

Получена: 02 Июня 2024 / Принята: 02 Августа 2024 / Опубликовано online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.013

УДК 616.248-06:616-008



## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Сауле Ю. Маймышева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

Людмила К. Каражанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Андрей Ю. Орехов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

Асель А. Чиныбаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Болат А. Аширов<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

Гульях А. Танышева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Бронхиальная астма (БА) является распространенным хроническим неинфекционным заболеванием дыхательных путей. Одним из клинических фенотипов является ее сочетание с метаболическим синдромом (МС). Такая форма синтропии приводит к более тяжелому течению заболевания и плохому прогнозу, часто являясь причиной тяжелой и трудноконтролируемой формы астмы.

**Цель исследования:** изучить клинический фенотип пациентов тяжелой БА в сочетании с МС.

**Материалы и методы:** В настоящее исследование включено 200 пациентов с тяжелой и плохо контролируемой БА, ассоциированной с МС. *Критерии включения* в исследование: тяжелая и плохо контролируемая бронхиальная астма, диагноз которой соответствовал международным критериям GINA, возраст старше 18 лет. *Критерии исключения:* курение, наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции респираторной системы, онкологические заболевания, беременность. Во время госпитализации в отделение пульмонологии всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки и, по показаниям, мультиспиральная компьютерная томография легких, спирометрия).

**Результаты:** В исследовании в основную группу (в сочетании с МС) включено 112 (56%) пациентов, в контрольную (без МС) - 88 (44%) пациентов. Все пациенты имели плохой контроль БА, при этом среди пациентов с МС (основная группа) отмечался значительно худший контроль астмы (Me АСТ-теста составила 11), различия были значимыми ( $p < 0,001$ ). По данным спирометрии установлено, что в основной группе отмечался меньший уровень ФЖЕЛ и ОФВ1. Также установлено, что наличие гиперэозинофилии ассоциировано со снижением ОФВ1 (ОШ 0,82) и ПСВ после бронходилатационного теста (ОШ 0,988).

**Выводы:** Выявленные в исследовании изменения функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой БА в синтропии с МС, определяемое в снижении ОФВ1, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ1 и ФЖЕЛ, необходимо учитывать при лечении данного фенотипа БА. Комплексный подход, основанный на применении всех фармакологических возможностей в сочетании с коррекцией ИМТ, вероятно, является фактором улучшения функции легких, тем самым повышая степень контроля симптомов БА.

**Ключевые слова:** Бронхиальная астма, Метаболический синдром, Спирометрия, Ожирение.

### Summary

## CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ASTHMA IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

Saule Yu. Maimysheva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

Lyudmila K. Karazhanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Andrei Yu. Orekhov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

Assel A. Chinybayeva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Bolat A. Ashirov<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

Gulyash A. Tanysheva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NpJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> JSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Asthma is a common chronic non-communicable respiratory disease. One of its clinical phenotypes includes combination with metabolic syndrome. This form of syntrophy results in a more severe course of the disease and a poor prognosis of the disease, often causing severe and poorly controlled form of the asthma.

**Aim:** To study the clinical phenotype of the patients with severe form of asthma combined with metabolic syndrome.

**Materials and methods:** 200 patients with severe and poorly controlled asthma associated with metabolic syndrome were included in this study. Study *inclusion criteria* were severe and poorly controlled asthma diagnosed according to the GINA international criteria, age over 18 years. Study *exclusion criteria* were smoking, having chronic obstructive pulmonary disease, active infection, including respiratory system infections, cancer, pregnancy. All the patients underwent clinical and laboratory, instrumental examinations (chest X-ray examination and, according to the indications, multispiral computed tomography of the lungs, spirometry) while hospitalized in the Pulmonology Department.

**Results:** 112 (56%) patients were included in the study group (combined with MS), 88 (44%) patients were included in the control group (without MS). All the patients had poor control of asthma, meanwhile patients with MS (study group) were indicated with significantly worse asthma control (AST-test Me was 11), differences were significant ( $p < 0,001$ ). According to spirometry it was indicated that study group had lower level of FVC and FEV1. It was also stated that having hyper eosinophilia was associated with lower FEV1 (OR 0.82) and PEF after bronchodilatory test (OR 0.988).

**Conclusion:** The identified during the study changes in external respiratory function in patients with severe asthma in syntrophy with MS, as determined by a decrease in EFV1, FVC and the ratio of FEV1 to FVC, should be taken into account in the treatment of this phenotype of asthma. An integrated approach based on the use of all pharmacological options in combination with BMI correction is likely to be a factor in improving lung function, thereby increasing the degree of asthma symptom control.

**Key words:** Bronchial Asthma, Metabolic Syndrome, Spirometry, Obesity.

Түйіндеме

## МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОММЕН ҚОСАРЛАНҒАН БРОНХ ДЕМІКПЕСІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Сауле Ю. Маймышева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

Людмила К. Каражанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Андрей Ю. Орехов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

Асель А. Чиныбаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Болат А. Аширов<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

Гуляш А. Танышева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Бронх демікпесі – тыныс алу жолдарының кең таралған созылмалы инфекциялық емес ауруы. Клиникалық фенотиптерінің бірі оның метаболкалық синдроммен (МС) қосарлана кездесуі. Синтропияның бұл түрі аурудың неғұрлым ауыр ағымда өтуіне және қолайсыз болжамына әкеледі, көбінесе ауыр және бақылауға бағынбайтын демікпенің дамуына себепші.

**Зерттеудің мақсаты:** МС қосарланған ауыр ағымдағы демікпемен ауыратын науқастардың клиникалық фенотипін зерттеу.

**Зерттеу әдістері және материалдары:** Зерттеуге МС-мен қосарланған ауыр ағымдағы және нашар бақылауға бағынбайтын бронх демікпесі бар 200 науқас қатысты. Зерттеуге *енгізілген науқастар*: диагнозы халықаралық GINA хаттамасына сәйкес келетін ауыр және бақылауға бағынбайтын бронх демікпесі бар, жасы 18-ден жоғары науқастар. Зерттеуге *енгізілмеген науқастар*: темекі шегу, созылмалы обструктивті өкпе аурулары, белсенді жұқпалы аурулары, соның ішінде тыныс алу жүйесінің инфекциялары, қатерлі ісік, жүктілігі бар науқастар. Пульмонология бөлімшесіне госпитализациялау кезінде барлық науқастар клиникалық, зертханалық және аспаптық зерттеулерден өтті (кеуде қуысының рентгенографиясы және көрсетілген жағдайда өкпенің мультиспиральды компьютерлік томографиясы, спирометрия).

**Зерттеудің нәтижесі:** Зерттеуге 112 (56%) науқас, негізгі топқа (МС қосарланған), ал 88 (44%) науқас бақылау тобына (МС жоқ) қосылды. Барлық науқастарда астма бақылауға бағынбайтын, ал МС бар науқастарда (негізгі топ) демікпе бақылауы азадап бақыланатын түрі (АСТтест сынамасы 11бал)болды, айырмашылықтар айтарлықтай болды ( $p < 0,001$ ). Спирометрия мәліметтері бойынша негізгі топта FVC және FEV1 деңгейінің төмен екендігі анықталды. Сондай-ақ, гиперэозинофилияның болуы бронходилатационды сынамадан (OR 0,988) кейін FEV1 (OR 0,82) және PEF төмендеуімен байланысты екені анықталды.

**Қорытынды:** FEV1, FVC төмендеуімен және FEV1 және FVC арақатынасымен анықталған МС-мен синтропиядағы ауыр демікпесі бар емделушілерде зерттеуде анықталған өкпе функциясының өзгерістері осы БА

фенотипін емдеу кезінде ескерілуі керек. ДСИ қалыпқа келтіруде барлық фармакологиялық нұсқаларды қолдануға негізделген интеграцияланған тәсіл өкпе функциясын жақсартады, осылайша демікпе симптомдарын бақылау дәрежесін арттырады.

**Түйінді сөздер:** *Бронх демікпесі, Метаболикалық синдром, Спирометрия, Семіздік.*

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиньбаева А.А., Аширов Б.А., Таньшева Г.А. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.4.013

Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Orekhov A.Yu., Chinybayeva A.A., Ashirov B.A., Tanysheva G.A., Clinical and functional features of asthma in combination with metabolic syndrome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.4.013

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиньбаева А.А., Аширов Б.А., Таньшева Г.А. Метаболикалық синдроммен қосарланған бронх демікпесінің клиникалық-функционалдық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.4.013

**Введение**

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний в мире. Исследования последних лет демонстрируют, что предполагаемая выявляемость астмы в мире составляет 36979,27 (95% ДИ 29601,98 – 45928,11) случаев в 2019 году, что отражает ее рост на 14,97% в период с 1991 года [14]. С другой стороны, по оценкам ряда авторов, заболеваемость БА порядка 3,3% в развитых и развивающихся странах [1]. В тоже время отмечается тенденция в снижении смертности от данного заболевания; так в крупнейшем анализе GBD 2019 установлено снижение смертности с 8,6 на 100 тыс населения (95% ДИ 6,4–11,21) в 1991 году до 5,96 на 100 тыс (95% ДИ 4,74–7,22) в 2019 году. В настоящее время нет четких эпидемиологических исследований, демонстрирующих истинную распространённость БА в Республике Казахстан, однако в одной из немногих работ, включающей 600 пациентов с БА, показано, что для популяции страны характерен низкий контроль заболевания – 57,8% (95% ДИ 53,9–61,8) пациентов имели плохо контролируруемую БА [23].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении бронхиальной астмы, что обусловлено совершенствованием лечебных алгоритмов заболевания. Согласно международным экспертным документам, в первую GINA (Global Initiative for Asthma, 2023), терапия БА базируется на ступенчатом подходе, согласно которому рекомендовано поэтапное лечение, т.е., инициация и последующая интенсификация фармакологической терапии с одновременной коррекцией факторов риска вероятных обострений [22]. При этом основной целью лечения является достижение и поддержание должного контроля симптомов заболевания.

Однако данная цель часто является труднодостижимой, клинические исследования констатируют, что распространённость плохо контролируемой и тяжелой БА составляет от 3 до 10% [7,9]. Такая высокая распространённость тяжелой и плохо контролируемой БА обусловлена, в первую очередь, гетерогенностью патогенетических

механизмов заболевания. Так, в литературе все чаще встречаются подходы к классификации пациентов на различные фенотипы БА – клинические характеристики пациентов, основанные на сочетании эндогенных (наследственных) и экзогенных (средовых) факторов. Другой подход – выделение эндотипов БА – базируется на идентификации общих патогенетических реакций на молекулярном и надмолекулярном уровнях [15].

Одним из наиболее распространенных фенотипов в настоящее время является клиническая синтропия БА и метаболического синдрома или ожирения. Метаболический синдром (МС), согласно международным рекомендациям (ВОЗ), определяется как клинический синдром, обязательным компонентом которого является абдоминальное ожирение, в сочетании с нарушением углеводного и липидного обменов и артериальной гипертензии [4]. Сочетание БА и МС остается одним из наиболее значимых факторов, предрасполагающих к плохому контролю заболевания и значимо худшему прогнозу [19]. При этом до конца не определена связь БА с отдельными компонентами МС, доступные на сегодня данные в основном акцентируют роль ожирения.

**Целью данного исследования** стало изучить клинический фенотип пациентов тяжелой БА в сочетании с МС.

**Материалы и методы исследования**

С целью реализации поставленной цели было проведено клиническое контролируемое исследование, включающее 200 пациентов с тяжелой и плохо контролируемой БА, ассоциированной с МС. В анализ были включены пациенты, госпитализированные в отделение пульмонологии Больницы скорой медицинской помощи г. Семей, Республика Казахстан, в период с января 2018 по январь 2020 гг. *Критерии включения в исследование:* тяжелая и плохо контролируемая бронхиальная астма, диагноз которой соответствовал международным критериям GINA, при этом все пациенты получали лечение согласно 4-5 ступени указанных рекомендаций; возраст старше 18 лет. *Критерии исключения:* курение, наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции

респираторной системы, онкологические заболевания, беременность.

Во время госпитализации в отделение пульмонологии всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования, включая общеклинический анализ крови и мокроты, биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля и глюкозы крови. Кроме того, всем пациентам проводились инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки и, по показаниям, мультиспиральная компьютерная томография легких). Обязательным условием было проведение оценки функции внешнего дыхания методом спирометрии и пикфлоуметрии, процедура выполнялась на аппарате BTL-08 Spiro Pro (Великобритания), в итоговый анализ включались только результаты тестов, выполненных согласно рекомендациям American Thoracic Society and European Respiratory Society [6].

С целью определения контроля БА использовали валидизированную версию опросника АСТ (Asthma Control Test, тест по контролю над астмой).

Верификация МС основывалась на критериях ВОЗ. Всем пациентам проводились антропометрические исследования с изучением массы тела и роста, окружности талии и бедер, рассчитывали индекс массы тела. Все пациенты подтвердили согласие на участие в исследовании и воспроизведении полученных результатов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Семей» (решение №11 от 27.09.2017).

#### Статистический анализ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 20.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия

Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ); для сравнения использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, для выявления связи между номинальными переменными использовали  $\chi^2$  Пирсона. Различия между сравниваемыми переменными считались значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

В исследование было включено 200 пациентов, имеющих тяжелое течение либо плохо контролируемую бронхиальную астму. В дальнейшем все участники были рандомизированы на 2 группы в зависимости от наличия МС – основную, в сочетании с МС, и контрольную, без МС, включающие 112 (56%) и 88 (44%) пациентов соответственно. Медиана возраста участников исследования составила 53,5 (39,0-59,25) лет, минимальный и максимальный возраст 19 и 68 лет соответственно. Среди пациентов 80 или 40% были мужчины, 120 или 60% – женщины; возраст мужчин составил 55 (38,75-61,0) лет, женщин – 52,0 (39,75-58,0),  $p=0,354$ .

Медиана возраста основной группы составила 56,0 (45,75-61,0) лет, контрольной – 45,5 (34,75-57,0) лет,  $p<0,001$ , таким образом выявлены статистически значимые различия (рисунок 1).

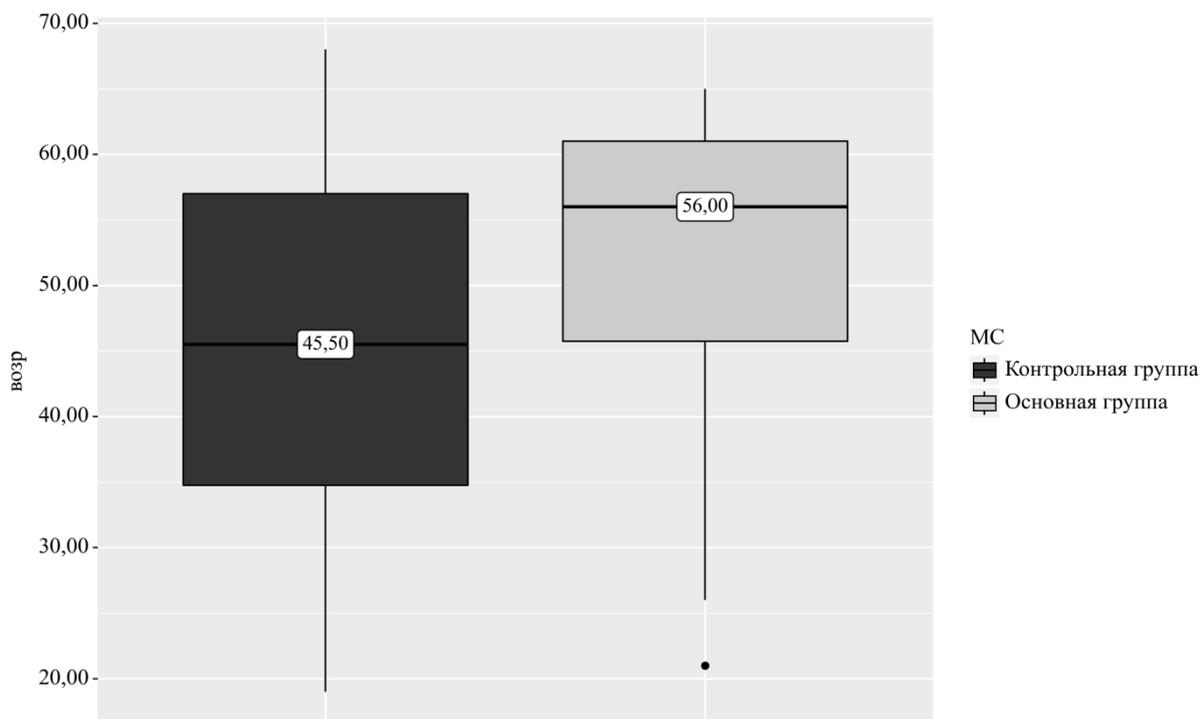


Рисунок 1. Возраст пациентов в основной и контрольной группах.

(Figure 1. Age of patients in the study and control groups).

У всех пациентов оценивали ИМТ, средний уровень которого составил 27,05 (23,1-28,42) кг/м<sup>2</sup>, максимальный и минимальный уровень 18,1 и 41,1 кг/м<sup>2</sup> соответственно. В основной группе показатель составил 28,3 (27,4-30,02)

кг/м<sup>2</sup>, контрольной группе – 22,36 (21,1-24,1) кг/м<sup>2</sup>, были установлены значимые различия (p<0,001).

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Общая клиническая характеристика пациентов / Table 1. Clinical characteristics of patients.

Признак	Все пациенты	Основная группа, n=112	Контрольная группа 2, n=88	p
Рост, см	164,6±7,68 (163,53-165,67)	164,37±7,26 (163,01-165,73)	164,9±8,22 (163,16-166,64)	0,628 <sup>a</sup>
Вес, кг	78 (67,75-85,0)	85,0 (78,0-89,0)	65,5 (58,75-76,0)	<0,001 <sup>b</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,05 (23,1-28,42)	28,3 (27,4-30,02)	22,25 (21,1-24,1)	<0,001 <sup>b</sup>
ОТ, см	92,5 (85,0-98,0)	95,0 (89,75-98,0)	85,0 (74-86)	<0,001 <sup>b</sup>
АГ, %	87 (43,5)	80 (71,4)	7 (8)	<0,001 <sup>c</sup>
СД, %	78 (39,0)	75 (67,0)	3 (3,4)	<0,001 <sup>c</sup>
Офисное САД, мм рт.ст.	130 (120-140)	140 (130-150)	120 (110-130)	<0,001 <sup>b</sup>
Офисное ДАД, мм рт.ст.	80 (80-90)	90 (80-90)	80 (70-80)	<0,001 <sup>b</sup>
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (3,3-5,9)	5,8 (5,6-6,2)	3,08 (2,35-4,03)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,8 (1,69-3,24)	3,17 (2,9-3,61)	1,65 (1,02-2,03)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,97-1,64)	1,22 (0,95-2,01)	1,17 (0,98-1,39)	0,123
ЛПНП, ммоль/л	3,18 (2,65-3,74)	3,27 (2,81-3,83)	3,01 (2,12-3,63)	0,005
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,1-6,8)	6,7 (6,2-7,7)	5,0 (4,2-5,3)	<0,001

Примечание:

a - Параметрические критерий: критерий Стьюдента, M±SD (mean ± standard deviation);

b - Непараметрический критерий: Mann-Whitney U-test, Me(IQR), Q1-Q3

c -  $\chi^2$  Pearson

Первоочередная задача проводимого исследования состояла в изучении клинического фенотипа пациента с тяжелым течением БА, в аспекте сравнительного анализа, основанного на наличии МС. Для реализации данного этапа нами изучались показатель контроля БА, количество ночных симптомов, частота обострений заболевания.

На первом этапе исследования определяли степень контроля БА, которую оценивали с использованием

валидизированного варианта теста по контролю над астмой (АСТ-тест). Так, среди всех пациентов с тяжелым течением БА медиана АСТ теста составила 12 (10-14) баллов, что соответствует отсутствию должного контроля БА. При этом для пациентов с МС (основная группа) было установлено статистически значимо меньший бал, составив 11 (9-12), а в группе без МС (контрольная группа) - 14 (12-16), p<0,001 (таблица 2).

Таблица 2.

Степень контроля БА в основной и контрольной группе / Table 2. Asthma control in the study and control groups.

Признак	Все пациенты	Основная группа, n=112	Контрольная группа 2, n=88	p*
Частота обострений БА	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,119
Частота ночных приступов БА (количество эпизодов в неделю)	6 (4-7)	6 (6-7)	4 (3-5)	<0,001
АСТ тест, балл	12 (10-14)	11 (9-12)	14 (12-16)	<0,001

\*U-критерий Манна-Уитни

Кроме того, изучали частоту обострений и количество приступов в 2 группах. Так, медиана количества обострений в течение предшествующего года составила 2 в обеих группах (p=0,119). Однако установлено, что наличие МС ассоциируется с более частыми ночными приступами БА, составив в

контрольной группе 4 (3-5), а в основной – 6 (6-7) ночных эпизодов (p<0,001).

Была проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с целью изучения тяжести обструкции дыхательных путей, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Оценка показателей ФВД / Table 3. Assessment of spirometry parameters.

Признак	Основная группа, n=112	Контрольная группа 2, n=88	P*
ОФВ1, % от должного	55,0 (50,75-58,0)	66,0 (64,0-70,0)	<0,001
ФЖЕЛ, % от должного	60,0 (58,0-62,0)	70,0 (65,75-75,0)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	58,0 (54,75-60,0)	68,0 (62,0-72,0)	<0,001
Бронходилатационный ответ, %	12,0 (11,0-13,0)	14,0 (12,0-14,0)	<0,001
ПСВ до пробы	210,0 (200-242,5)	280,0 (260-300)	<0,001
ПСВ после пробы	270,0 (250-300)	350,0 (320-380)	<0,001

\*U-критерий Манна-Уитни

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких,

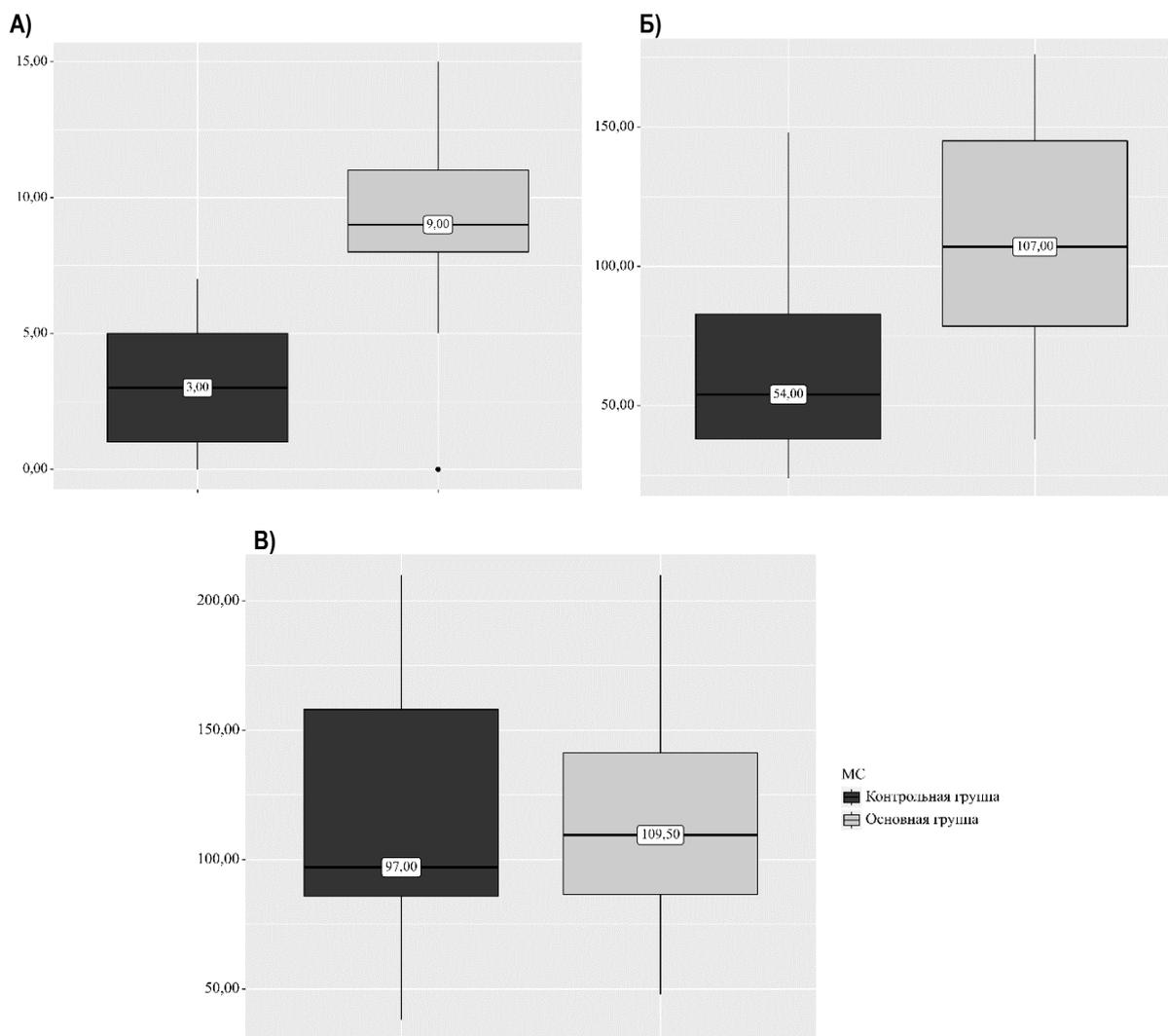
ПСВ – пиковая скорость выдоха

Так, было показано, что для пациентов с МС характерен статистически значимо меньший уровень ФЖЕЛ и ОФВ1, кроме того постбронходилатационный тест также демонстрирует достоверно меньший уровень среди данной группы пациентов. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ также показал меньшие значения среди пациентов основной группы.

Учитывая патогенетическую роль гиперсенситизации в развитии бронхиальной астмы, проводилась оценка статуса эозинофилии в изучаемой

когорте пациентов. Среди всех пациентов с тяжелой бронхиальной астмой уровень эозинофилов составил 7,0% (3-9), с максимальным значением 15% (в периферической крови). Количественный уровень эозинофилии составил 84 (52-127,5) с минимальным и максимальным значением 24 и 176 кл/мкл соответственно. Уровень IgE составил 107 (85,75-150,0) МЕд/л.

Также оценивали показатели гиперсенситизации в 2 изучаемых группах пациентов, рисунок 2.



**Рисунок 2. Параметры гиперсенситизации основной и контрольной групп.**

**А – уровень эозинофилов крови, %; Б – уровень эозинофилов крови, клеток в мл; В – уровень IgE, МЕд/л.**

*(Figure 2. Parameters of hypersensitization in the study and control groups.*

*A – Blood eosinophil level, %; B – Blood eosinophil level, cells per ml; C – IgE level, IU/ml).*

В результате нами выявлена достоверная разница в уровнях эозинофилов в двух группах с более высокими значениями среди пациентов с МС, как в процентном отношении, так и количественно ( $p < 0,001$  для 2 показателей). Однако установлено отсутствие значимых различий в уровне IgE ( $p = 0,648$ ), с некоторым увеличением его уровня среди пациентов с МС.

В результате проведенного логистического регрессионного анализа с множеством переменных

были определены тенденции во влиянии гиперэозинофилии на гиперреактивность респираторного тракта. Исследуемая когорта пациентов была разделена на 2 группы – с гиперэозинофилией и без нее, что позволило изучить степень влияния гиперэозинофилии на параметры внешнего дыхания. Результаты логической регрессии представлены в таблице.

Таблица 4.

**Результаты множественного логистического регрессионного анализа гиперэозинофилии и ФВД.**

(Table 4. Results of multiple logistic regression analysis of hyper-eosinophilia and spirometry).

Параметр	B (CO)	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
			Нижний	Верхний
ОФВ1	-0,198	0,82*	0,733	0,917
ФЖЕЛ	0,42	1,043**	0,877	1,241
ОФВ1/ФЖЕЛ	-0,047	0,954**	0,803	1,133
Обратимость	0,186	1,204**	0,822	1,764
ПСВ до пробы	-0,008	0,992**	0,937	1,051
ПСВ после пробы	-0,018	0,988***	0,977	0,999

\* $p=0,001$ ;

\*\* $p>0,05$ ,

\*\*\* $p=0,034$

Таким образом, установлено, что наличие гиперэозинофилии ассоциировано со снижением ОФВ1 (ОШ 0,82) и ПСВ после бронходилатационного теста (ОШ 0,988). В тоже время, другие параметры спирометрии не выявили значимых влияний.

**Дискуссия.**

Тяжелая БА - форма астмы, которая требует в лечении высоких доз ингаляционных кортикостероидов в сочетании с бета-агонистами длительного действия, антилейкотриеновыми препаратами и/или системными глюкокортикостероидами, т.е. 4-5 линии терапии, при этом зачастую астма остается неконтролируемой несмотря на прием всех препаратов 5 ступени. По мнению исследователей, диагноз тяжелой БА требует в первую очередь ряд факторов, а именно ошибочную технику ингаляции, низкую комплаентность пациентов, наличие сопутствующей патологии, отягощающей БА, персистирующий контакт с триггером [3].

Современные данные позволили выделить несколько фенотипов БА, одним из которых является сочетание БА и ожирения. При этом, часто данный фенотип имеет неатопический характер, что проявляется высоким риском развития резистентности к кортикостероидам [10,16]. МС, представляющий собой сочетание метаболических и гормональных нарушений, основным диагностическим критерием которого является абдоминальное ожирение с развитием инсулинорезистентности, безусловно, требует выделения в отдельный клинический фенотип и эндотип.

Исследования, в том числе экспериментальные, установили наличие трех основных взаимосвязей между БА и МС – системное и локальное воспаление, оксидативный стресс и инсулинорезистентность [12]. Первоначально большее значение предавалось воспалению дыхательных путей, в настоящее время установлено, что системное воспаление, обусловленное повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6, 4, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , играет вероятно более существенную роль у пациентов БА с МС или ожирением [5,20]. Гиперпродукция данных цитокинов жировой тканью носит перманентный характер, обуславливая развитие так называемого хронического малоинтенсивного воспаления, или метавоспаления, является одним из механизмов развития БА в старшем возрасте [17].

Кроме того, часто эти факторы ассоциируются с тяжелым течением БА.

В настоящем исследовании был изучен клинический фенотип пациентов с тяжелой БА, ассоциированной с МС. В исследовании 60% пациентов были женщины, что отражает общую тенденцию, характерную для данного фенотипа. В систематическом обзоре *Victor Gonzalez-Uribe и др.*, также указывается на большую распространенность ожирения и МС у женщин с БА [5].

Наличие МС и ожирения связано с более низким уровнем контроля симптомов у пациентов с БА. Так, в исследовании *Geir Klepaker и др.*, включающем 626 пациентов с БА, было установлено, что для данного фенотипа пациентов характерен более плохой контроль симптомов - 43% пациентов имели АСТ score 5-19 [13]. В нашем исследовании все пациенты исходно имели низкий балл по данной шкале, что обусловлено включением только пациентов с тяжелой БА. Однако пациенты с МС имели более низкие показатели АСТ score (11 в основной группе и 14 – в контрольной,  $p<0,001$ ).

Одним из факторов, обуславливающих развитие тяжелой БА у пациентов с МС и избыточной массой тела, является прямое влияние висцерального ожирения на диафрагму с уменьшением дыхательных объемов [21]. Так, в одном из исследований, авторы установили ассоциацию ожирения со снижением ОФВ1 ( $\beta=-2.9$ , 95% ДИ  $-5.1$  до  $-0.7$ ) и ФЖЕЛ ( $\beta=-5.2$  (95% ДИ  $-7.0$  до  $-3.4$ ) [13]. В работе *Abdullah A. Alqarni и др.*, целью которой являлось изучение влияния ИМТ на показатели спирометрии, было продемонстрировано, что наличие избыточной массы тела и ожирения связано со снижением ОФВ1 (B  $-0.01$ , 95% ДИ  $-0.01$  до  $-0.001$ ,  $p < 0.05$  и ФЖЕЛ (B  $-0.02$ , 95% ДИ  $-0.028$  до  $-0.01$ ,  $p < 0.001$ ) [2]. В представленном нами исследовании также установлено, что у пациентов с БА в сочетании с МС (ИМТ в основной группе составил 28,3 (27,4-30,02)  $кг/м^2$ ), отмечаются более низкие уровни показателей функции внешнего дыхания - ФЖЕЛ и ОФВ1, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, что было статистически значимо.

В настоящее время становится ясным, что синтропия БА и МС относится ко второму патофизиологическому эндотипу БА (тип 2) –

неатопическому варианту [5]. При этом до конца не определена роль гиперсенсibilизации у этих пациентов. Убедительно доказано, что гиперэозинофилия является одним из весомых факторов частых обострений и повышенной потребности в ГКС у пациентов с БА [18], однако данный факт не определен для пациентов с ожирением и МС. В настоящее время накоплены определенные данные, основанные на экспериментальных работах, позволяющие установить двунаправленную взаимосвязь эозинофилов и жировой ткани. Однако авторами установлено, что эозинофилы, взаимодействуя с адипоцитами в присутствии лептина, проявляют в основном провоспалительный эффект, стимулируя повышенную выработку интерлейкина 4 [8,11]. В нашей работе показано, что пациенты с тяжелой БА и МС характеризуются более высокими уровнями эозинофилов в периферической крови ( $p < 0,001$ ). Кроме того, нами установлено, что гиперэозинофилия ассоциирована со снижением ОФВ1 ( $p = 0,001$ ) и ПСВ после бронходилатационного теста ( $p = 0,034$ ).

В тоже время нами не установлено наличие достоверной разницы в уровне IgE ( $p = 0,648$ ). Данный факт требует дальнейшего анализа, так как ставит под сомнение роль IgE-опосредованного аллергического ответа в развитии гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с МС, что, безусловно, требует дальнейшего изучения и отражения в определении таргетной биологической терапии данной категории пациентов.

Безусловно, данная работа имеет ряд весомых ограничений. Во-первых, нами представлены результаты кросс-секционного исследования, что не позволяет определить, как наличие МС ассоциировано с прогнозом больных с тяжелой БА. Кроме того, нами изучался наиболее простой маркер ожирения ИМТ, однако необходимо изучение висцерального подкожного и общего жира на респираторную функцию у пациентов с тяжелой БА, ассоциированной с МС для более детального анализа респираторных нарушений у данного фенотипа пациентов.

#### **Заключение**

МС является распространенным фактором, влияющим на развитие тяжелой БА. В настоящее время установлено, что МС с избыточной массой тела и ожирением оказывают как механическое влияние на функцию легких, так и опосредованное хронической гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, ремоделирование респираторного тракта. Выявленное в исследовании изменение функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелой БА в синтропии с МС, определяемое в снижении ОФВ1, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ1 и ФЖЕЛ, необходимо учитывать при лечении данного фенотипа БА. Комплексный подход, основанный на применении всех фармакологических возможностей в сочетании с коррекцией ИМТ, вероятно, является фактором улучшения функции легких, тем самым повышая степень контроля симптомов БА.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Вклад авторов:** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи, прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирование не осуществлялось.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### **Литература:**

1. *Abbatati C. et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10258. P. 1204–1222.
2. *Alqarni A.A. et al.* Prevalence of Overweight and Obesity and Their Impact on Spirometry Parameters in Patients with Asthma: A Multicentre, Retrospective Study // *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, № 5. P. 1–11.
3. *Chung K.F. et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43, № 2. P. 343–373.
4. *Fahed G. et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, № 2.
5. *Gonzalez-Urbe V., Romero-Tapia S.J., Castro-Rodriguez J.A.* Asthma Phenotypes in the Era of Personalized Medicine // *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, № 19. P. 1–21.
6. *Graham B.L. et al.* Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 200, № 8. P. E70–E88.
7. *Hansen S. et al.* Prevalence and management of severe asthma in the Nordic countries: findings from the NORDSTAR cohort // *ERJ Open Res.* 2023. Vol. 9, № 2.
8. *Haruna N.-F., Berdnikovs S., Nie Z.* Eosinophil biology from the standpoint of metabolism: implications for metabolic disorders and asthma // *J. Leukoc. Biol. Oxford University Press*, 2024. Vol. 116, № 2. P. 288–296.
9. *Hekking P.P.W. et al.* The prevalence of severe refractory asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Elsevier Ltd*, 2015. Vol. 135, № 4. P. 896–902.
10. *Hirano T., Matsunaga K.* Late-onset asthma: current perspectives. 2018. P. 19–27.
11. *Hu Y., Chakarov S.* Eosinophils in obesity and obesity-associated disorders // *Discov. Immunol.* 2023. Vol. 2, № 1. P. 1–14.
12. *Karamzad N. et al.* Asthma and metabolic syndrome: A comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies // *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2020. Vol. 12, № 2. P. 120–128.
13. *Klepaker G. et al.* Influence of asthma and obesity on respiratory symptoms, work ability and lung function: Findings from a cross-sectional Norwegian population study // *BMJ Open Respir. Res.* 2021. Vol. 8, № 1.
14. *Kumar A., Shamim H., Nagaraju U.* Premature graying of hair: Review with updates // *Int. J. Trichology.* 2018. Vol. 10, № 5. P. 198–203.
15. *Kuruvilla M.E., Lee F.E.H., Lee G.B.* Understanding

Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2019. Vol. 56, № 2. P. 219–233.

16. McDonald V.M. et al. Targeting treatable traits in severe asthma: A randomised controlled trial // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 55, № 3. P. 1–13.

17. McLaughlin T. et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease // J. Clin. Invest. 2017. Vol. 127, № 1. P. 5–13.

18. Naharro-González S. et al. Moderate-High Blood Eosinophilia Is Associated with Increased Hospitalization and Other Asthma Comorbidities // Biomolecules. 2024. Vol. 14, № 1. P. 1–17.

19. Olejnik A.E., Kuźnar-Kamińska B. Association of Obesity and Severe Asthma in Adults // J. Clin. Med. 2024.

Vol. 13, № 12. P. 3474.

20. Peters M.C. et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts // Lancet Respir. Med. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 4, № 7. P. 574–584.

21. Reyes Noriega N. et al. Effect of Obesity on Lung Function in the Pediatric and Adult Populations with Asthma: A Review // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, № 16. pp.25-32

22. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma // The Lancet. Respiratory medicine. 2023. Vol. 11, № 7. P. 589.

23. Vinnikov D. et al. Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action // BMC Pulm. Med. BioMed Central, 2023. Vol. 23, № 1. P. 1–9.

#### Информация об авторах:

**Маймышева Сауле Юрьевна** – ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, +7 775 394 49 46, maimysheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>.

**Каражанова Людмила Кусаиновна** – профессор, д.м.н., кафедра терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, +7 701 355 99 76, kar\_ludmila@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>. Scopus ID: 6602621449

**Орехов Андрей Юрьевич** - PhD, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, +7 777 414 14 76, orekhov-andrei@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>. Scopus ID: 57212494053

**Чиныбаева Асель Абильбековна** - PhD, доцент кафедры кардиологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан, +7 778 888 87 93, Chena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>. Scopus ID: 58404587500

**Аширов Болат Анварович** – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан, bolat.baja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

**Танышева Гульяш Алтынгазыевна** – к.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, + 7 777 153 53 57 <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

#### Автор-корреспондент:

**Орехов Андрей Юрьевич** - PhD, Ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** Казахстан, 071400, Семей, ул. Абая, 103.

**E-mail:** orekhov-andrei@list.ru

**Телефон:** +77774141476