

Кравченко Наталья Юрьевна

**ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ
ФЕНОТИПАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Макарьянц Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

Емельянов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии, заведующий кафедрой

Айсанов Заурбек Рамазанович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»

Защита состоится « 24 » октября 2023 г. в 14.45 на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным заболеванием как в мире, так и в РФ. При этом тяжелая бронхиальная астма (ТБА) — наиболее трудно контролируемая форма БА, наблюдается у 5-15% среди всех пациентов с БА. Несмотря на относительно небольшую долю ТБА в общей структуре БА и разработанные отечественные и международные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболевания — ее лечение оказывает высокую нагрузку на систему здравоохранения и характеризуется значительным снижением качества жизни пациентов с данным заболеванием, оставаясь серьезной медицинской и социальной проблемой.

Известно, что бронхиальная астма - заболевание, характеризующееся наличием множества фенотипов. Выделение отдельных фенотипов не только позволяет объяснить и спрогнозировать течение заболевания у отдельных пациентов, но и помогает в выборе наиболее адекватной терапии, что в свою очередь позволяет улучшить качество жизни и прогноз этой тяжелой категории больных.

В течении заболевания часто отмечаются эпизоды клинической нестабильности, которые определяются как обострения. Пациент страдающий ТБА переносит в среднем от 2 до 5 обострений в год, что способствует прогрессированию заболевания. Таким образом, большой практический интерес представляет анализ причин, приводящих к развитию обострения ТБА при каждом конкретном фенотипе и изучение проявлений обострений заболевания у пациентов с наиболее часто встречающимися фенотипами: аллергическим, неаллергическим, с фиксированной обструкцией и БА, ассоциированной с ожирением.

Спектр ингаляционных лекарственных средств, рекомендованных для длительной поддерживающей терапии ТБА разнообразен. Пациенты с ТБА в качестве базисной терапии получают высокие дозы комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета агонистов (ИГКС/ДДБА), М-холинолитики и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Критические ошибки в использовании того или иного ингаляционного устройства так же могут ухудшить контроль над симптомами и привести к обострению, а значит и прогрессированию заболевания, которое в значительной степени связано с частотой обострений. И все же, у ряда больных ТБА, несмотря на корректный выбор терапии и высокую приверженность к терапии, не удается достичь контроля над симптомами. Как результат, пациенты часто начинают злоупотреблять коротко действующими бета агонистами (КДБА) и принимать системные глюкокортикостероиды во время обострения, а затем и в качестве базисной терапии, что приводит к развитию нежелательных побочных реакций и осложнений с сохраняющимся отсутствием контроля заболевания.

Кроме отсутствия контроля над симптомами заболевания у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой существуют и другие нерешенные вопросы, способствующие развитию обострений заболевания: это тяжелый коморбидный фон, избыток массы тела, недостаточное использование препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

В этой связи особый интерес представляет изучение особенностей обострений ТБА при различных фенотипах заболевания, что до настоящего времени не получило должного освещения в научной литературе.

Степень разработанности темы

В современных условиях БА астма, как одна из ведущих медицинских проблем, является объектом многих метаанализов и клинических исследований. На сегодняшний день на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано около 3900 проектов (<https://clinicaltrials.gov>), в Российской электронной библиотеке представлено более 80 тысяч публикаций (<https://www.elibrary.ru/>), охватывающих проблемы БА, в которых описаны клинические и функциональные особенности БА [Авдеев С.Н., 2019., Ильина Н.И., 2019., Ilmarinen, P. Phenotypes, 2015.], характер её течения, особенности обострений, способы лечения, возможности применения биологической терапии [Ненашева Н.М., 2013] и методы оценки уровня контроля над симптомами [18,107,108]. Всё больше фокус внимания ученых смещается на исследование фенотипов и эндотипов БА. В ряде работ обозначена значимость изучения причин обострения БА, понимание которых необходимо в реальной клинической практике [Авдеев С.Н., 2017., Ненашева Н.М, 2016., Сергеева Г.Р., 2020., Brusselle G.G 2013.]. Однако, анализ причин, приводящих к развитию обострения у больных с ТБА в зависимости от фенотипа заболевания, до настоящего времени не проводился. Неосвещенным остается вопрос определения особенностей развития и течения самих обострений ТБА при различных фенотипах заболевания. Таким образом, изучение особенностей развития обострений у пациентов с ТБА в зависимости от фенотипа заболевания стало предметом нашего исследования.

Цель работы

Разработать дифференцированные подходы к ведению пациентов с тяжелой бронхиальной астмой путем определения особенностей развития обострения при различных фенотипах заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить влияние различных факторов на развитие обострений бронхиальной астмы тяжёлого течения: уровень контроля над симптомами заболевания, инфекции дыхательных путей, уровень эозинофилии и IgE крови, адекватность предшествующей базисной терапии, ошибок в использовании индивидуальных ингаляционных устройств, наличия коморбидной патологии.
2. Определить клиничко-функциональные и лабораторные показатели при развитии обострения бронхиальной астмы тяжелого течения у пациентов с аллергическим фенотипом заболевания.
3. Изучить особенности клинического течения, показатели лабораторных, функциональных и гемодинамических параметров при развитии обострения у пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы тяжелого течения.
4. Определить характерные клинические, лабораторные, функциональные параметры обострения бронхиальной астмы тяжелого течения у пациентов фенотипом ассоциированного с ожирением.
5. Изучить особенности клинической картины, функциональных, лабораторных показателей развития обострения тяжелой бронхиальной астмы у пациентов с фенотипом фиксированной бронхиальной обструкцией дыхательных путей.

Научная новизна

Впервые установлены факторы, влияющие на частоту и степень выраженности обострения бронхиальной астмы тяжелого течения при различных фенотипах заболевания

на основании данных регистра Российской Федерации. Выявлено, что в развитии обострений ТБА при всех фенотипах заболевания ведущая роль принадлежит неудовлетворительному контролю над симптомами.

Впервые определен вклад коморбидной патологии, избыточного применения коротко действующих бета агонистов (КДБА), ошибок в использовании индивидуальных ингаляционных устройств, уровня эозинофилии крови в развитие обострения у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения при каждом фенотипе заболевания.

Впервые проведен анализ предшествующей терапии: ингаляционной (базисной и «скоропомощной»), генно-инженерной биологической терапии у лиц с ТБА у пациентов с различными фенотипами заболевания: аллергическим, неаллергическим, с фиксированной бронхиальной обструкцией, ассоциированный с ожирением.

Впервые определены особенности развития и течения обострения тяжелой бронхиальной астмы для каждого фенотипа заболевания: аллергического, неаллергического, с фиксированной бронхиальной обструкцией, ассоциированного с ожирением.

Впервые разработан алгоритм профилактики обострений для каждого фенотипа тяжелой бронхиальной астмы с целью сокращения их частоты и предотвращения прогрессирования заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования взаимосвязи клинико-лабораторных, инструментальных, функциональных показателей с частотой и характером обострений бронхиальной астмы тяжелого течения при различных фенотипах позволят оптимизировать алгоритмы ведения пациентов на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи. Результаты исследования способствуют организации персонализированного подхода к ведению больных с обострениями бронхиальной астмой тяжелого течения.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы на основании данных Всероссийского регистра пациентов с ТБА.

Исследование было закрытое, ретроспективное, когортное, поперечное, проведено в условиях реальной клинической практики и включало в себя сбор анамнеза, анкетирование, физикальное обследование, проведение спирометрии, оценку результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основным фактором, определяющим частоту развития обострений тяжелой бронхиальной астмы при всех фенотипах, является неудовлетворительный контроль над симптомами заболевания.
2. У пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения предикторами развития обострения заболевания являются декомпенсация коморбидной патологии, предшествующая респираторная инфекция, избыточное потребление КДБА, эозинофилия крови, наличие ошибок в технике использования ингаляционных устройств, неадекватная базисная терапия.
3. Принадлежность пациента к определенному фенотипу ТБА определяет частоту и тяжесть обострения заболевания, его клинические, функциональные и лабораторные проявления.
4. Пациенты разных фенотипов тяжелой бронхиальной астмы имеют различия в уровне контроля над симптомами заболевания, который ассоциирован с частотой использования

КДБА, коморбидным фоном, ошибками в технике использования ингаляционных устройств средств базисной терапии: ошибки техники ингаляций наиболее часто регистрируются при неаллергическом фенотипе и при фиксированной обструкции верхних дыхательных путей. Коморбидная патология и злоупотребление КДБА играют ключевую роль в развитии обострения заболевания у больных с ожирением.

5. Дифференцированный подход к ведению больных ТБА в виде разработки алгоритма профилактики обострения для каждого фенотипа заболевания способен улучшить контроль над симптомами, снизить частоту обострений заболевания, в том числе тяжёлых.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных и функциональных исследований 2060 больных с использованием методов диагностики и статистического анализа. Результаты диссертации представлены на 3 Всероссийских научных конференциях с международным участием: XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 26-29 октября 2021г., XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 18-21 октября 2022г., IV Научно-методическом форуме организаторов здравоохранения 6-8 декабря 2022г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.29. Пульмонология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК (медицинские науки) в пунктах: п.1. Изучение органов дыхания в эксперименте и у человека с использованием инструментальных методов исследований и п.5. Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания.

Внедрение в практику результатов исследования

Разработанные практические рекомендации по оптимизации алгоритмов ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на амбулаторном и стационарных этапах оказания медицинской помощи внедрены в работу Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора в исследование

В исследовании лично автором выполнено: планирование, поиск и анализ литературы в соответствии с тематикой работы, сбор и обобщение всех данных из регистра РФ по анкетированию пациентов с ТБА, выполнению физикального, лабораторного и функционального обследования, статистическая обработка и анализ результатов обследований, ориентированных на оценку функции респираторной системы, подведение итогов исследования и представление их в публикациях.

Объём и структура работы

Работа представлена в традиционной форме, изложена на 156 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, глав с

изложением результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст работы содержит 19 рисунков, 25 таблиц и 3 приложения. Список литературы включает в себя 149 источников, из них 37 отечественных и 112 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования.

Для решения поставленных задач проведен анализ результатов обследования 2060 пациентов с обострениями тяжелой БА. Исследование выполнено на базе Городской клинической больницы им Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы и на основании данных Всероссийского регистра пациентов с ТБА в период с 2017 по 2022 гг. Средний возраст пациентов составил 63 (54,70) года. Большую часть пациентов составляли лица женского пола - 1361 больных (66,1%). Мужчин в исследование было включено 699 (33,9%), средний возраст составил 56,3 (54:60) год. Длительность заболевания в среднем составила 21,5 лет (11:29). Все пациенты, участвующие в исследовании, обследовались по поводу эпизода обострения БА. За обострение принимали ухудшение состояния, сопровождающееся нарастающей одышкой, кашлем, свистящими хрипами, или заложенностью в грудной клетке, требующими изменений обычного режима базисной терапии.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе проводился анализ влияния различных факторов на развитие обострений у пациентов с бронхиальной астмой тяжёлого течения. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы с учётом количества обострений за последний год (рисунок 1).



Рисунок 1 - 1 этап - Распределение пациентов с ТБА по частоте обострений.

Второй этап исследования был посвящен изучению особенностей развития обострений ТБА у пациентов с различными фенотипами заболевания. На основании клинико-диагностических критериев, изложенных в клинических рекомендациях РФ, все исследуемые пациенты были вновь распределены на четыре группы по следующим фенотипам: аллергический, неаллергический, ТБА с ожирением, ТБА с ФОДП. В каждую группу включались пациенты с преобладанием только одного из перечисленных признаков (рисунок 2).

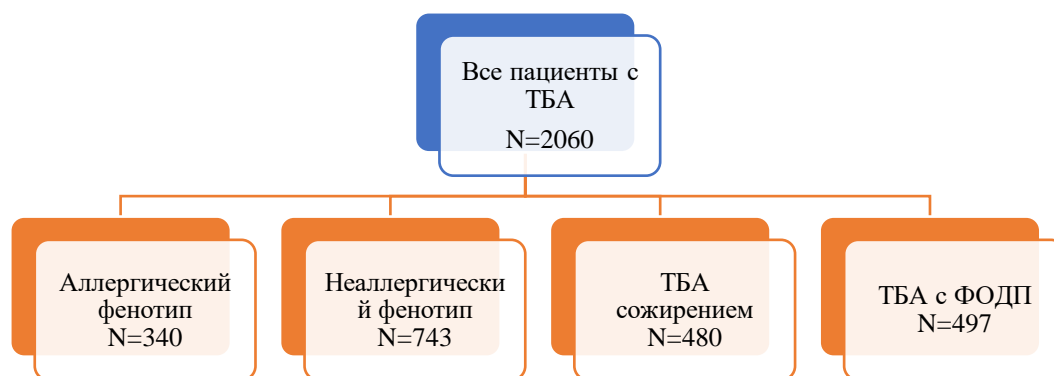


Рисунок 2 - 2 этап - Распределение пациентов с ТБА по фенотипам.

В группу с аллергическим фенотипом ТБА были включены пациенты, имевшие сенсibilизацию к различным аллергенам, принималась во внимание ассоциация заболевания с наличием аллергических заболеваний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, экзема, пищевая и лекарственная сенсibilизация). В эту группу были включены пациенты с повышенным уровнем Ig E крови (более 100 МЕ/мл) и гиперэозинофилией крови (более 300 кл/мкл).

В группу с неаллергическим фенотипом ТБА были включены пациенты, у которых не установлено взаимосвязи с аллергическими заболеваниями, с индексом массы тела (ИМТ) ниже 30 кг/м² и отсутствием фиксированной обструкции дыхательных путей.

В группу пациентов с ТБА, ассоциированной с ожирением, вошли пациенты с установленной ТБА и с ИМТ выше 30 кг/м², без признаков аллергического фенотипа астмы и отсутствием фиксированной обструкции дыхательных путей.

В группу ТБА с ФОДП были включены пациенты с индексом Генслера ниже 70% и приростом менее 10% в условиях лечения, при отсутствии признаков аллергического воспаления и ИМТ ниже 30 кг/м².

Объём и методы исследования

Объём обследования:

- 1) анализ анамнестических данных
- 2) анкетирование
- 3) объективный осмотр с оценкой фенотипа заболевания
- 4) лабораторно-инструментальные исследования: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, исследование фибриногена, С реактивного белка (СРБ) крови, исследование уровня IgE в крови, функция внешнего дыхания (ФВД) с бронходилатационным тестом, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО КГ).

При опросе пациента в анкету вносились следующие данные: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ BMI, body mass index, или индекс Кетле по формуле $BMI = m/h^2$, где m — масса тела (кг); h — рост человека (м), возведенный в квадрат; 18,4 и меньше — недостаточная масса, 18,5–24,9 — нормальный вес, 25–29,9 — избыточная масса, 30–34,9 — ожирение, 35–39,9 — тяжелое ожирение, 40 и больше — крайне тяжелое ожирение), наличие аллергических заболеваний, профессиональной вредности и факта курения (индекс пачка-лет). Оценивались клинические респираторные симптомы: приступы удушья, чувство стеснения в грудной клетке, одышка, кашель, выделение мокроты, в том числе гнойной, боли в грудной клетке, частота дневных и ночных симптомов, ограничения физической

нагрузки. При осмотре проводилась оценка сатурации, частоты дыхания, наличие хрипов при аускультации лёгких. Лабораторные методы исследования включали клинический и биохимический анализы крови, общий IgE крови, оценивался уровень эозинофилов в крови. Инструментальные методы: ФВД с оценкой ФЖЕЛ, ОФВ1, индекса Генслера, бронхолитический тест с использованием 400 мкг сальбутамола, эхокардиография с определением среднего давления в лёгочной артерии СДЛА. При опросе учитывались данные о всех сопутствующих заболеваниях пациента, их общее количество, с указанием лекарственной терапии. Было подсчитано количество обострений БА за предыдущий год и количество госпитализаций, связанных с обострением БА за год, количество и частота проведения ИВЛ. Учитывалась базисная терапия тяжелой БА: применение низких, средних, высоких и ультравысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), с добавлением длительно действующих бронхолитиков (ДДБА) или фиксированных комбинаций (ИГКС/ДДБА), применение СГКС, использование антилейкотриеновых препаратов (АЛП), с указанием суточной дозы препаратов. В работе был использован специализированный валидизированный вопросник, оценивающий критерии контроля заболевания АСТ (Asthma control test). При обследовании проверялась техника ингаляций в соответствии с опросником по изучению ошибок ингаляционных устройств в исследовании CRITICAL. Проводился анализ факторов, предшествующих развитию обострению ТБА.

Статистические методы

В соответствии с требованиями проведён статистический анализ данных с использованием непараметрических методов при помощи пакета программ Statistica for Windows 10 с представлением в виде средних арифметических значений и среднеквадратичных отклонений или 95%-х доверительных интервалов. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применен U-критерий Манна –Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценена путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена, считая значимой разницу значений при $p < 0,05$, с использованием множественного пошагового регрессионного анализа с включением независимых переменных. Подготовка графиков и рисунков была выполнена посредством программы Excel 2021 пакета Microsoft Office 2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов с обострениями ТБА

В исследование включено 2060 пациентов с ТБА, средний возраст составил 63 год (54:70), из них женщин – 1361(66,1%), мужчин – 699(33,9%). Длительность заболевания в среднем составила 21,5 лет (11:29). Впервые диагноз тяжёлой бронхиальной астмы был установлен 86 пациентам (4,2%), остальные пациенты уже получали базисную терапию по 4 или 5 степени в соответствии с клиническими рекомендациями РФ.

На первом этапе исследования мы разделили всех пациентов ТБА на две группы: в первую вошли пациенты, имеющие 1-3 обострений заболевания; вторую – лица с количеством обострений более 3 в год. Интересным оказался тот факт, что первая когорта по сравнению со второй была представлена возрастными пациентами с более длительным стажем курения.

Анализируя частоту обострений ТБА у пациентов с различными фенотипами, мы обнаружили, что более 3 обострений в год чаще регистрировались у лиц с аллергическим (232 (68,2%) пациента) и неаллергическим фенотипами заболевания (430 (57,9%)

пациентов). Данные больные в среднем переносили 4,6-4,7(2,6:8,3) обострений в год. У лиц с фиксированной бронхиальной обструкцией и с ожирением количество редких и частых обострений заболевания было практически одинаковым, что представлено на рисунке 3.

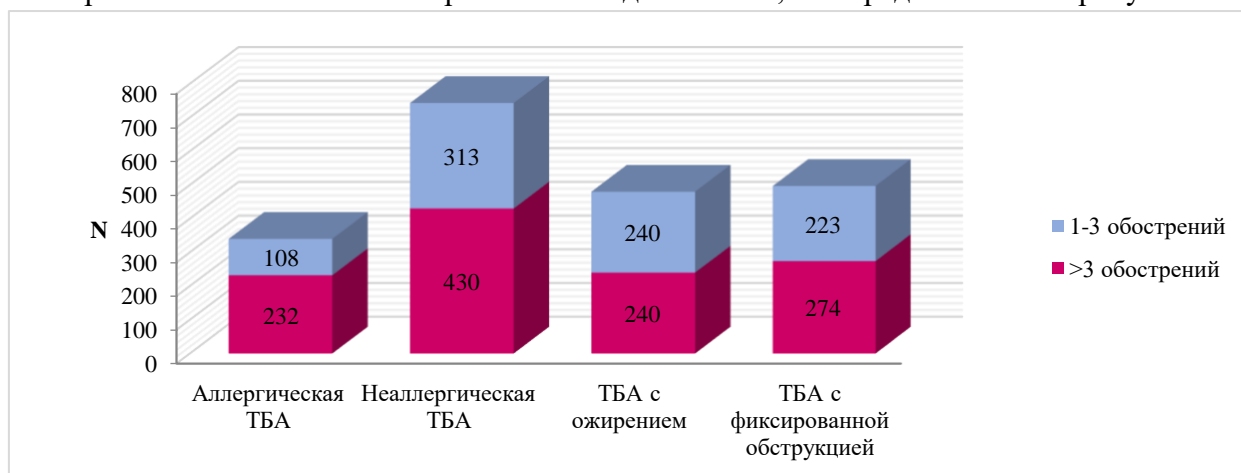


Рисунок 3 - Распределение пациентов по частоте обострений в зависимости от фенотипа ТБА.

Сравнительный анализ клинических симптомов у пациентов с различной частотой обострений ТБА показал более выраженную одышку у лиц с частыми обострениями заболевания (3,76 против 3,4 балла по шкале mMRC, $p < 0,01$). У пациентов с частыми обострениями заболевания значительно чаще отмечался плохой контроль над симптомами ТБА. Это выражалось в двукратном превосходстве по количеству ночных симптомов (54,1% vs 96,9%, $p < 0,01$) и такой же разнице в необходимости применения системных ГКС (6,8% vs 11,1%, $p < 0,01$). Эти пациенты в отличие от больных с редкими обострениями ТБА чаще имели сопутствующие заболевания (51,5% vs 76,5% случаев, $p < 0,01$). Также у больных с частыми обострениями нами был выявлен высокий уровень сенсибилизации, сопровождающийся повышением показателя IgE (324,5(67,6:415,5) МЕ/мл) и количества эозинофилов крови (263(48,5:342,5) кл/мкл), (таблица 1).

Таблица 1 - Основные параметры пациентов с ТБА в зависимости от частоты обострений заболевания.

Параметр	Редкие обострения (1-3) n=884	Частые обострения (>3) n=1176	Значимость p
Возраст, г	62,5(56:71)	58,5(50,8:68)	$p < 0,01$
Женщины, n(%)	558 (63,1%)	803 (68,2%)	$p < 0,05$
Стаж курения, пачка/лет	24,8(10:35,3)	23,9(9,8:34,5)	$p > 0,1$
Сопутствующие заболевания, n(%)	452(51,5%)	899(76,5%)	$p < 0,01$
Сенсибилизация, количество (%)	89 (10,1%)	213 (18,1%)	$p < 0,01$
Среднее значение уровня IgE	383,3(60,2:478,5)	324,5(67,6:415,5)	$p < 0,1$
Среднее значение уровня эозинофилов крови, кл/мкл	222(16:286,7)	263(48,5:342,5)	$p < 0,01$
Уровень эозинофилов крови выше 300 кл/мкл, n(%)	283 (32%)	276 (23,4%)	$p < 0,01$
Индекс Генслера,%	64,7(55,6:72,6)	64,8(53,7:74,6)	$p > 0,5$

ФЖЕЛ, %	68,4(55:80,9)	73,1(56,1:90,8)	p<0,01
ОФВ1, %	54,3(41,7:63,8)	56,9(40,9:69,9)	p=0,01
Прирост ОФВ1, %	2,27(0:9,5)	4,85(0:12,3)	p<0,01

При исследовании основных спирометрических показателей был замечен некий парадокс: пациенты с более низкими значениями ФЖЕЛ и ОФВ1 реже переносили обострение заболевания, чем пациенты с лучшими функциональными параметрами. Данный факт мы склонны объяснять возможно более высокой приверженностью к лечению пациентов с тяжелыми функциональными отклонениями. Однако, у больных с частыми обострениями ТБА необходимость госпитализации в стационар была больше в 3,5 раза по сравнению с пациентами, имеющими редкие обострения ТБА и в 40 раз чаще у них развивались состояния требующие госпитализации в ОРИТ и проведение ИВЛ (рисунок 4).

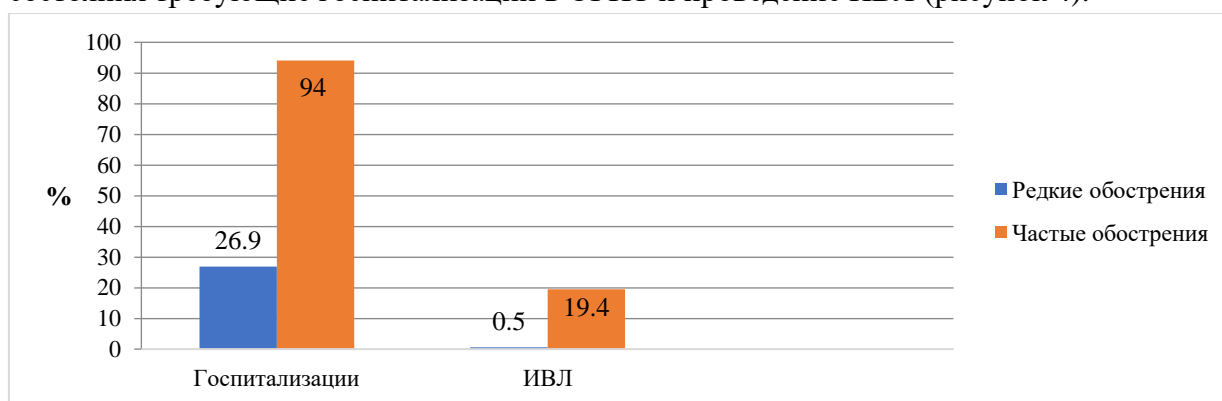


Рисунок 4 - Частота госпитализаций и проведения ИВЛ среди пациентов с различной частотой обострений ТБА.

Предикторы развития обострений ТБА.

При исследовании влияния различных факторов риска на развитие обострений у пациентов с бронхиальной астмой тяжёлого течения, нами были обозначены следующие основные предикторы обострения ТБА: отсутствие контроля над симптомами ТБА, декомпенсация коморбидной патологии, предшествующая инфекция, выраженная бронхиальная обструкция, избыточное применение КДБА, эозинофилия крови и неадекватная базисная терапия.

Мы проанализировали основные из них и выделили наиболее значимые (рисунок 5).

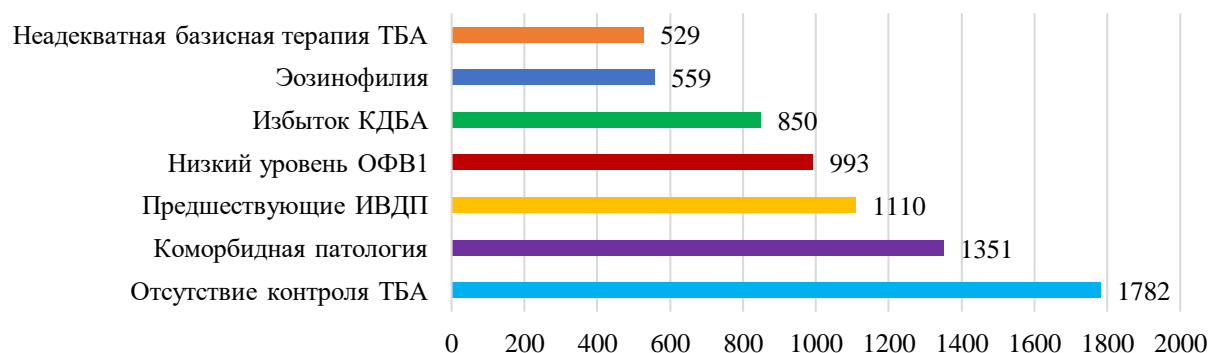


Рисунок 5 - Распределение основных факторов риска обострений у пациентов ТБА.

Первое место среди ключевых факторов риска развития обострений ТБА занимало отсутствие контроля над её симптомами в 86,5% случаев.

Отсутствие контроля над симптомами заболевания демонстрировали пациенты с различными фенотипами ТБА. Неудовлетворительный контроль наиболее часто (90,3% случаев) наблюдался у лиц с аллергическим фенотипом, и в 85,3-86% случаев у больных с другими фенотипами. Исследование уровня контроля симптомов в группах пациентов с различной частотой обострений позволило получить следующие данные: у пациентов с частыми обострениями заболевания значительно чаще отмечался плохой контроль над симптомами БА и наличия их в ночное время. При этом низкий уровень контроля над симптомами заболевания был ассоциирован с курением (34,2%), ожирением (24,3%), коморбидной патологией (69,9%) и не зависел от возраста пациента. Базисная терапия была недостаточной у 28,3% больных с неудовлетворительным контролем над симптомами заболевания.

При сравнительном анализе лабораторных и функциональных показателей у пациентов при отсутствии контроля над симптомами ТБА в отличие пациентов с полным или частичным контролем ТБА, существенно чаще определялись гиперэозинофилия крови, повышение уровня общего IgE в крови, а также более низкие значения основных функциональных параметров. Лицам с плохим контролем над симптомами ТБА в 94% случаев требовалась госпитализация в стационар, из них 19,4% пациентам проводилась ИВЛ. Совсем иную клиническую ситуацию демонстрировали больные с редкими обострениями БА: они более часто осуществляли контроль над симптомами (23,7% случаев) и обострение их заболевания лишь в 26,9% случаев требовало госпитализации несмотря на то, что 0,5% больных проводилась ИВЛ. У пациентов без контроля над симптомами тяжелой БА обострения заболевания развивались в 6 раз чаще, чем при частичном и полном контроле, и в 3 раза чаще у таких больных развивались крайне тяжелые обострения, требующие проведения ИВЛ.

Декомпенсация сопутствующей патологии – очень важный предиктор развития обострения у пациентов с ТБА. В нашем исследовании сопутствующие заболевания определялись среди 1351 (65,7%) больных. В числе лиц, страдающих коморбидной патологией, 884 (65,4%) – женщин и 467 (34,6%) мужчин. Спектр коморбидных состояний представлен на следующей диаграмме (рисунок 6).



Рисунок 6 - Сопутствующая патология у пациентов с ТБА (N=1351).

Влияние коморбидной патологии на развитие обострений ТБА определена нами у 65,6% больных. Наибольшее количество коморбидных состояний мы обнаружили у пациентов с фенотипом ТБА с ожирением (80,2%). При этом 536 (26%) человек с

ожирением имели 3 и более хронических заболеваний. Наименьшее количество сопутствующих заболеваний зарегистрировано у пациентов с аллергическим фенотипом (50,9%). Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с ТБА были сердечно-сосудистые состояния, такие как артериальная гипертензия (в 60% от общего числа пациентов и в 80% случаев среди больных с ТБА, имеющих коморбидную патологию). ИБС зарегистрирована у 30% больных ТБА, ХСН - у 16,1% пациентов. 48,2% лиц с ТБА имели аллергический ринит, 15,9% - хронический риносинусит с полипами, в основном это были пациенты с аллергическим фенотипом заболевания. В нашем исследовании пациенты с коморбидной патологией в 69,5% имели более 3 обострений в год (4,7(1,3:6,3)), причём эти обострения пациенты переносили тяжело: они имели существенно низкие функциональные параметры, в 4 раза чаще, чем больные без сопутствующих заболеваний госпитализировались в ОРИТ. Нами также была установлена прямая взаимосвязь между количеством сопутствующих заболеваний у пациентов с ТБА, их возрастом и стажем курения, частотой обострений и госпитализаций и обратная связь между выраженностью коморбидного фона и уровнем контроля тяжёлой бронхиальной астмы.

Предшествующая обострению ТБА **инфекция верхних дыхательных путей (ИВДП)** была определена нами у 78,3% пациентов. Госпитализация в стационар после ИВДП потребовалась 580 (52,4%) больным, а 78 (7%) пациентов были переведены в отделение реанимации ввиду развития тяжелой дыхательной недостаточности в связи с обострением ТБА. В 2% случаев обострение ТБА сопровождалось развитием пневмонии. В нашем исследовании доля пациентов с ИВДП, как фактором развития обострений ТБА, была наибольшей в группе пациентов с ожирением (68,5%) и с ФОДП (64%). Нами было предположено, что патологические процессы, связанные с нарушением липидного обмена у пациентов с высоким ИМТ, усиливают иммунологическую дисрегуляцию, приводя к формированию комплексного прогностически неблагоприятного предиктора, как тяжелого длительного течения острой респираторной вирусной инфекции, так и обострению ТБА.

Злоупотребление (использование более 3 ингаляторов в год) короткодействующими бронхолитиками, как причина развития обострения ТБА, нами зарегистрирована в 41,3% случаев и наибольшее количество избыточно использующих КДБА пациентов было в группе ТБА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (47,3%), что скорее всего было связано с недостаточной базисной терапией и/или возможной рефрактерностью к ней. Реже других, избыток использования КДБА отмечался в группе пациентов с аллергическим фенотипом ТБА. Среди пациентов, злоупотребляющих КДБА было существенно больше курильщиков (39,8% против 28,1% $p < 0,01$) и лиц с ожирением, а также пациентов с неадекватной базисной терапией (38,8% против 16,5% $p < 0,01$), что подтверждает предположение о взаимосвязи избыточного потребления КДБА с риском развития обострений ТБА, в том числе тяжёлых. Частые обострения ТБА у больных с избыточным использованием КДБА развивались в 71,1% случаев, обострения, требующие госпитализации с стационар – в 59,3%, в ОРИТ с применением ИВЛ – в 17,7% случаев.

Эозинофилия крови более 300 кл/мкл, как фактор риска развития обострения ТБА, выявлена у 27,1% пациентов, включенный в данное исследование. Причем, средний уровень эозинофилов в крови был выше у пациентов с частыми обострениями ТБА по сравнению с больными, у которых обострения ТБА развивались редко (263 кл/мкл (48,5:342,5) vs 222(16:286,7), $p < 0,05$). Анализ основных параметров течения ТБА показал,

что количество пациентов с коморбидными заболеваниями и больных избыточно применяющих КДБА и нуждающихся в назначении СГКС было существенно больше среди пациентов с гиперэозинофилией крови. Отсутствие контроля над симптомами ТБА также чаще определялось у пациентов с высоким содержанием эозинофилов в крови. Данные пациенты чаще имели обострения близкие к фатальным, по сравнению с больными, у которых уровень эозинофилов крови был нормальным (0,12(0,06:0,2) vs (0,3(0,1:0,4), $p < 0,01$).

Немаловажное значение в развитии обострений ТБА играет **неадекватная предшествующая базисная терапия ТБА**, которая была зафиксирована у 25,7% наших пациентов. Примечательно, что до обращения к пульмонологу 159 (7,7%) больных вообще не получали ИГКС. Нами было отмечено, что некурящих было в 1,5 раза больше среди пациентов, получавших низкие дозы ИГКС, нежели имеющих адекватную базисную терапию. В качестве базисной терапии ТБА большинство пациентов использовали комбинацию ИГКС и ДДБА - 1791 больных (86,9%). Наиболее часто используемая базисная комбинация: будесонид/формотерол – 1022 пациента (49,6%). В качестве препарата «скорой помощи» использовали ипратропия бромид/фенотерол 446 (21,7%) пациентов. Также нами выявлено колоссальное количество больных 1695 (82,3%), допускающих различные **ошибки при использовании индивидуальных ингаляционных устройств** (даже после обучения), что скорее всего имело решающее значение в неэффективности терапии и увеличении частоты обострений ТБА. Наиболее часто пациенты не могли выполнить синхронно маневр вдоха (78%), а также у 87% лиц (от общего числа пациентов с ошибками в технике ингаляций) отмечалось недостаточное усилие вдоха, что приводило к недостаточной экспозиции лекарственного препарата и недостаточному терапевтическому эффекту. Поэтому мы считаем, что исследование скорости вдоха пациента необходимо включить в рутинные функциональные исследования при ведении больных бронхиальной астмой. При оценке техники ингаляции нами определено наибольшее количество ошибок у пациентов с неаллергическим фенотипом заболевания – 84,5% и у больных с ТБА с фиксированной обструкцией - 86,5%, реже других (77,1%) допускали ошибки в технике ингаляций лица с аллергическим фенотипом ТБА. Обращало на себя внимание редкое применение препаратов биологической терапии ТБА (103 пациента, 5%), даже у пациентов с аллергическим фенотипом. Предикторы развития обострений ТБА в зависимости от её фенотипа представлены на рисунке 7.

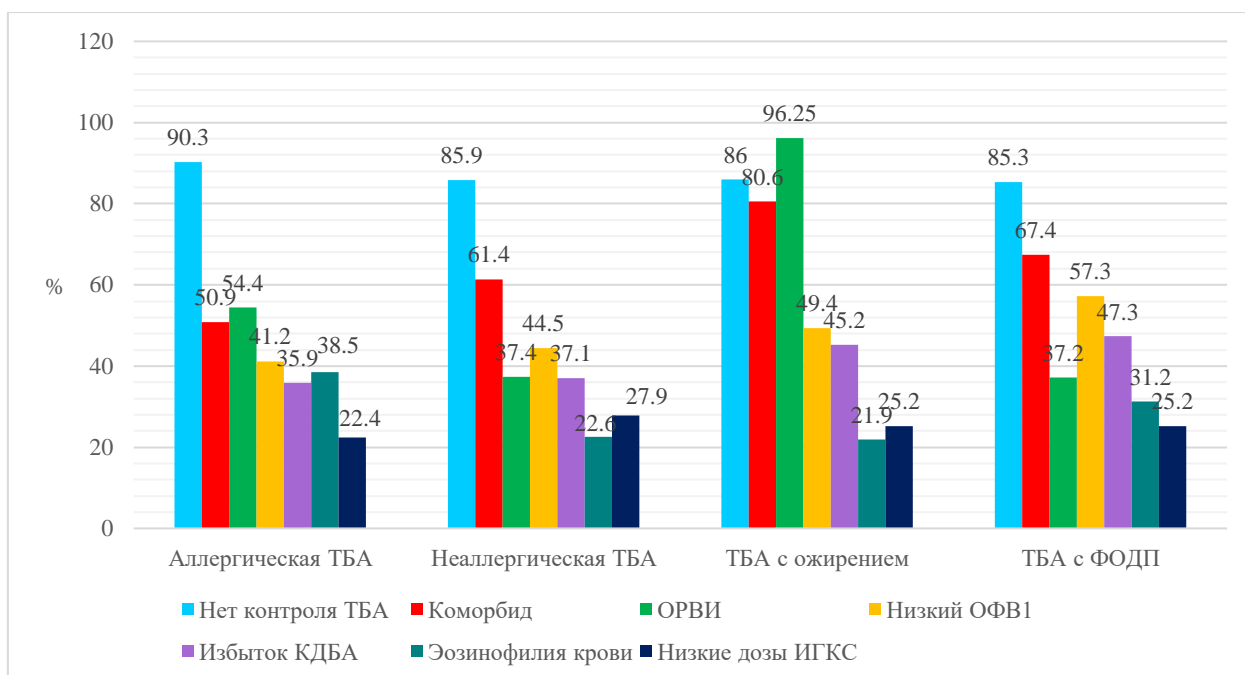


Рисунок 7 - Предикторы развития обострения ТБА у пациентов с различными фенотипами заболевания.

Особенности обострений ТБА у пациентов с различными фенотипами заболевания.

Второй этап нашего исследования был посвящен изучению особенностей развития обострений ТБА у пациентов с различными фенотипами заболевания. Для этого мы повторно разделили на всех исследуемых пациентов на 4 группы по принадлежности их к определенному фенотипу заболевания. Аллергический фенотип определен у 340 (16,5%) больных, неаллергический вариант – у 743 (36,1%) пациентов, тяжёлая БА с ожирением – в 480 (23,3%) случаях, фенотип ТБА с обструкцией имели 497 (24,1%) пациентов.

Пациенты с аллергическим фенотипом ТБА были самые «молодые», средний возраст составил 52,1 года (42,2:64,3). Основными факторами риска развития обострения были сенсibilизация (88,8%) и отсутствие контроля над симптомами заболевания. Анализируя предшествующую терапию пациентов с аллергическим фенотипом, мы обнаружили, что несмотря на то, что большинство больных (77,6%) получали адекватный объём базисной терапии и нечасто использовали в своём лечении КДБА, контроль над симптомами ТБА у них практически отсутствовал. Частота неудовлетворительного контроля была наивысшей среди всех пациентов с ТБА и составляла 90,3%. При этом ошибки в технике ингаляций больные с аллергическим фенотипом заболевания допускали реже, чем пациенты других фенотипов (77,1% случаев). Курильщиком в группе аллергической ТБА по сравнению с пациентами других фенотипов заболевания было наименьшее количество (22,4%), индекс курения (ИК) в этой группе также был наименьшим – 17,25 пачка/лет (7,5:30,75). Большинство больных аллергической ТБА имели более 3 обострений в год (68,2%) и в этот период у 95,3% пациентов доминирующей жалобой был кашель. Пациенты с аллергическим фенотипом среди всех больных ТБА лидировали по количеству обострений, в том числе требующих госпитализации, (более 3 обострений в год – у 68,2%, госпитализации – в 60,9% случаев), однако сроки госпитализации в этой группе пациентов были самые непродолжительные, в отличие от пациентов с другими фенотипами (в среднем 20,5 суток). Среди лабораторных показателей

у пациентов этой группы наиболее значимыми и высокими в сравнении с параметрами пациентов с другими фенотипам ТБА были эозинофилы крови и уровень общего IgE. Так у наших пациентов с аллергической ТБА средний уровень эозинофилов крови составил 290 кл/мкл (111,5:548,5), средний уровень общего IgE – 444 МЕ/мл (114,25:540). При этом лабораторные маркеры активности воспаления (уровень СРБ, СОЭ) не превышали нормальных значений.

Клинический портрет пациента с аллергическим фенотипом ТБА в нашем исследовании выглядел следующим образом: это относительно молодой, преимущественно некурящий человек, зачастую страдающий хроническим полипозным риносинуситом и/или атопическим дерматитом, но с небогатым общим коморбидным фоном, имеющий высокий уровень эозинофилов и IgE крови. Он получает базисную терапию в адекватном объёме, редко допускает ошибки в использовании индивидуальных ингаляционных средств, но тем не менее не имеет контроля над симптомами заболевания. Поэтому чаще пациентов с другими фенотипами имеет обострения заболевания (до 4,7 раз в год) с частыми, но непродолжительными госпитализациями в стационар. Сами обострения ТБА у пациентов с аллергическим фенотипом заболевания протекают с выраженным респираторным синдромом, но без повышения лабораторных маркёров активности воспаления, и без существенного отклонения от нормы гемодинамических параметров, в т.ч. СДЛА.

На наш взгляд, для предотвращения развития обострения бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим фенотипом, необходима элиминация аллергенов, более широкое использование аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ) и биологической таргетной терапии заболевания, а также совместная курация данных больных с аллергологами-иммунологами и ЛОР-специалистами.

Группа пациентов с **неаллергическим фенотипом** была самой многочисленной и составила 36% среди всех больных с ТБА. В числе пациентов с неаллергическим фенотипом ТБА чаще, чем среди лиц с другими фенотипами выявлены курильщики (40%) и самый высокий индекс курения 27,3 пачка/лет. На развитие обострений неаллергической ТБА влияли предшествующая ИВДП (у 32% больных) и неадекватный объём базисной терапии (у 27,9% больных). Неадекватный объём предшествующей терапии усугублялся частыми ошибками в технике ингаляций, которые демонстрировали 84,5% пациентов, уступая в этом только больным с фенотипом ожирения (86% случаев). В связи с этим пациенты с неаллергическим фенотипом заболевания часто (44,7% случаев) злоупотребляли использованием КДБА. По нашим данным обострения неаллергической ТБА в 52% случаев требовали госпитализации в стационар, а в 10,9% - носили характер близкий к фатальному. Обострения у данной группы пациентов сопровождались самыми низкими функциональными показателями (ФЖЕЛ 54,1% д.в.), повышением уровня СДЛА до 26,3 мм рт.ст., и лабораторных маркеров активности воспаления: СРБ 9,3 г/л и количества лейкоцитов в среднем $11,3 \times 10^9$ /л.

Клинический портрет пациента с неаллергическим фенотипом ТБА представляется нам как длительно и много курящим больным с частыми обострениями заболевания, к развитию которых приводит недостаточное использование ИГКС препаратов в качестве базисной терапии и большое количество допускаемых ошибок в технике ингаляций, а так же интеркуррентная инфекция верхних дыхательных путей. Обострения ТБА у такого пациента сопровождаются развитием респираторно-воспалительного синдрома и

гемодинамических нарушений, и как правило, требуют госпитализации в стационар, в том числе в ОРИТ с проведением ИВЛ.

Ведение пациентов с неаллергическим фенотипом ТБА на наш взгляд, должно предусматривать применение программ по отказу от курения, профилактику ИВДП, в том числе вакцинацию, а также обязательную проверку врачом выполнения техники ингаляций пациентом и устранение обнаруженных ошибок.

Группа пациентов с ТБА, **ассоциированной с ожирением**, составила 23% от всех больных ТБА. Это были самые возрастные пациенты 64,2 (56,3;71,2) с выраженным коморбидным фоном, который был представлен преимущественно сердечно-сосудистой патологией (АГ, ИБС, ХСН), сахарным диабетом, заболеванием суставов. При этом треть пациентов имела несколько сопутствующих заболеваний, декомпенсация которых способствовала развитию обострения ТБА. Кроме того, пациенты с фенотипом ожирения чаще других больных (а именно в 45% случаев) избыточно использовали КДБА, что в свою очередь усугубляло недостаточный контроль над симптомами заболевания, который наблюдался нами у 86% пациентов. Несмотря на то, что у больных ТБА, ассоциированной с ожирением, случаи обострения заболевания регистрировались не так часто, как у больных с другими фенотипами ТБА, протекали они очень тяжело и имели самый частый фатальный характер (13,5% случаев). При развитии обострений у пациентов этой группы мы наблюдали крайне тяжёлую одышку (3,6 балла mMRC), сопровождающуюся самой низкой обратимостью обструктивных нарушений по данным функционального исследования (всего 2,7% по ОФВ1) и наивысшими значениями лёгочной гипертензии (30,1 мм. рт.ст.).

Нами составлен клинический портрет больного ТБА, ассоциированной с ожирением: возрастной пациент, тучный, с выраженным коморбидным фоном и с отсутствием контроля над симптомами заболевания, и как следствие, очень частым использованием КДБА. Обострения ТБА у такого пациента случаются достаточно редко, но протекают очень тяжело с высоким фатальным риском и сопровождаются развитием выраженной дыхательной недостаточности и гемодинамическими нарушениями. При курации данного пациента на наш взгляд, необходимо использовать программы по снижению веса, увеличивать физические нагрузки, а также осуществлять взаимодействие с врачами смежных специальностей для компенсации сопутствующих заболеваний (кардиологами, эндокринологами, ревматологами) с целью обеспечения мультидисциплинарного подхода. Необходимо помнить, что интенсификация терапии астмы при помощи КДБА у данного пациента приведет лишь к утяжелению его заболевания и ухудшению и без того неудовлетворительного контроля над симптомами.

Группа больных **ТБА с ФОДП** в нашем исследовании составила 24,1%, Пациенты, страдающие ТБА с ФОДП, занимали первое место по длительности обострений и госпитализаций (32,4 суток и 18,03 суток соответственно), второе место по числу лиц с отягощенным коморбидным фоном и курильщиков (67,4% и 38,2% соответственно). Клиническая картина обострения ТБА с ФОДП характеризовалась усилением кашля у 89,7% больных, увеличением количества и гнойности мокроты (в 74,4% случаев), что согласовывалось с лабораторными параметрами, наиболее показательными из которых был уровень фибриногена в сыворотке крови (5,7 г/л (1:10) в 37,4% случаев). И конечно же, ведущими признаками обострения ТБА у больных с фенотипом ФОДП были показатели ФВД: ОФВ1 ниже 60% д.в., определялся у 57,3% больных, средний прирост ОФВ1 составил 2,7 (0,2:5,42), средний уровень индекса Генслера - 55,2%. Развитию обострения заболевания способствовала предшествующая инфекция верхних дыхательных путей у 64% пациентов

и неадекватность базисной терапии, связанная с большим количеством ошибок в использовании индивидуальных ингаляционных устройств. Пациенты с ФОДП чаще других демонстрировали ошибки в технике ингаляций (86,5%). Кроме того, очень редко у пациентов с принадлежностью к данному фенотипу применялась биологическая терапия – лишь в 6% случаев и ни у одного пациента не было опыта использования Бенрализумаба.

При ведении пациентов с фенотипом ФОДП, на наш взгляд, следует особое внимание уделять проверке техники ингаляции и устранять обнаруженные ошибки, а также использовать профилактические мероприятия по снижению риска развития инфекции при помощи вакцинации. Кроме того, целесообразно в рутинной клинической практике оценивать скорость вдоха у данных пациентов для избежания избыточного назначения КДБА. Несомненно, особого внимания заслуживает рассмотрение вопроса о более широком использовании Бенрализумаба в данном фенотипе больных ТБА. В таблице 2 представлена характеристика пациентов с различными фенотипами ТБА.

Таблица 2 - Сравнительный анализ основных клинических параметров пациентов с различными фенотипами ТБА.

Параметр	Аллергический фенотип	Неаллергический фенотип	ТБА с ожирением	ТБА с ФОДП
Общее количество, n	340	743	480	497
Возраст, годы	52,1 (42,2:64,3)	63,08 (57,71: 70,86)	64,2 (56,3:71,2)	62,6 (55,5: 70,75)
Стаж болезни, г	20,2 (12,1:30,2)	19,9 (9,2:27,1)	20 (10,2:27,5)	15 (10: 27)
ИМТ, кг/м ²	25,02 (22,62:27,51)	25,02 (22,62:27,51)	35,1 (31,6: 37,2)	23,01 (20,99: 24,17)
Сенсибилизация, n (%)	302 (88,8%)	0	0	0
Курит, n (%)	76 (22,4)	297 (40)	146 (30,4)	190 (38,2)
Обострение ≥ 3 раз в год, n (%)	232 (68,2)	430 (57,9)	240 (50)	274 (55,1)
Средняя частота обострений	4,7(2,8:8,3)	4,6(2,6:8,1)	4,01(3,2:5,8)	4,4(2,3:6,5)
Длительность обострения, сутки	20,5 (15,7: 26,31)	24,1 (17,07 : 27,4)	28,6 (26,4 : 33,1)	32,4 (29,53: 36,41)
Госпитализированные пациенты, n (%)	207 (60,9)	392 (52,8)	247 (51,5)	260 (52,3)
Фатальные обострения, n (%)	30 (8,8)	81 (10,9)	65 (13,5)	55 (11,1)
Ошибки техники ингаляции	262 (77,1%)	628(84,5)	375(78,1)	430(86,5)
Одышка, по шкале mMRC, баллы, n (%)	3,47 (2,5:4,6)	3,35 (2,2:4,1)	3,6 (3,3:4,9)	3,26 (2,3:4,7)
Увеличение количества мокроты, n (%)	125 (36,8)	331 (44,5%)	142 (29,6)	370 (74,42%)
Гнойная мокрота, n (%)	27 (7,9)	142 (19,1)	123 (25,6)	312 (62,79)
Эозинофилы крови, кл/мл, n (%)	290 (111,5: 548,5)	229 (120,5: 414,5)	212 (117,5:415,5)	115,5 (7,75: 311,5)
СРБ, мг/л, n (%)	5,62(4,23: 6,7)	9,3(6,11: 23,8)	15,2(7,2: 24,3)	8,59(6,12: 14,23)
СДЛА (по данным ЭХО-КГ), мм рт.ст., n(%)	25,4 (22,31: 26,42)	26,3 (21,5: 27,3)	30,1 (26,7: 35,2)	27,31 (23,56: 30,22)

Полученные нами данные доказывают целесообразность пересмотра правил ведения пациентов с ТБА. Достижение контроля над симптомами ТБА, как главного фактора, влияющего на частоту и тяжесть обострений заболевания, нам представляется не столько в интенсификации лечения, сколько в применении препаратов биологической терапии в адекватных масштабах, правильной технике ингаляций, своевременной компенсации коморбидных состояний пациента и профилактике у него инфекционных заболеваний. Для

предупреждения развития обострений ТБА и снижения их частоты врачи должны учитывать принадлежность пациента к определённому фенотипу заболевания и сосредоточить свои усилия на индивидуализированном подходе к нему. В соответствии с этим заключением, нами был разработан алгоритм ведения пациентов ТБА в зависимости от их принадлежности к тому или иному фенотипу с целью предупреждения развития обострений заболеваний (рисунок 8).



Рисунок 8 - Алгоритм ведения пациентов ТБА с различными фенотипами заболевания.

Выводы

1. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой предикторами развития обострений заболевания является отсутствие контроля над симптомами (86,5% случаев), декомпенсация коморбидных заболеваний (65,6% случаев), предшествующая респираторная инфекция верхних дыхательных путей (53,9% случаев), избыточное потребление КДБА (41,2%), неадекватная базисная терапия (25,7%), эозинофилия крови (27,1%).

2. Аллергический фенотип ТБА характеризуется наиболее частыми обострениями (у 68,2% больных 4,7 раз в год (2,8:8,3)), к развитию которых в 90,3% случаев приводит неудовлетворительный контроль над симптомами заболевания. Обострения бронхиальной астмы проявляются развитием выраженного респираторного синдрома (одышка 3,47 (2,5:4,6) балла по шкале по mMRC), снижением ОФВ₁ менее 60% д.в. у 41,2% больных,

повышением уровня IgE в крови у 55,9% лиц), эозинофилов крови 290 (111,5: 548,5) кл/мл у 38,5% больных и отсутствием лабораторных маркёров активности воспаления.

3. У пациентов неаллергическим фенотипом обострения ТБА характеризуются развитием смешанного респираторно-интоксикационного синдрома (ФЖЕЛ 54,1 (40,6: 68,7) % д.в., СРБ 9,3(6,11: 23,8) мг/л, лейкоцитов крови 11,3 (6,8: 12,5) $\times 10^9$ /л), сопровождающегося повышением СДЛА 26,3 (21,5: 27,3) мм рт.ст. Развитию обострения заболевания у трети больных способствуют отсутствие адекватной базисной терапии, частое использование КДБА в 44,7% случаев, реже в 37,4% - инфекция верхних дыхательных путей.

4. Фенотип ТБА, ассоциированный с ожирением, характеризуется развитием очень тяжёлых обострений с самым частым фатальным риском (13,5% случаев). Обострения ТБА протекают с выраженными вентиляционными нарушениями ОФВ1 53,2 (44,7: 66,8) % д.в.; индексом Генслера 63,6 (66,8: 73,8) % от должного), крайне низкой обратимостью бронхообструкции (по ОФВ1 2,7 (0,1:16,7) % от исходного) и гемодинамическими нарушениями (СДЛА 30,1 (26,7: 35,2) мм рт.ст.) у 74,2% больных. Пациенты данного фенотипа имеют самый выраженный коморбидный фон (80,6% больных), декомпенсация которого в 50% случаев приводит к развитию обострения бронхиальной астмы.

5. У пациентов с фенотипом фиксированной обструкцией дыхательных путей обострения заболевания характеризуются ярко выраженным интоксикационным синдромом с появлением гнойной мокроты у 62,8% больных, высокими значениями лабораторных показателей активности воспаления (СРБ 8,59(6,12: 14,23) мг/л, лейкоцитов крови 9,6 (8,7: 10,6) $\times 10^9$ /л), выраженным снижением функциональных показателей (ОФВ1 48,48 (36,4: 57,3)% д.в., индексом Генслера 55,2 (46,6: 63,2) % от должного). Пациенты данного фенотипа очень часто совершают критические ошибки в использовании ингаляционных устройств (86,5% случаев), а развитию обострения у 64% больных предшествует инфекция верхних дыхательных путей.

Практические рекомендации.

1. Для предотвращения развития обострения бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим фенотипом, необходима элиминация аллергенов, более широкое использование аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ) и биологической таргетной терапии заболевания, а также совместная курация данных больных с аллергологами-иммунологами и ЛОР-специалистами.
2. Ведение пациентов с неаллергическим фенотипом ТБА должно предусматривать применение программ по отказу от курения, профилактики инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), в том числе вакцинацию, а также обязательную проверку врачом выполнение техники ингаляций пациентом и устранение обнаруженных ошибок.
3. При курации пациента ТБА, ассоциированной с ожирением необходимо использовать программы по снижению веса, осуществлять взаимодействие с врачами смежных специальностей для компенсации сопутствующих заболеваний (кардиологами, эндокринологами, ревматологами) с целью обеспечения мультидисциплинарного подхода. Необходимо помнить, что интенсификация терапии астмы при помощи КДБА, приведет лишь к утяжелению заболевания и ухудшению и без того неудовлетворительного контроля над симптомами.
4. При ведении пациентов с фенотипом фиксированной обструкции дыхательных путей (ФОДП) врачам пульмонологам следует особое внимание уделять проверке техники ингаляции и устранять обнаруженные ошибки, а также использовать профилактические

мероприятия по снижению риска развития инфекции при помощи вакцинации. Целесообразно включить в рутинную клиническую практику оценку скорости вдоха у данных пациентов для избежания избыточного назначения КДБА. Особого внимания заслуживает рассмотрение вопроса о более широком использовании бенрализумаба в данном фенотипе больных ТБА.

Список опубликованный работ по теме диссертационного исследования

1. Васильева О. С., Кузьмина Л. П., Кравченко Н. Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания //Пульмонология. 2017. Т. 27. № 2. С. 198-205. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205>
2. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., Кравченко Н.Ю., Коляскина М.М. Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний //Пульмонология. 2021. Т. 31. № 4. С. 463-468. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468>
3. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю., Макарьянц Н.Н., Кунцев Д.А. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. // Терапевтический архив. 2022. Т. 94. № 7. С. 865-871. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201713
4. Кравченко Н.Ю., Молостова Т.Н., Белевский А.С., Макарьянц Н.Н., Кунеевская И.В., Гайчиева З.Н. Особенности развития обострений тяжелой бронхиальной астмы пациентов с различными фенотипами заболевания. //РМЖ. Медицинское обозрение. Т. 7, No 2, 2023 С.96-102 DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-96-10
5. Бобков А.П., Французевич Л.Я., Кравченко Н.Ю., Краснова Т.Н., Белевский А.С. Место тройной фиксированной терапии в едином ингаляторе у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой.// Астма и аллергия. 2021. № 2. С. 19-27.
6. Белевский А.С., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Макарова М.А., Кравченко Н.Ю., Марачева Н.Ю., Шмелева Н.М., Анаев Э.Х. Система поддержки принятия врачебных решений. Пульмонология. Клинические протоколы лечения / Москва, 2021. АНО «Центр аналитического развития социального сектора» ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 152 с.
7. Фомина Д.С., Ревякина В.А., Данилычева И.В., Юдин А.А., Белоглазова И.П., Круглова Т.С., Бобрикова Е.Н., Мороз К.Ю., Ковалевская О.С., Борзова Е.Ю., Кравченко Н.Ю. Система поддержки принятия врачебных решений: Аллергология-иммунология. Клинические протоколы лечения / Москва, 2021. АНО «Центр аналитического развития социального сектора» М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 110 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACQ – Asthma control questionnaire

ACT – Asthma control test

ATS – American Thoracal Society

BMI – body mass index

BTS – British Thoracic Society

FENO – фракционный уровень NO

GINA – Global Initiative for Asthma

IgE – иммуноглобулин E

IL-5 – интерлейкин-5

MMAS-6 – 6-item Morisky Medication Adherence Scale

NRAD – National Review of Asthma Deaths

REALISE – the Recognize Asthma and Link to Symptoms and Experience

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TAI – Test of the Adherence to Inhalers

WHO – World Health Organization

АД – артериальное давление

АЛТП – антилейкотриеновый препарат

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЭРБ – гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь

ДАИ – дозирующий аэрозольный ингалятор

ДД – диастолическое давление

ДДАХ – длительно действующие антихолинэргики

ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты

ДДБА/ LABA – длительнодействующие бронхолитики

ДИ – доверительный интервал

ДПИ – дозирующий порошковый ингалятор

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИВДП – инфекция верхних дыхательных путей
ИГКС/ ICS – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМТ – индекс массы тела
КДБА/ SABA – короткодействующие β 2-агонисты
КЖ – качество жизни
КС – кортикостероиды
МФ/Ф – моментазона фуurato/ формотерола фумората
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НЯ – нежелательные явления
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПКИТ – подкожная иммунотерапия
ПОС – пиковая объемная скорость
ПСВ - – пиковая скорость выдоха
РРО – Российское респираторное общество
СГКС – системные глюкокортикостероиды
СДЛА – среднее давление в лёгочной артерии
СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия
СМП – скорая медицинская помощь
СОС 25-75 – средняя объемная скорость
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС – частота сердечных сокращений