

Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы

Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, О.П.Ищенко^{1,2}, И.А.Соловьева^{1,2}, А.Ю.Крапошина¹, С.В.Чубарова^{1,2}, А.Н.Мальцева¹

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

Информация об авторах

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., профессор 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; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; 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.: (902) 924-43-95; e-mail: fridag@yandex.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – к. 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; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. 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; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Чубарова Светлана Владимировна – к. 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; врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Мальцева Анна Николаевна – студентка VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 357-98-30; e-mail: anutka_9@mail.ru

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний. Однако у большей части больных, несмотря на наличие схем лечения, контролируемого течения БА достичь не удается. **Целью** данного исследования явилось выявление основных клинико-функциональных предикторов неконтролируемого течения БА. **Материалы и методы.** В 2009–2011 гг. набрана группа пациентов с БА ($n = 280$) различной степени тяжести. У всех больных проводилось полное клинико-функциональное обследование – в 2009–2011 гг. и в динамике через 5 лет. Также выполнялись развернутый и биохимический анализы крови, определение цитокинового профиля и артериальной ригидности; исследование функции внешнего дыхания с помощью спирометрии и бодиплетизмографии. Анализировались показатели работы сердечно-сосудистой системы по данным электрокардиографии, эхокардиографии, проводилась неинвазивная артериография. Оценивались эластичность и функциональные свойства аорты во время анализа характеристик пульсовой волны. **Результаты.** С помощью расчета значений отношения шансов и доверительного интервала выявлены возможные причины неконтролируемого течения БА в зависимости от тяжести. Установлена также значительная роль неадекватной базисной терапии, курения и ЛОР-патологии у больных среднетяжелой БА. Показано, что наиболее статистически значимыми причинами, влияющими на достижение контроля над БА тяжелого течения, являются возраст старше 60 лет, сопутствующие ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ), а также неадекватная базисная терапия. Помимо этого, в динамике через 5 лет отмечается рост заболеваемости ГБ и присоединение ИБС различных форм. **Заключение.** У больных БА установлены низкий уровень контроля над заболеванием и возможные связанные с этим причины.

Ключевые слова: бронхиальная астма, неконтролируемое течение, сопутствующая патология, неадекватная базисная терапия.

Для цитирования: Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Чубарова С.В., Мальцева А.Н. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 43–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49

Clinical and functional predictors of uncontrolled asthma

Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Ol'ga P. Ishchenko^{1,2}, Irina A. Solov'eva^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina¹, Svetlana V. Chubarova^{1,2}, Anna N. Mal'tseva¹

1 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;
2 – Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Author information

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor at Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Division of Allergy, Krasnoyarsk State Territorial Teaching 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 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology, Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Ol'ga P. Ishchenko, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (902) 924-43-95; e-mail: fridag@yandex.ru

Irina A. Solov'eva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; a pulmonologist at Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 with 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

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

Anna N. Mal'tseva, 6-year student, Therapeutic Faculty, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (923) 357-98-30; e-mail: anutka_9@mail.ru

Abstract

The purpose of our work was to describe clinical and functional predictors of uncontrolled asthma. **Methods.** Two hundred and eighty patients with mild to severe asthma have been selected in 2009 – 2011. A comprehensive examination was performed at baseline and 5 years later. The odds ratio and confidence intervals for potential causative factors of uncontrolled asthma were calculated. **Results.** Inadequate asthma therapy, smoking and upper airway diseases were significant factors in patients with moderate asthma. Age > 60 years, comorbid ischaemic heart disease (IHD) and hypertension, and inadequate asthma therapy were statistically significant predictors of asthma control in patients with severe asthma. In 5 years of follow-up, prevalence of IHD and hypertension has increased. **Conclusion.** Poor asthma control is unusual in patients with asthma. Potential reasons of uncontrolled asthma course were determined.

Key words: bronchial asthma, uncontrolled course, comorbidity, inadequate basic therapy.

For citation: Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P., Solov'eva I.A., Kraposhina A.Yu., Chubarova S.V., Mal'tseva A.N. Clinical and functional predictors of uncontrolled asthma. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 43–49 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49

Бронхиальная астма (БА) занимает одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости населения. Несмотря на то, что имеются необходимые рекомендации по лечению и ведению пациентов, число лиц с неконтролируемым течением заболевания не уменьшается. Так, по данным исследования НИКА (2011), в России общий контроль над БА наблюдался в 23 % случаев. Это связано, во-первых, с недооценкой степени контроля как со стороны врача, так и со стороны пациента, а во-вторых – с неэффективной терапией. Уровень контроля над БА был также оценен в Европе (2008), при этом у 55 % больных отмечено неконтролируемое течение заболевания [1].

Многочисленные исследования посвящены изучению причин неконтролируемого течения БА [2, 3]. Так, *О.Ю.Поздняковой* [4] определены следующие факторы риска: женский пол, отягощенная наследственность, коморбидная патология, низкая приверженность терапии, экзогенные факторы. С помощью кластерного анализа определен тип человека с неконтролируемой БА: это женщины с отягощенной наследственностью, коморбидными состояниями, нейтрофильным воспалением, генерализованной обструкцией и низкой приверженностью терапии.

В других работах подчеркивается влияние респираторных инфекций и профессиональных факторов как при обострении БА, так и в случае неконтролируемого течения заболевания [5]. С другой стороны, установлено (2014), что основными факторами, оказывающими влияние на уровень контроля над БА, являются степень тяжести заболевания, возраст, давность заболевания, стаж курения, индекс массы тела, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≤ 60 % [6].

J.B.Soriano et al. (2005) изучалась частота встречаемости коморбидных состояний при БА. Уста-

новлено, что наиболее распространенными являлись респираторные инфекции, депрессия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), дегенеративные заболевания суставов, аритмия, рак, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [7]. При этом у большинства пациентов отмечены > 2 коморбидных состояний – патология ЛОР-органов (полипозные синуситы, аллергические и неаллергические риниты), желудочно-кишечного тракта, в особенности – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лекарственная непереносимость (нестероидных противовоспалительных препаратов) и АГ.

Таким образом, актуальной проблемой является поиск предикторов неконтролируемого течения БА, при этом вопросы коморбидной патологии при БА остаются дискуссионными.

Целью исследования явился анализ клинико-функциональных параметров у больных БА различной степени тяжести за период 2009–2016 гг. для выявления предикторов прогрессирования заболевания и развития сопутствующей патологии.

Материалы и методы

В 2009–2011 гг. набрана группа пациентов ($n = 280$; возраст – от 18 до 70 лет) с БА персистирующего течения различной степени тяжести: легкой ($n = 30$), среднетяжелой ($n = 111$), тяжелой нестероидозависимой (ТНБА) ($n = 76$) и тяжелой стероидозависимой (ТСБА) ($n = 63$). Группу контроля составили практически здоровые лица ($n = 40$). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: БА легкой, среднетяжелой и тяжелой степени, возраст старше

18 и моложе 70 лет, ранее установленный диагноз БА, подтвержденной данными спирографии, бронхиальной обструкцией, носящей обратимый характер (прирост $\text{ОФВ}_{\text{исх.}} \geq 12\%$ и > 200 мл после пробы с 400 мкг сальбутамола), возможность правильного использования базисных препаратов, адекватно оценивать свое состояние (по мнению исследователя), получение информированного согласия на участие в исследовании.

В литературе широко освещается тема сочетания респираторной и кардиальной патологии, однако вопросы прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с патологией органов дыхания остаются дискуссионными. Одним из значимых причинных факторов часто описывается эндотелиальная дисфункция как начальный этап развития многих заболеваний, в т. ч. ССЗ. С целью оценки частоты возникновения ССЗ у пациентов с БА и факторов, оказывающих влияние на это, особое внимание уделялось пациентам без выраженных ССЗ в анамнезе. Критерии исключения: ССЗ (ИБС: инфаркт миокарда в течение 1 года до включения в исследование, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии), цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные ишемические атаки), злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, беременность и кормление грудью, а также ХОБЛ и СД.

Диагноз БА у всех больных был установлен ранее, о чем свидетельствовали данные анамнеза, подтвержденные медицинской документацией о госпитализации в отделение аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» и другие стационары края, или обращения за медицинской помощью в амбулаторном порядке.

У каждого пациента проводилась оценка клинических проявлений заболевания — изучалась частота приступов удушья в дневное и ночное время, коли-

чество обострений, госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи и обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения по поводу обострения заболевания за последние 12 мес. до включения в исследование. Методы обследования включали также развернутый и биохимический анализы крови, определение цитокинового профиля и артериальной ригидности. Исследование функции внешнего дыхания проводилось с помощью спирометрии и бодиплетизмографии на аппарате общей плетизмографии *Erich Eger* (*Erich Eger*, Германия) с компьютерной спирометрией. Анализировались показатели работы сердечно-сосудистой системы с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). Неинвазивная артериография осуществлялась на аппарате *TensioClinic* (Венгрия). Оценивались эластические и функциональные свойства аорты во время анализа характеристик пульсовой волны.

В динамике через 5 лет проводилась оценка уровня контроля, изменения степени тяжести заболевания, функциональных показателей у больных БА, включенных в исследование (2009). Удалось найти информацию о 252 пациентах, один из них умер от прогрессирования рака пищевода, диагностированного в 2014 г. Данные о лицах преимущественно с легким течением БА получить не удалось. В дальнейшем исследование, в ходе которого снова были проведены все перечисленные обследования больных ($n = 251$), продолжилось, кроме того, более подробно оценивались структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0*. Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 — 25-й, Q3 — 75-й процентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными в процентах частотами. В сравнительном анализе групп по количественным признакам использовался

Таблица 1
Общая характеристика больных бронхиальной астмой, обследованных в 2009–2011 и 2016 гг.

Table 1
Common characteristics of patients with bronchial asthma in 2009 – 2011 and in 2016

| Группы больных | Период, годы | Число наблюдений | Пол, n (%) | | Возраст, годы | Продолжительность заболевания, годы | Отягощенная наследственность по БА, n (%) |
|---------------------------|--------------|------------------|------------|------------|---------------|-------------------------------------|---|
| | | | мужской | женский | | | |
| Me [Q1; Q3] | | | | | | | |
| БА легкого течения | 2009–2011 | 30 | 18 (60) | 12 (40) | 22 [19; 26] | 13 [7; 15] | 17 (56,7) |
| | 2016 | 7 | 5 (71,4) | 2 (28,6) | 29 [26; 32] | 16 [8; 20] | 6 (85,7) |
| БА среднетяжелого течения | 2009–2011 | 111 | 39 (35,1) | 72 (64,9) | 42 [30; 52,5] | 3 [1; 10] | 41 (36,9) |
| | 2016 | 92 | 34 (37) | 58 (63) | 47 [33; 58] | 9,5 [7; 18] | 34 (36,9) |
| ТНБА | 2009–2011 | 76 | 16 (21,1) | 60 (78,9) | 49 [44; 55] | 11,5 [4,5; 17] | 26 (34,2) |
| | 2016 | 95 | 22 (23,2) | 73 (76,8) | 54 [46; 6] | 18 [11; 23] | 32 (33,7) |
| ТСБА | 2009–2011 | 63 | 14 (22,2) | 49 (77,8) | 51 [45; 55] | 15 [10; 25] | 32 (50,8) |
| | 2016 | 57 | 13 (22,8) | 44 (77,2) | 58 [51; 61] | 22 [17; 31] | 56,1 |
| Общее число | 2009–2011 | 280 | 87 (31,1) | 193 (68,9) | 49 [40; 54] | 10 [4; 17] | 116 (41,4) |
| | 2016 | 251 | 74 (29,5) | 177 (70,5) | 54 [44,5; 60] | 18 [10,5; 25,5] | 104 (41,4) |
| Контроль | – | 40 | 20 (50) | 20 (50) | 38 [32; 48] | – | – |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая БА; ТСБА – тяжелая стероидозависимая БА.

непараметрический U-критерий Манна–Уитни, т. к. наблюдались отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова–Смирнова и критерию Шапиро–Уилка. Для оценки статистической значимости различий при сравнении 2 не связанных между собой групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Повторные измерения анализировались посредством непараметрического T-критерия Уилкоксона. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. При значении коэффициента корреляции $r \geq 0,75$ связь между признаками оценивалась как сильная, при $0,25 < r < 0,75$ – как зависимость средней силы, при $r \leq 0,25$ – как слабая степень корреляции. Частота встречаемости признака оценивалась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки относительного риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ) по формуле:

$$\text{ОШ} = (ad) / (bc),$$

где **a** и **b** – наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно; **c** и **d** – наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно. Признаки со значением $\text{ОШ} > 1,0$ были отнесены к наиболее значимым факторам.

Результаты и обсуждение

Изучение уровня контроля над БА проводилось с помощью теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ). В 2009 г. при включении в исследование в группах больных с легкой и среднетяжелой БА полный контроль зарегистрирован в $44,4 \pm 5$ и $20,2 \pm 4$ % случаев соответственно, тогда как у больных тяжелой БА контроль отсутствовал практически в 100 % случаев. Через 5 лет при оценке уровня конт-

роля показаны следующие результаты: полный контроль согласно результатам АСТ зарегистрирован у $69,5 \pm 4,8$ % пациентов со среднетяжелой БА (табл. 2); у $28,3 \pm 4,7$ % больных среднетяжелой БА, $71,6 \pm 4,6$ % лиц с ТНБА и в 100 % случаев ТСБА контроль отсутствовал. Не представлялось возможным оценить контроль над БА в группе пациентов с легким течением заболевания из-за малого числа оставшихся больных через 5 лет ($n = 7$). При этом в других исследованиях уровень контроля над легкой БА достигнут в 20 % случаев, а также у 12 % больных со среднетяжелым течением заболевания и 9 % пациентов с тяжелой БА [1].

По результатам анализа соблюдения объема рекомендуемой базисной противовоспалительной терапии в группе больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА, у которых результаты АСТ составили < 20 баллов, при ведении пациентов выявлены следующие ошибки: замена препарата ($3,0 \pm 1,7$ %), монотерапия вместо рекомендованной комбинированной базисной терапии ($25,6 \pm 4,4$ %), уменьшение дозы препарата ($12,8 \pm 5,0$ %).

Проведен также анализ возможных причин неконтролируемого течения заболевания у больных БА в зависимости от степени тяжести с помощью расчета ОШ (табл. 3). В группе пациентов с БА среднетяжелого течения наиболее значимыми оказались следующие факторы: неадекватная базисная терапия (риск неконтролируемого течения заболевания повышается в 2,573 раза), курение (риск отсутствия контроля повышается в 3,75 раза), женский пол (ОШ – 2,952 [1,051–8,290]), наличие гипертонической болезни (ГБ) (риск неконтролируемого течения повышается в 3,125 раза) и ЛОР-патология (ОШ – 4,851 [1,042–22,578]). При ТНБА основными статистически значимыми являются следующие факторы: возраст старше 60 лет (ОШ – 7,738 [1,691–35,419]), сопутствующая патология (ИБС и ГБ повышают вероятность неконтролируемого течения БА в 6,818 и 7,537 раза соответственно),

Таблица 2

Уровень контроля у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести при динамическом наблюдении
Table 2
Asthma control level in patients with bronchial asthma during the follow-up

| Группа больных | Число наблюдений | | Результат АСТ, суммарный балл | 2009–2011 гг. | 2016 г. |
|---------------------------|------------------|---------|-------------------------------|---------------|------------|
| | 2009 г. | 2016 г. | | n (%) | |
| БА среднетяжелого течения | 111 | 92 | 25 | 22* (20,2) | 64* (69,5) |
| | | | 20–24 | 38 (34,8) | 2 (2,2) |
| | | | < 20 | 49 (45) | 26 (28,3) |
| ТНБА | 76 | 95 | 25 | 3* (3,9) | 23* (24,2) |
| | | | 20–24 | 6 (7,9) | 4 (4,2) |
| | | | < 20 | 67 (88, 2) | 68 (71,6) |
| ТСБА | 63 | 57 | 25 | 0 | 0 |
| | | | 20–24 | 0 | 0 |
| | | | < 20 | 57 (100) | 57 (100) |

Примечание: БА – бронхиальная астма; АСТ (*Asthma Control Test*) – теста по контролю над БА; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая БА; ТСБА – тяжелая стероидозависимая БА; 25 баллов – полностью контролируемое течение БА; 20–24 балла – частично контролируемое течение БА; < 20 баллов – неконтролируемое течение БА; * – статистически значимые различия показателей в группах проводились с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса ($p < 0,05$).

Notes. 25 points indicate fully controlled asthma; 20 – 24 points, indicate partly controlled asthma; < 20 points, indicate uncontrolled asthma. *, statistically significant difference between patients' groups; the chi-square test with Yates' correction was used ($p < 0.05$).

Таблица 3
Факторы риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести

Table 3
Risk factors of uncontrolled asthma course in dependence of asthma severity

| Фактор риска | Среднетяжелая БА | | ТНБА | |
|-------------------------------|------------------|--------------|-------|--------------|
| | ОШ | ДИ | ОШ | ДИ |
| Неадекватная базисная терапия | 2,573 | 2,753–19,214 | 4,116 | 1,377–12,306 |
| Женский пол | 2,952 | 1,051–8,290 | 2,827 | 1,092–7,318 |
| ОФВ ₁ < 65 | 0,484 | 0,127–1,850 | 3,43 | 1,037–10,778 |
| Курение | 3,746 | 1,194–11,754 | 3,560 | 1,106–11,458 |
| ЛОР-патология | 4,851 | 1,042–22,578 | 3,018 | 1,179–7,727 |
| Возраст старше 60 лет | 0,568 | 0,170–1,896 | 7,738 | 1,691–35,419 |
| ИБС | 5,417 | 0,469–62,502 | 6,818 | 1,486–31,292 |
| ГБ | 3,125 | 1,205–8,104 | 7,537 | 2,756–20,549 |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая бронхиальная астма; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь.

неадекватная базисная терапия (ОШ – 4,116 [1,377–12,306]). Расчет ОШ в группе пациентов с ТСБА невозможен ввиду того, что ни один пациент не достиг контролируемого течения заболевания. Стоит отметить, что в других работах как причина неконтролируемого течения БА наряду с обострением аллергических заболеваний выделялась также неадекватная базисная терапия [8]. Помимо этого, при анализе причин отсутствия контроля выявлены такие значимые факторы, как отсутствие комплаенса, нерациональная базисная терапия, синдром перекреста БА–ХОБЛ, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний и нарушения техники ингаляции [9]. Имеются указания и на прямую корреляцию между неконтролируемым течением БА и увеличением индекса массы тела [10]. Остается единым мнение, что решающая роль в достижении контролируемого течения БА отводится базисной провастматической терапии.

При проспективном открытом наблюдательном исследовании отмечено, что у 21 (8,4 ± 2,8 %) больного зарегистрировано ухудшение течения заболевания. Наблюдается увеличение числа больных в груп-

пе ТНБА в 1,25 раза с одновременным уменьшением числа лиц в группах среднетяжелого и легкого течения заболевания. Проанализированы возможные причины, которые могли привести к утяжелению БА. Так, респираторные инфекционные заболевания > 4 раз в год регистрировались у 8 (38,1 ± 2,8 %), тяжелая пневмония – у 3 (14,3 ± 7,6 %), продолжали курить 9 (42,8 ± 10,8 %) из 21 пациента. На основании полученных в ходе исследования данных следует отметить, что нерегулярная базисная терапия или недостаточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) оказалась одной из наиболее значимых причин ухудшения течения заболевания (ОШ – 3,636 [1,456; 9,082]). Стоит отметить, что у 33,34 ± 1,7 % пациентов имеет место воздействие сразу нескольких неблагоприятных факторов.

Кроме того, по результатам проспективного наблюдения показано увеличение числа больных с диагнозом ГБ – со 114 (45,4 ± 3,1 %) в 2009–2011 гг. до 142 (56,6 ± 3,1 %) в 2016 г., а также развитие ССЗ и другой патологии, которая изначально была критерием исключения из исследования (табл. 4). Так, в катамнестическом периоде ИБС различной формы

Таблица 4
Частота встречаемости сопутствующей патологии у больных БА различной степени тяжести в период 2009–2016 гг.

Table 4
Prevalence of comorbidity in patients with bronchial asthma, 2009 – 2016

| Тяжесть заболевания (2009–2011) | Число наблюдений | ГБ, n (%) | Тяжесть заболевания (2016) | Число наблюдений | ГБ | ИБС | СД | ХОБЛ |
|---------------------------------|------------------|---------------|----------------------------|------------------|--------------|---------------|----------------|-------------|
| | | | | | n (%) | | | |
| БА легкого течения | 30 | 0 | БА легкого течения | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| БА среднетяжелого течения | 111 | 25 (23) | БА среднетяжелого течения | 92 | 29 (31,5) | 3 (3,3) | 0 | 0 |
| ТНБА | 76 | 47 (61,8)*,** | ТНБА | 95 | 68 (71,6)*,* | 26 (27,4)** | 10 (10,5)** | 27 (28,4)** |
| ТСБА | 63 | 42 (73,7)*,* | ТСБА | 57 | 45 (79)*,* | 24 (45,3)*,** | 17 (29,8)**,** | 21 (36,8)** |
| Общее число | 280 | 114 (45,4) | Общее число | 251 | 142 (56,6) | 53 (21,1) | 27 (10,8) | 48 (19,1) |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая бронхиальная астма; ТСБА – тяжелая стероидозависимая бронхиальная астма; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; различия между группами пациентов: * – с БА легкого течения, ** – со среднетяжелой БА, *** – с тяжелой нестероидозависимой БА и другими группами.

Notes. Comparisons: *, with mild asthma; **, with moderate asthma, ***, with severe non-steroid-dependent asthma and other groups.

диагностирована у 53 ($21,1 \pm 2,6$ %) больных, при этом в большинстве случаев ($73,6 \pm 1,7$ %) отмечен такой фактор риска, как возраст; в $49,1 \pm 1,7$ % – ожирение, в $30,2 \pm 1,7$ % – курение. СД 2-го типа развились у 27 ($10,8 \pm 2,0$ %), ХОБЛ – у 48 ($19,1 \pm 2,5$ %) пациентов. Диагноз ИБС установлен врачами-кардиологами Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» на основании клинико-функциональных и инструментальных данных (ЭКГ, ЭхоКГ, 6-минутный шаговый тест, холтеровское мониторирование ЭКГ). Коронароангиография с целью верификации диагноза ИБС проведена у 8 ($15,4 \pm 5,0$ %) пациентов; также выполнено стентирование коронарных артерий ($n = 3$). Результаты анализа полученных данных свидетельствует о том, что кардиальная патология чаще формировалась среди больных тяжелой БА.

Аналогичная тенденция с увеличением числа больных БА с кардиальной патологией в течение 5 лет отмечена в работе О.М. Урясьева [11], при этом чаще встречалось сочетание БА, ИБС и ГБ. Кроме того, выявлено, что у больных БА наиболее часто встречается именно сердечно-сосудистая патология – в $62,6$ % случаев в целом и до 76 % случаев – при тяжелой БА.

СД 2-го типа диагностирован среди больных как ТНБА, так и ТСБА. Наиболее вероятно, что причиной развития СД является использование системных ГКС (сГКС). Так, длительность постоянного приема сГКС в группе ТСБА составила $13,5$ [$9,5$; $18,5$] года, а индекс массы тела большинства больных – > 30 кг / м². В группе больных ТНБА медиана длительности приема сГКС курсами составила 17 [9 ; 20] лет, а медиана частоты курсов приема сГКС в год – 2 [1 ; 3].

Обращает на себя внимание, что в течение 5 лет после начала исследования ХОБЛ сформировалась у $28,4 \pm 7,2$ % больных ТНБА и у $36,8$ % пациентов с ТСБА, среди этих больных продолжали курить 22 ($45,8 \pm 7,2$ %) человека, 1 пациент с ТНБА прекратил курение.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 6 ($2,4 \pm 1,1$ %) пациентов, онкологические заболевания диагностированы у 4 ($1,6 \pm 1,1$ %) больных.

Таким образом, БА – серьезная глобальная проблема здравоохранения, затрагивающая все возрастные группы. В последние годы достигнуты существенные успехи в научных знаниях о природе заболевания, фенотипах БА, широком спектре высокоэффективных методов лечения. Однако данные международных исследований свидетельствуют о плохом контроле над заболеванием [12–14]. Поэтому выявление основных причин, влияющих на отсутствие контроля, еще долгое время будет оставаться актуальной задачей.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии контроля над БА. Наиболее значимыми факторами,

влияющими на достижение контролируемого течения при среднетяжелой БА, являются неадекватная базисная терапия (ОШ – $2,573$ [$2,753$ – $19,214$]), курение (ОШ – $3,746$ [$1,194$ – $11,754$]), женский пол (ОШ – $2,952$ [$1,051$ – $8,290$]), наличие ГБ (ОШ – $3,125$ [$1,205$ – $8,104$]) и ЛОР-патология (ОШ – $4,851$ [$1,042$ – $22,578$]). При тяжелом течении БА основными статистически значимыми являются следующие причины: возраст старше 60 лет (ОШ – $7,738$ [$1,691$ – $35,419$]), сопутствующие ИБС (ОШ – $6,818$ [$1,486$ – $31,292$]) и ГБ (ОШ – $7,537$ [$2,756$ – $20,549$]), неадекватная базисная терапия (ОШ – $4,116$ [$1,377$ – $12,306$]).

При оценке степени тяжести заболевания отмечено, что в $8,4 \pm 2,8$ % случаев течение БА ухудшилось, при этом основной причиной явилась отмена базисной терапии и неадекватная базисная противоастматическая терапия.

По результатам проспективного наблюдения отмечается возникновение ССЗ и заболеваний, которые исключались в исследуемой группе пациентов на момент начала исследования – присоединение ИБС, СД, ХОБЛ, развитие ОНМК и онкологических заболеваний. Помимо этого, заболеваемость ГБ возросла на $11,2$ %.

Неадекватная терапия и сопутствующая патология занимают ведущие позиции в структуре причин неконтролируемого течения БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
2. Титова О., Козырев А., Суховская О. Влияние различных факторов риска на течение и прогноз бронхиальной астмы. *Врач*. 2013; (6): 85–87.
3. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007; (2): 90–97.
4. Позднякова О.Ю., Байда А.П., Батурич В.А. Факторы риска формирования неконтролируемой бронхиальной астмы. *Врач*. 2013; (11): 19–22.
5. Marincu I., Frent S., Tomescu M.C., Mihaicuta S. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania. *Clin. Interv. Aging*. 2015; (10): 963–967. DOI: 10.2147/CIA.S83141.
6. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. и др. Естественное течение бронхиальной астмы: факторы, не позволяющие достичь контроля в долгосрочной перспективе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; (5): 9–18. DOI: 10.20333/2500136-2017-5-9-18.
7. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005; 128 (4): 2099–2107. DOI: 10.1378/chest.128.4.2099.

8. Карапетян Е.И., Авдеева Н.В. Анализ причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2010; 36: 35–37.
9. Рузанов Д.Ю., Давидовская Е.И., Барановская Т.В. и др. Фенотипы и состояния бронхиальной астмы с неконтролируемым течением. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016; 2: 34–39.
10. Жестков А.В., Нагаткин Д.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы в первичном звене здравоохранения Самарской области. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (2): 15–18.
11. Урясов О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности. *Земский врач*. 2013; 3 (20): 22–27.
12. Demoly P., Paggiaro P., Plaza V. et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 112 (18): 105–112. DOI: 10.1183/09059180.00001209.
13. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. et al. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276.
14. Gold L.S., Thompson P., Salvi S. et al. Level of asthma control and health care utilization in Asia-Pacific countries. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 271–277. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.004.
15. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST.
4. Pozdnyakova O.Yu., Bayda A.P., Baturin V.A. Risk factors of uncontrolled asthma. *Vrach.* 2013; (11): 19–22 (in Russian).
5. Marincu I., Frent S., Tomescu M.C., Mihaicuta S. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania. *Clin. Interv. Aging.* 2015; (10): 963–967. DOI: 10.2147/CIA.S83141.
6. Kobayakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. et al. Natural course of asthma: factors impeding achievement long-term control. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2017; (5): 9–18. DOI: 10.20333/2500136-2017-5-9-18 (in Russian).
7. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005; 128 (4): 2099–2107. DOI: 10.1378/chest.128.4.2099.
8. Karapetyan E.I., Avdeeva N.V. An analysis of causes of uncontrolled asthma course. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2010; 36: 35–37 (in Russian).
9. Ruzanov D.Yu., Davidovskaya E.I., Baranovskaya T.V., et al. Asthma phenotypes and uncontrolled asthma course. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2016; 2: 34–39 (in Russian).
10. Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. Difficulties to achieve asthma control in primary healthcare facilities of Samara region. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7 (2): 15–18 (in Russian).
11. Uryas'ev O.M. Bronchial asthma and comorbid heart diseases: frequency and clinical and functional features. *Zemskiy vrach.* 2013; 3 (20): 22–27 (in Russian).
12. Demoly P., Paggiaro P., Plaza V. et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 112 (18): 105–112. DOI: 10.1183/09059180.00001209.
13. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. et al. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276.
14. Gold L.S., Thompson P., Salvi S. et al. Level of asthma control and health care utilization in Asia-Pacific countries. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 271–277. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.004.
15. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST.

Поступила 04.12.17

References

1. Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Bronchial asthma control in Russia: results of NIKA multicenter observational study. *Pul'monologiya.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
2. Titova O., Kozurev A., Sukhovskaya O. An influence of different risk factors on clinical course and prognosis of bronchial asthma. *Vrach.* 2013; (6): 85–87 (in Russian).
3. Demko I.V., Gordeeva N.V., Petrova M.M., Artyukhov I.P. Clinical course and treatment of bronchial asthma and cardiovascular comorbidity. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2007; (2): 90–97 (in Russian).

Received December 04, 2017