенденция к более частому постоянному использованию системных ГКС (сГКС) в группе БА + ХОБЛ, что составило 54 % vs 37 % среди больных 2-й группы ($\chi^2 = 2,39$; $p = 0,061$).

При исследовании ФВД показано, что у пациентов с ACOS-синдромом существенно снижены показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($p < 0,001$) как на момент включения в исследование, так и через 12 мес. в сравнении с показателями как у практически здоровых, так и у больных 2-й группы. В этой же группе отмечалось отсутствие значимого

прироста ОФВ₁ в бронходилатационной пробе независимо от периода обследования (табл. 4) [13].

У больных БА анализируемые показатели снижены в сравнении с контролем, при этом зарегистрирован значимый прирост ОФВ₁ через 15 мин после применения бронхолитического препарата как в период включения, так и через 12 мес. наблюдения.

По данным бодиплетизмографии установлено, что у больных 1-й группы значительно увеличены показатели бронхиального сопротивления как вдоха, так и выдоха, а также ОЕЛ преимущественно за счет ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, ФОЕ, независимо от периода наблюдения, в сравнении с показателями больных 2-й группы и контролем, что обусловлено развитием гиперинфляции (табл. 5). У больных БА при включении в исследование зарегистрировано незначительное повышение ООЛ, показатель которого не отличался от значений контроля в динамике через 12 мес.

Развитие гиперинфляции ассоциировано с выраженностью клинических проявлений, что подтверж-

Таблица 3

Число обострений, госпитализаций и постоянного использования системных глюкокортикостероидов при включении в исследование; n (%)

Table 3

Number of acute exacerbations, hospitalizations and regular use of systemic steroids at baseline

Показатель		БА + ХОБЛ (n = 54)	БА (n = 54)	p
Число обострений	0–1	6 (11,1)	20 (37)	0,003
	≥ 2	48 (88,9)	34 (63)	0,003
Число госпитализаций	0–1	36 (67)	45 (83,3)	0,037
	≥ 2	18 (34)	9 (16,7)	0,037
Использование сГКС	Да	29 (54)	20 (37)	0,061
	Нет	25 (46)	34 (63)	0,061

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ме – медиана; n – число больных; сГКС – системные глюкокортикостероиды; значимость различий качественных показателей оценивалась при помощи непараметрического критерия χ^2 .

Note. The difference was evaluated using the nonparametric χ^2 test.

Таблица 4
Показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах
в динамике заболевания; Me (Q1; Q3)
Table 4
Lung function parameters in the groups during the follow-up

Показатель	БА + ХОБЛ		БА		Контроль	Значимость различий
	при включении в исследование	через 12 мес.	при включении в исследование	через 12 мес.		
	1	2	3	4	5	
ЖЕЛ, %долж.	78,7 (67,9; 90,6)*	79,5 (71,5; 93,5)*	99,45 (88,9; 17,2)*	102,3 (85,9; 112,8)	112,25 (100,4; 120,8)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ФЖЕЛ, %долж.	78* (63,2; 93,4)	71* (65; 86,3)	100,5 (91,5; 107,3)*	97,9 (85; 108)*	107 (95; 116,1)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ОФВ ₁ , %долж.	51 (40,4; 65)*	51,4 (45,4; 62,5)*	76,3 (62,5; 82,1)*	84,9 (72,5; 96,2)*	107 (97; 115,4)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %долж	54,85 (48,8; 63,34)*	60,4 (49,5; 66,5)*	78,04 (74,6; 82,6)*	76,1 (67,7; 82,8)*	84,5 (81,9; 86,9)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
Прирост ОФВ ₁ , %	7,1 (2,5; 15)	10,8 (4; 17,1)	14,2 (6,2; 22,8)*	11,8 (4,7; 26,3)*	3 (0,9; 6,0)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,177$
Прирост ОФВ ₁ , мл	175 (22,1; 327,5)	190 (102,5; 422,5)	265 (110; 400)*	240 (70; 490) *	95 (30; 220)	$p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-4} = 0,630$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me – медиана; n – число больных; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; значимость различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и Уилкоксона;

* – статистически значимое различие между исследуемыми группами и контролем; прирост ОФВ₁, % – увеличение ОФВ₁ во время проведения бронходилатационного теста (%); прирост ОФВ₁, мл – увеличение ОФВ₁ во время проведения бронходилатационного теста, мл.

Notes. The groups were compared using nonparametric Mann-Whitney and Wilcoxon tests; *, a statistical significant difference between the study groups and controls.

дается установленными в данном исследовании прямыми корреляционными связями между бронхиальным сопротивлением выдоха, ООЛ и числом дневных приступов удушья ($r = 0,54$; $p = 0,002$; $r = 0,49$; $p = 0,007$ соответственно).

Особый интерес представляет изучение системного воспаления. Так, в обеих группах при включении в исследование зарегистрировано увеличение

содержания IL-6, IL-4, TNF- α и СРБ в плазме крови в сравнении с контролем (табл. 6). Через 12 мес. наблюдения уровень IL-6 снижался как в 1-й, так и во 2-й группе, при этом более значимое снижение концентрации IL-6 отмечалось в группе больных БА. Содержание IL-4, TNF- α и СРБ практически не изменялось при повторном обследовании. Концентрация НЭ увеличивалась в плазме крови в группе

Таблица 5
Показатели бодиплетизмографии в исследуемых группах в динамике заболевания; Me (Q1; Q3)
Table 5
Body plethysmographic parameters in the study groups during the follow-up

Показатель	БА + ХОБЛ		БА		Контроль	Значимость различий
	при включении в исследование	через 12 мес.	при включении в исследование	через 12 мес.		
	1	2	3	4	5	
СДП _{вд.} , кПа × л × с	0,37 (0,2; 0,5)*	0,42 (0,3; 0,62)*	0,21 (0,16; 0,29)*	0,24 (0,16; 0,3)*	0,16 (0,13; 0,2)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
СДП _{выд.} , кПа × л × с	0,55 (0,4; 0,84)*	0,61 (0,46; 1)*	0,29 (0,19; 0,43)*	0,27 (0,21; 0,4)*	0,19 (0,15; 0,25)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ОЕЛ, %долж.	127,1 (117,8; 142,7)*	123,4 (111,7; 148,3)*	118,95 (106,4; 129,8)	117,5 (109,1; 128)	116,3 (106,7; 122,5)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,066$
ООЛ, %долж.	192,6 (159,8; 244,8)*	196,6 (177,3; 239)*	139,6 (124,6; 179,5)*	132,2 (109,7; 160,9)	118,5 (109,1; 138)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	148,2 (135,1; 169,9)*	159,5 (144; 172,3)*	120,6 (105,9; 140)*	111,5 (95,1; 128,5)*	98,9 (94,9; 113,9)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ФОЕ, % от ОЕЛ	65,64 (60,37; 70,47)*	64,02 (59,73; 69,1)*	60,15 (54,75; 64,03)	58,39 (55,05; 60,59)	53,75 (51,26; 63,01)	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-4} = 0,004$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me – медиана; СДП_{вд.} – сопротивление дыхательных путей на вдохе; СДП_{выд.} – сопротивление дыхательных путей на выдохе; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; значимость различий оценивалась с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Уилкоксона; * – различия между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,005$.

Notes. The groups were compared using nonparametric Mann-Whitney and Wilcoxon tests; *, $p < 0,005$ for comparisons between the study groups and controls.

Таблица 6
Уровень цитокинов, С-реактивного белка и нейтрофильной эластазы в динамике заболевания
Table 6
Cytokine, C-reactive protein and neutrophil elastase levels during the follow-up

Показатель		n	БА + ХОБЛ	n	БА	Контроль, n = 40	Значимость различий
			1		2	3	
IL-6, пг / мл	При включении	17	2,67 (1,48; 5,02)*	39	2,56 (1,7; 5,4)*	1,6 (0,7; 4,4)	$p_{1-2} = 0,876$
	Через 12 мес.	15	1,5 (0,62; 2,37)**	38	0,78 (0,26; 1,3)*,**		$p_{1-2} = 0,046$
IL-4, пг / мл	При включении	10	5,56 (4,45; 7,27)*	29	5,4 (1,5; 8,76)*	1,97 (0,69; 3,33)	$p_{1-2} = 0,579$
	Через 12 мес.	13	5,03 (4,8; 7,15)*	24	5,9(4,6; 6,7)*		$p_{1-2} = 0,718$
TNF- α , пг / мл	При включении	20	17,07 (8,93; 39,61)*	42	20,4 (12,89; 33,54)*	7,35 (1,28; 10,27)	$p_{1-2} = 0,150$
	Через 12 мес.	19	20,76 (10,22; 45,51)*	34	19,25 (13,19; 32,44)*		$p_{1-2} = 0,181$
СРБ, мг / л	При включении	21	2,4 (1,25; 5,30)*	42	2 (0,9; 3,9)*	0,72 (0,41; 1,19)	$p_{1-2} = 0,405$
	Через 12 мес.	19	3,1 (1,2; 4,2)*	37	1,7 (0,85; 3,7)*		$p_{1-2} = 0,595$
НЭ, нг / мл	При включении	17	431,2 (245,2; 717)*	30	385,5 (243,4; 673,3)	322,2 (123,84; 667,5)	$p_{1-2} = 0,561$
	Через 12 мес.	15	474,2 (245,8; 1169,6)*	25	375,9 (195,3; 717,4)		$p_{1-2} = 0,211$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; n – число больных; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; СРБ – С-реактивный белок; НЭ – нейтрофильная эластаза; значимость различий оценивалась с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни и Уилкоксона; * – различия между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,005$; ** – различия между показателями в период включения в исследование и через 12 мес. при $p < 0,005$.
Notes. The groups were compared using nonparametric Mann–Whitney and Wilcoxon tests; *, $p < 0.005$ for comparisons between the study groups and controls; **, $p < 0.005$ for comparisons between groups at baseline and in 12 months.

больных с сочетанной патологией в сравнении с практически здоровыми, что может свидетельствовать о преимущественном вовлечении нейтрофилов в воспаление. Известно, что основным пусковым моментом деструкции легочной ткани при ХОБЛ является НЭ, которая является мощным стимулятором продукции бронхиального секрета [14] и может участвовать в деградации эластина [15].

Согласно полученным результатам, маркеры системного воспаления взаимосвязаны с клинико-функциональными показателями. Так, в группе больных БА + ХОБЛ установлены положительные взаимосвязи между содержанием СРБ в плазме крови и частотой госпитализаций ($r = 0,55$; $p = 0,025$), между концентрацией IL-6 и числом обострений ($r = 0,735$; $p = 0,004$). Кроме того, уровень IL-4 в плазме крови взаимосвязан с ФОЕ ($r = 0,78$;

$p = 0,012$), а концентрация IL-6 прямо коррелирует с показателем ООЛ / ОЕЛ ($r = 0,52$; $p = 0,033$).

При изучении экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови выявлено его повышение в обеих группах в сравнении с контролем независимо от периода наблюдения (рис. 1). Более того, уровень детекции CD38 был сопоставим между исследуемыми группами при включении. При повторном исследовании в группе больных БА отмечается значительное снижение данного показателя, тогда как у больных с сочетанием БА и ХОБЛ экспрессия CD38 оставалась высокой.

Повышение уровня экспрессии CD38, отражающего характер активации иммунокомпетентных клеток, может быть маркером интенсивности иммунного воспаления, что подтверждается установленными прямыми корреляционными взаимосвязями между содержанием CD38 на лимфоцитах в крови и числом дневных приступов удушья ($r = 0,53$; $p = 0,023$).

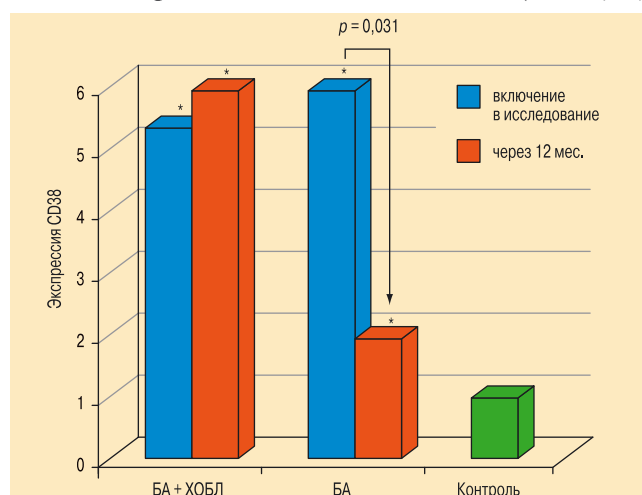


Рис. 1. Экспрессия CD38 на лимфоцитах периферической крови в динамике в сравнении с контролем

Примечание: значимость различий при исследовании количественных показателей оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и Уилкоксона; * – значимость различий между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,05$.

Figure 1. CD38 expression on blood lymphocytes during the follow-up compared to controls

Note. $p < 0.05$ for comparisons between the study groups and controls.

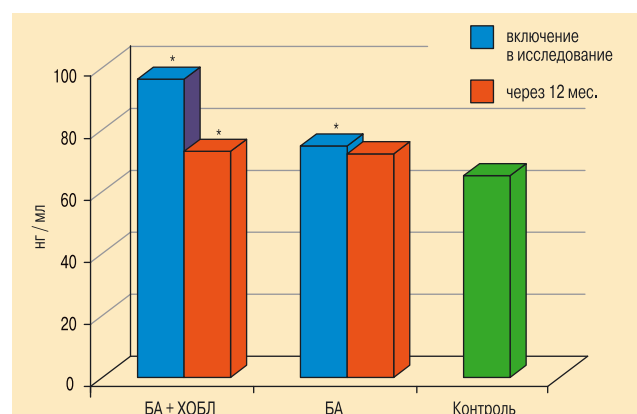


Рис. 2. Уровень эндотелиальной дисфункции sCD31 / sPECAM-1 в периферической крови в динамике по сравнению с контролем

Примечание: значимость различий при исследовании количественных показателей оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и Уилкоксона; * – значимость различий между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,05$.

Figure 2. Blood sCD31/sPECAM-1 levels during the follow-up compared to controls

Note. $p < 0.05$ for comparisons between the study groups and controls.

При изучении содержания в плазме крови sCD31 — доказанного маркера эндотелиальной дисфункции — отмечено, что у всех больных при включении в исследование наблюдалось повышение уровня этого показателя по сравнению с контролем (рис. 2).

В динамике у больных 1-й группы сохранялась повышенная концентрация sPECAM-1 в крови в сравнении с практически здоровыми, тогда как у больных БА этот показатель не отличался от контроля. По результатам корреляционного анализа показано, что в группе больных с ACOS-синдромом выраженность эндотелиального повреждения, ассоциированная с повышением содержания sCD31 / sPECAM-1 в плазме крови, взаимосвязана с числом обострений заболевания и госпитализаций ($r = 0,71$; $p = 0,003$ и $r = 0,58$; $p = 0,022$ соответственно).

Заключение

Таким образом, при сочетании БА + ХОБЛ отмечается более тяжелое течение заболевания, проявляющееся стойким снижением показателей ФВД, повышением легочных объемов, более значимым уровнем системного воспаления и формированием эндотелиальной дисфункции. Только в группе с ACOS-синдромом выявлено стойкое повреждение эндотелия, ассоциированное с клинико-функциональными параметрами. Полученные результаты могут иметь прогностическое значение и влиять на терапевтические и профилактические подходы. Вместе с тем необходимо дальнейшее изучение патогенетических особенностей ACOS-синдрома и причин его формирования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (5): 331–346.
3. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Бейлина В.Б. и др. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ — фокус на пролонгированные М-холинолитики. *Русский медицинский журнал*. 2014; 25: 1836–1941.
4. Fu J., McDonald V., Gibson P. et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014; 6 (4): 316–324.
5. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; (1): 13–19.
6. Wylam M., Sathish V., Van Oosten S. et al. Mechanisms of cigarette smoke effects on human airway smooth muscle. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128778.

7. Guedes A., Deshpande D., Dileepan M. et al. CD38 and airway hyper-responsiveness: studies on human airway smooth muscle cells and mouse models. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 145–153.
8. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В. и др. Маркер эндотелиальной дисфункции CD38/АДФ-рибозилциклаза при бронхиальной астме. *Клиническая медицина*. 2013; 2: 34–38.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2015. Available at: www.ginasthma.com
10. De Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e62985.
11. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. Available at: <http://www.jinasthma.org> (Accessed at: 15.01.2016).
12. Papaiwannou A., Zarogoulidis P., Porpodis K et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J. Thorac. Dis*. 2014; 6 (Suppl. 1): 146–151.
13. Soler-Cataluña J., Cosío B., Izquierdo J. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumología*. 2012; 48 (9): 331–337.
14. Авдеев С.Н. Воспаление дыхательных путей у больных ХОБЛ и новые возможности противовоспалительной терапии. *Практическая пульмонология*. 2012; 3: 28–36.
15. Vaguliene N., Zemaitis M., Lavinskiene S. et al. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Immunology*. 2013; 6:14–36.

Поступила 22.12.15

References

1. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
2. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdееv S.N. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 22 (5): 331–346 (in Russian).
3. Zыков K.A., Agapova O.Yu., Beylina V.B. et al. Novel approach to treatment of patients with comorbidity of asthma and COPD: an emphasis on long-acting anticholinergics. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 25: 1836–1941 (in Russian).
4. Fu J., McDonald V., Gibson P. et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014; 6 (4): 316–324.
5. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; (1): 13–19.
6. Wylam M., Sathish V., Van Oosten S. et al. Mechanisms of cigarette smoke effects on human airway smooth muscle. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0128778.
7. Guedes A., Deshpande D., Dileepan M. et al. CD38 and airway hyper-responsiveness: studies on human airway smooth muscle cells and mouse models. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 145–153.

8. Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Demko I.V. et al. CD38/F-ribosyl cyclase as a marker of endothelial dysfunction in asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 2: 34–38 (in Russian).
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2015. Available at: www.ginasthma.com
10. De Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e62985.
11. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. Available at: <http://www.jinasthma.org> (Accessed at: 15.01.2016).
12. Papaiwannou A., Zarogoulidis P., Porpodis K et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (Suppl. 1): 146–151.
13. Soler-Cataluña J., Cosío B., Izquierdo J. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumología*. 2012; 48 (9): 331–337.
14. Avdeev S.N. Airway inflammation in COPD and new opportunities of antiinflammatory treatment. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2012; 3: 28–36 (in Russian).
15. Vaguliene N., Zemaitis M., Lavinskiene S. et al. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Immunology*. 2013; 6:14–36.

Received December 22, 2015

Информация об авторах

Чубарова Светлана Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница": тел.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница", тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Ищенко Ольга Петровна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница"; тел.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Салмина Алла Борисовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 192-06-24; e-mail: allasalmina@mail.ru

Author information

Svetlana V. Chubarova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Associate Professor at Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Division of Pulmonology and Allergy, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Ol'ga P. Ishchenko, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Irina A. Solov'eva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Natal'ya V. Gordeeva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Alla B. Salmina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Biological Chemistry with the course of Medicinal, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 192-06-24; e-mail: allasalmina@mail.ru