

ACOS-синдром: клинико-функциональные особенности

Е.А. СОБКО^{1,2}, С.В. ЧУБАРОВА^{1,2}, И.В. ДЕМКО^{1,2}, М.М. ЛОКТИОНОВА¹, О.П. ИШЕНКО^{1,2},
И.А. СОЛОВЬЕВА^{1,2}, А.Ю. КРАПОШИНА¹, Н.В. ГОРДЕЕВА^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить клинико-функциональные параметры у больных ACOS-синдромом по сравнению с пациентами, страдающими хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. Обследовали 129 человек. В 1-й группе наблюдался 51 пациент с ACOS-синдромом, во 2-ю группу вошли 38 больных БА тяжелого течения, в 3-ю — 40 пациентов с ХОБЛ тяжелого течения. Всем больным проводили клиническое обследование: сбор анамнеза, осмотр, оценка симптомов заболевания и исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография).

Результаты. ACOS-синдром клинически характеризуется значительной потребностью в препаратах неотложной помощи, более частыми приступами удушья и обострениями, при которых требуется госпитализация. Установлено, что параметры сопротивления бронхов при ACOS-синдроме повышены на протяжении всего периода наблюдения и сопоставимы с показателями при ХОБЛ. У больных с ACOS-синдромом выраженность избыточной воздушности легочной ткани ассоциирована с более частой потребностью в препаратах для неотложной помощи ($r=0,59$; $p=0,015$). Фиксированная обструкция бронхов при ACOS-синдроме может быть обусловлена интенсивностью и длительностью курения, ассоциированной с повышением бронхиального сопротивления выдоха ($r=0,51$; $p=0,003$) и внутригрудного объема ($r=0,71$; $p=0,0001$), а также повышенным индексом массы тела ($p<0,001$) и продолжительностью заболевания, взаимосвязанными со снижением отношения объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких ($r=-0,63$; $p=0,001$ и $r=-0,71$; $p=0,0034$ соответственно).

Заключение. Для больных с ACOS-синдромом характерны более выраженные клинические проявления и существенное повышение функциональной остаточной емкости легких и внутригрудного объема на протяжении всего периода обследования, что свидетельствует о поражении дистальных бронхов и развитии избыточной воздушности легочной ткани.

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

ACOS: Clinical and functional features

Е.А. SOBKO^{1,2}, S.V. CHUBAROVA^{1,2}, I.V. DEMKO^{1,2}, M.M. LOKTIONOVA¹, O.P. ISHCENKO^{1,2}, I.A. SOLOVYEVA^{1,2},
A.Yu. KRAPOSHINA¹, N.V. GORDEEVA^{1,2}

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Aim. To investigate the clinical and functional parameters in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) versus those with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma.

Subjects and methods. A total of 129 people were examined. 51 patients with ACOS were followed up in Group 1; Group 2 included 38 patients with severe asthma; Group 3 consisted of 40 patients with severe COPD. All the patients underwent clinical examination: history data collection, physical examination, evaluation of disease symptoms, and study of respiratory function (spirometry, body plethysmography).

Results. ACOS is clinically characterized by considerable demands for emergency drugs and by more frequent asthmatic fits and exacerbations, which require hospitalization. The parameters of bronchial resistance in ACOS were established to be increased throughout the follow-up period and to be comparable with those in patients with COPD. In the patients with ACOS, the severity of pulmonary hyperinflation was associated with increased demands for emergency drugs ($r=0.59$; $p=0.015$). Fixed bronchial obstruction in ACOS can be caused by smoking intensity and duration associated with increased bronchial resistance in expiration ($r=0.51$; $p=0.003$) and intrathoracic volume ($r=0.71$; $p=0.0001$); as well as increased body mass index ($p<0.001$) and disease duration, which were interrelated with a reduction in the forced expiratory volume in one second/forced vital capacity ratio ($r=-0.63$; $p=0.001$ and $r=-0.71$; $p=0.0034$, respectively).

Conclusion. Patients with ACOS show more severe clinical manifestations and a substantial increase in functional residual capacity and intrathoracic volume throughout the follow-up period, suggesting that the distal bronchi are impaired and pulmonary hyperinflation develops.

Keywords: asthma; chronic obstructive pulmonary disease; overlap syndrome; asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome.

БА — бронхиальная астма
ВГО — внутригрудной объем
ГКС — глюкокортикостероиды
ИКЧ — индекс куриющего человека
ИМТ — индекс массы тела
ИПЛ — индекс пачка-лет

КЛБА — короткодействующие β_2 -агонисты
ОЕЛ — общая емкость легких
ООЛ — остаточный объем легких
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СДП — сопротивление дыхательных путей
СДП_{вд} — СДП на вдохе

СДП_{выд.} — СДП на выдохе
 ФВД — функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ACOS-синдром (asthma — COPD overlap syndrome) — синдром перекрывания БА — ХОБЛ

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — два самостоятельных заболевания респираторной системы, наиболее часто встречающихся в клинической практике [1]. Для данных нозологий характерно наличие обструкции бронхов, хронического воспаления и ремоделирования дыхательных путей, что может быть обусловлено генетическими совпадениями и общими механизмами [2]. Указанные сходства позволяют рассматривать определенный фенотип, объединяющий в себе признаки БА и ХОБЛ, для обозначения которого в последние годы используют термин ACOS-синдром (asthma — COPD overlap syndrome — синдром перекрывания БА — ХОБЛ).

Согласно определению «ACOS-синдром характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, рядом признаков, ассоциированных с БА и с ХОБЛ» [3]. Прогрессирующее ухудшение функции легких при overlap-синдроме обуславливает выраженность клинической симптоматики, наряду с которой отмечается снижение качества и продолжительности жизни больных данной категории [4]. Именно поэтому пациенты с ACOS-синдромом нуждаются в интенсивном использовании ресурсов здравоохранения и назначении персонализированной фармакотерапии [5]. Оценка выраженности респираторных нарушений с учетом клинической картины у больных БА, ХОБЛ с ACOS-синдромом является обязательной. «Золотым стандартом» диагностики служит спирометрия, показатели которой лучше воспроизводятся и стандартизируются. Однако скоростные параметры лишь косвенно характеризуют проходимость бронхов, поскольку ее снижение может быть обусловлено действием внелегочных причин. Кроме того, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) как показатель тяжести заболевания имеет слабую корреляцию с клиническими пара-

метрами, структурными изменениями легочной паренхимы [6]. Именно поэтому необходимо применение дополнительных диагностических методик, в частности бодиплетизмографии (БПГ), позволяющих оценить сопротивление бронхов, воздухонаполненность, эластические свойства легких [7]. Комплексное изучение респираторных показателей во взаимосвязи с клиническими особенностями будет способствовать пониманию патофизиологических изменений дыхательной системы и позволит упростить дифференциальную диагностику бронхообструктивных заболеваний.

Цель работы: изучить клинико-функциональные параметры у больных с ACOS-синдромом по сравнению с пациентами, страдающими ХОБЛ и БА.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 129 человек, которых разделили на 3 группы. В 1-ю группу включен 51 пациент с ACOS-синдромом, 2-ю группу составили 38 больных БА тяжелого течения, в 3-ю группу вошли 40 пациентов с ХОБЛ тяжелого течения. Контрольную группу составили 40 респондентов в возрасте 48 (42; 58) лет, среди которых 20 женщин и 20 мужчин.

Группы были сопоставимы по возрасту (табл. 1). В 1-й и 2-й группах преобладали женщины (84,3 и 57% соответственно), среди пациентов 3-й группы чаще встречались мужчины (92,5%; $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что ACOS-синдром у больных, включенных в исследование, сформировался на фоне длительного течения БА. При этом общая продолжительность заболевания у пациентов с overlap-синдромом составила 12 (5; 20) лет, что существенно не отличалось от пациентов с БА — 13,5 (6; 23) года ($p = 0,652$). У больных ХОБЛ давность заболевания оказалась наименьшей и составила 3 (2; 5) года ($p < 0,001$), что может быть связано с несвоевременной диагностикой и поздней обращаемостью пациентов. Курение как фактор риска развития ХОБЛ регистрировалось в 100% случаев в 3-й группе, при этом показатели интенсивности курения (индекс курящего человека — ИКЧ и индекс пачка/лет — ИПЛ) статистически значимо превышали таковые у больных 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$). При ACOS-синдроме факт курения зарегистрирован в 50,9% случаев, что оказалось значительно реже, чем у больных БА, — 13,1% ($p < 0,001$) (табл. 2).

Критериями включения в исследование служили БА тяжелого течения; ХОБЛ соответствующий спирометрическому классу GOLD III [8]; возраст > 35 и < 65 лет; возможность правильного использования базисных препаратов; адекватно оценивать свое состояние (по мнению исследователя); получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: БА легкой и средней степени тяжести; ХОБЛ соответствующий спирометрическому классу GOLD I, II и IV; наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии); злокачественные новообразования; тяжелая по-

Сведения об авторах:

Собко Елена Альбертовна — д.м.н., доц. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, зав. отд.-нием аллергологии КГБУЗ ККБ

Демко Ирина Владимировна — проф., д.м.н., зав. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Локтионова Мария Михайловна — ординатор каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Ищенко Ольга Петровна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-аллерголог КГБУЗ ККБ

Соловьева Ирина Анатольевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-пульмонолог КГБУЗ ККБ

Крапошина Ангелина Юрьевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Гордеева Наталья Владимировна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-пульмонолог КГБУЗ ККБ

Контактная информация:

Чубарова Светлана Владимировна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-аллерголог КГБУЗ ККБ; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Таблица 1. Основные клинико-anamnestические данные обследованных больных

Показатель	Группа			p
	1-я: ACOS (n=51)	2-я: БА (n=38)	3-я: ХОБЛ (n=40)	
Возраст, годы	51 (47; 56)	51,5 (49; 54)	58 (55; 61)	$p_{1-2}=0,62$ $p_{1-3}=0,423$ $p_{2-3}=0,324$
Пол:				
мужской	22 (43)	6 (15,7)	37 (92,5)	$p_{1-2}=0,032$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}<0,001$
женский	29 (57)	21 (84,3)	3 (7,5)	$p_{1-2}=0,032$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}<0,001$
Давность заболевания, годы	12 (5; 20)	13,5 (6; 23)	3 (2; 5)	$p_{1-2}=0,652$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ИМТ, кг/м ²	28,5 (25,7; 34,3)	30,25 (26,73; 34,8)*	23,1 (21; 27,7)	$p_{1-2}=0,266$ $p_{1-3}=0,049$ $p_{2-3}=0,002$
ИМТ:				
>30 кг/м ²	24 (47,7)	21 (55,3)	3 (7,5)	$p_{1-2}=0,456$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
<30 кг/м ²	27 (52,9)	17 (44,7)	37 (92,5)	$p_{1-2}=0,456$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание. Здесь и далее: данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%). Значимость различий качественных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 , значимость различий при исследовании количественных показателей между исследуемыми группами — с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. ИМТ — индекс массы тела.

ческая и печеночная недостаточность; беременность и кормление грудью у женщин; сахарный диабет.

В настоящий момент ACOS-синдром может быть диагностирован при наличии 3 признаков, характерных для БА, и 3 признаков, характерных для ХОБЛ [3].

Признаки, характерные для БА: возраст начала заболевания моложе 20 лет; проявления гиперреактивности (симптомы варьируют по минутам, часам и дням); ухудшение ночью или в ранние утренние часы; симптомы появляются во время нагрузки, эмоций, контакта с аллергеном; переменные ограничения воздушного потока; нормальная функция легких между симптомами; ранее диагностировалась БА; отягощенная по БА или другим atopическим заболеваниям наследственность; течение заболевания характеризуется отсутствием прогрессирования симптомов или наличием сезонной изменчивости; возможно спонтанное улучшение или быстрый эффект на бронхолитики или в течение нескольких недель в ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС); нормальная рентгенологическая картина.

Признаки характерные для ХОБЛ: возраст дебюта заболевания старше 40 лет; персистирование симптомов, несмотря на лечение; наличие «хороших и плохих» дней, на фоне ежедневных симптомов; хронический кашель с мокротой, обычно предшествующие одышке и не связанные с триггерами; персистирующее ограничение воздушного потока; сниженная функция легких между симптомами; ранее диагностировалась ХОБЛ; интенсивное воздействие факторов риска (курение, органическое топливо); медленное прогрессирование симптомов (год от года); ограниченное облегчение от короткодействующих бронхолитиков; рентгенологически определяемая избыточная воздушность легочной ткани.

Диагноз БА верифицирован у больных, имеющих менее 3 признаков ХОБЛ.

Исследование открытое, сравнительное проспективное с периодом наблюдения 52 нед. Всем пациентам проводили клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физическое обследование, оценку симптомов заболевания.

Функциональное состояние респираторной системы оценивали с помощью методов спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола) и БПГ. Исследование выполняли на установке фирмы «Master Screen E. Jaeger» (Германия) с соблюдением всех требований стандартизации методических приемов. Оценку результатов проводили на основе общепринятых критериев определения степени отклонения от должной величины в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Statistica версии 7,0. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий U Манна—Уитни (не зафиксировано нормальное распределение выборок, определяемое по методу Колмогорова—Смирнова и критерию Шапиро—Уилка). Повторные измерения анализировали посредством непараметрического критерия Вилкоксона. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке клинических симптомов вне зависимости от периода наблюдения установлено, что по сравнению с больными БА и ХОБЛ пациенты с ACOS-синдромом в течение суток испытывали наибольшее количество приступов удушья, при которых требовались короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА). Вместе с тем, как показывает наше исследование, на фоне регулярного применения

Таблица 2. Интенсивность курения в исследуемых группах

Показатель	Группа			p
	1-я: ACOS (n=51)	2-я: БА (n=38)	3-я: ХОБЛ (n=40)	
Курение	26 (50,9)	5 (13,1)	40 (100)	$p_{1-2} < 0,001$
Число курящих пациентов	26	5	40	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Длительность курения	26 (10; 30)	20 (10; 24)	38 (30; 40)	$p_{1-2} = 0,26$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ИКЧ	150 (120; 140)	90 (84; 120)	240 (240; 240)	$p_{1-2} = 0,026$ $p_{1-3} = 0,044$ $p_{2-3} < 0,001$
ИПЛ	12 (6; 30)	8,4 (4,5; 10)	40 (30; 50)	$p_{1-2} = 0,11$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Таблица 3. Суточная потребность в КДБА при включении в исследование и через 12 мес наблюдения

Период наблюдения	Группа			p
	1-я: ACOS (n=51)	2-я: БА (n=38)	3-я: ХОБЛ (n=40)	
Включение в исследование	10 (7; 15)	8 (5; 11)	7 (4; 9)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,059$
Через 12 мес	6 (4; 9)*	4 (2; 6)*	5 (4; 8)	$p_{1-2} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,172$ $p_{2-3} = 0,32$

Примечание. * — различия по исследуемым показателям в динамике рассчитаны с использованием критерия Вилкоксона.

противовоспалительной терапии регистрируется уменьшение потребности в препаратах неотложной помощи во всех группах (табл. 3).

Одним из признаков, характеризующих тяжесть заболевания, является число обострений и госпитализаций в течение года. Согласно полученным результатам по сравнению с больными БА и ХОБЛ у пациентов с ACOS-синдромом отмечается наибольшее число обострений, обуславливающих необходимость госпитализаций в стационар, что согласуется с данными других клинических исследований [9]. Кроме того, по результатам нашего исследования отмечена тенденция к более частому постоянному использованию системных ГКС в группе больных overflap-синдромом, что составило 57%, против 52,6% среди больных 2-й группы ($\chi^2=2,39$; $p=0,061$) и 25% в 3-й группе ($\chi^2=1,25$; $p=0,048$) (табл. 4).

Во всех группах по данным спирометрии регистрировалось нарушение проходимости бронхов, более выраженное в период обострения. Наиболее клинически значимые изменения выявлены у больных ХОБЛ, наименее выраженные — в группе пациентов БА. Скоростные показатели пациентов с overflap-синдромом принимали промежуточные значения.

При этом, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, при оценке в динамике ОФВ₁ не достигал контрольных значений ни в одной из исследуемых групп (табл. 5).

Следует подчеркнуть, что при корреляционном анализе не выявлено связей между клиническими параметрами и скоростными показателями ФВД, и это подтвержда-

ет недостаточную диагностическую и прогностическую ценность спирометрии.

По данным БПГ, в период обострения во всех исследуемых группах регистрировалось повышение сопротивления дыхательных путей (СДП) как на вдохе, так и на выдохе по сравнению с контролем (табл. 6). Наименьшие отклонения выявлены в группе больных БА. Кроме того, в данной группе в динамике заболевания отношение $\text{СДП}_{\text{выд.}}/\text{СДП}_{\text{вд}}$ статистически значимо уменьшалось и через 12 мес стало сопоставимым с результатом контрольной группы. Это свидетельствует об обратимости обструкции бронхов в результате противовоспалительной терапии даже при тяжелом течении заболевания. Необходимо отметить, что через 12 мес наблюдения показатели сопротивления бронхов в группе больных с ACOS-синдромом и ХОБЛ не имели тенденции к улучшению и были полностью сопоставимы, что может быть обусловлено клапанным механизмом обструкции бронхов вследствие утраты легкими эластических свойств [10].

При изучении легочных объемов и емкостей выявлены статистически значимые отклонения по сравнению с контролем в группе больных ХОБЛ и с ACOS-синдромом вне зависимости от периода наблюдения, в то время как в группе больных БА только при включении в исследование наблюдалось ОЕЛ за счет остаточного объема и внутригрудного объема — ВГО (см. табл. 6). Высокие показатели ФОЕЛ, ВГО в группе больных с ACOS-синдромом и ХОБЛ свидетельствуют об избыточной воздушности легочной ткани. Увеличение воздухонаполненности легких при обструкции бронхов является следствием не только

Таблица 4. Число обострений, госпитализаций и постоянного использования СГКС

Показатель	Группа			p
	1-я: ACOS (n=51)	2-я: БА (n=38)	3-я: ХОБЛ (n=40)	
Число обострений:				
0—1	7 (14)	13 (34,2)	13 (33)	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,046$ $p_{2-3}=0,765$
2 и более	44 (86)	25 (65,8)	27 (67)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,046$ $p_{2-3}=0,76$
Число госпитализаций:				
0—1	34 (67)	30 (78,9)	30 (75)	$p_{1-2}=0,025$ $p_{1-3}=0,68$ $p_{2-3}=0,13$
2 и более	17 (33)	8 (21,1)	10 (25)	$p_{1-2}=0,025$ $p_{1-3}=0,068$ $p_{2-3}=0,13$
Использование системных ГКС:				
да	29 (57)	20 (52,6)	10 (25)	$p_{1-2}=0,061$ $p_{1-3}=0,048$ $p_{2-3}=0,06$
нет	23 (43)	18 (47,4)	30 (75)	$p_{1-2}=0,061$ $p_{1-3}=0,048$ $p_{2-3}=0,06$

Таблица 5. Показатели ФВД по данным спирометрии в исследуемых группах в динамике заболевания

Показатель	Период наблюдения	Группа				p
		1-я: ACOS (n=51)	2-я: БА (n=38)	3-я: ХОБЛ (n=40)	4-я: контроль (n=40)	
ФЖЕЛ, % от должного	Включение в исследование	77,6 (63,2; 93,4)*	101,65 (92,85; 110,6)	61,5 (56,2; 79,9)*	107 (95; 116,1)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	70,05 (65; 86,3)*,**	101,15 (85; 107,35)	73,0 (57,0; 83,0)*,**		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,150$ $p_{2-3}<0,001$
ОФВ ₁ , % от должного	Включение в исследование	50,35 (39,9; 65)*	71,1 (68,5; 79,1)*	32,5 (28,1; 49)*	107 (97; 115,4)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	51,5 (45,4; 62,5)*	77,3 (69,5; 83,5)*	33,7 (26,5; 44,9)*		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после пробы	Включение в исследование	54,85 (46; 66,8)*	74,88 (66,21; 78)*,**	42,5 (39,9; 51,3)*	84,5 (81,9; 86,9)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	60,63 (54,39; 66,84)*	77,54 (73,33; 82,6)*	40,2 (35,7; 46,7)*		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание. Различия показателей статистически значимы * — между обследуемыми группами и контролем, ** — внутри обследуемых групп в динамике заболевания. ФВД — функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

патологических нарушений, но и компенсаторно-приспособительных реакций. При увеличении ВГО дыхание «смещается» в инспираторную сторону, что приводит к повышению эластической отдачи легких, способствует уменьшению энергозатрат на осуществление выдоха, увеличению поверхности диффузии и улучшению условий газообмена [7].

В группе больных ХОБЛ повышение сопротивления бронхов по данным БПГ ассоциировано с выраженно-

стью клинических проявлений, что подтверждает наличие прямой корреляции между бронхиальным сопротивлением выдоха и суточной потребностью в КДБА ($r=0,58$; $p=0,018$). Кроме того, избыточная воздушность легочной ткани взаимосвязана с длительностью заболевания, что подтверждается прямыми корреляциями с ООЛ/ОЕЛ и ООЛ ($r=0,59$; $p=0,015$ и $r=0,8$; $p=0,0001$ соответственно). У пациентов с ACOS-синдромом выраженность избыточной воздушности легочной ткани ассоциирована с более

Таблица 6. Показатели БПГ в обследуемых группах в динамике заболевания

Показатель	Период наблюдения	Группа				p
		1-я: ACOS (n=51)	2-я: БА (n=38)	3-я: ХОБЛ (n=40)	4-я: контроль (n=40)	
СДП _{вд} , кПа·л·с	Включение в исследование	0,38 (0,24; 0,5)*	0,28 (0,16; 0,27)*	0,56 (0,39; 0,91)*	0,16 (0,13; 0,2)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	0,37 (0,3; 0,62)*	0,27 (0,23; 0,32)*	0,37 (0,27; 0,76)*		$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,62$ $p_{2-3}=0,065$
СДП _{выд} , кПа·л·с	Включение в исследование	0,55 (0,43; 0,84)*	0,4 (0,29; 0,72)*	1,18 (0,74; 1,72)*	0,19 (0,15; 0,25)	$p_{1-2}=0,057$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	0,61 (0,48; 1)*	0,37 (0,23; 0,49)*	0,54 (0,23; 1,55)*		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,701$ $p_{2-3}=0,085$
СДП _{выд} , СДП _{вд}	Включение в исследование	1,52 (1,3; 1,8)*	1,42 (1,26; 1,89)*	1,82 (1,62; 2,42)*	1,22 (1; 1,45)	$p_{1-2}=0,836$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,006$
	Через 12 мес	1,51 (1,27; 1,71)*	1,24 (1; 1,59)**	1,51 (1,25; 1,82)*		$p_{1-2}=0,066$ $p_{1-3}=0,956$ $p_{2-3}=0,18$
ОЕЛ, % от должного	Включение в исследование	127,1 (117,8; 142,7)*	120 (106,7; 129,8)	137,15 (130,1; 166,5)*	116,3 (106,7; 122)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,015$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	122,8 (111,7; 148,3)*	116,0 (109,1; 121,7)	131,1 (117,3; 175,1)*		$p_{1-2}=0,19$ $p_{1-3}=0,216$ $p_{2-3}=0,0027$
ООЛ, % от должного	Включение в исследование	193,7 (166,3; 244,8)*	170,15 (131,5; 179,5)*	281,1 (238,6; 346,2)*	118,5 (109,1; 138)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	197,9 (177,3; 239)*	129,2 (109,7; 161,9)**	258,4 (223,8; 305,7)*		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}<0,001$
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	Включение в исследование	154,8 (139,4; 169,9)*	136,7 (110,9; 150)*	190,8 (184,2; 217,8)*	98,9 (94,9; 113,9)	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	160,6 (144,2; 172,3)*	111,6 (95,1; 128,5)	174,15 (144,1; 210,5)*		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,221$ $p_{2-3}<0,001$
РО _{выд} , % от должного	Включение в исследование	61,1 (35,9; 96,4)*	82,65 (38,7; 99,9)*	80,85 (53,1; 93,5)*	113,05 (97,25; 133)	$p_{1-2}=0,51$ $p_{1-3}=0,272$ $p_{2-3}=0,95$
	Через 12 мес	93,3 (51; 121,9)*	75,5 (30,9; 135,7)*	89,2 (56,6; 187,4)*		$p_{1-2}=0,69$ $p_{1-3}=0,768$ $p_{2-3}=0,58$
ВГО, % от должного	Включение в исследование	161,5 (136,1; 189,7)*	136 (117,5; 154,8)*	213,4 (188; 258)*	118 (102,85; 138)	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	158,3 (144; 192,8)*	125,9 (105,8; 145,2)**	209,6 (145,4; 256,4)*		$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,065$ $p_{2-3}<0,001$
ФОЕЛ, % от ОЕЛ	Включение в исследование	65,64 (60,37; 70,47)*	60,15 (54,75; 64,03)	67,3 (64,1; 73,24)*	53,75 (51,26; 63,01)	$p_{1-2}=0,075$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Через 12 мес	64,02 (59,73; 69,1)*	58,39 (55,05; 60,59)	65,6 (62,1; 70,42)*		$p_{1-2}=0,0015$ $p_{1-3}=0,106$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание. Различия статистически значимы ($p<0,005$) * — между обследованными группами и контролем, ** — между показателями в период включения в исследование и через 12 мес. СДП_{вд} — сопротивление дыхательных путей на вдохе; СДП_{выд} — сопротивление дыхательных путей на выдохе; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; РО_{выд} — резервный объем выдоха; ВГО — внутригрудной объем; ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких.

Таблица 7. Клинические особенности в группе больных с ACOS-синдромом в зависимости от курения

Показатель	Курящие (n=26)	Некурящие (n=25)	p
Возраст, годы	51 (48; 57)	52 (46; 56)	0,91
Пол:			
мужской	14 (53,8)	8 (32)	0,08
женский	12 (46,2)	17 (68)	0,08
ИМТ, кг/м ²	26,5 (23,8; 30,6)	32,3 (28,3; 35,8)	0,011
Давность заболевания, годы	6 (4; 15)	14 (12; 24)	0,003
Прием базисной терапии с момента постановки диагноза	2 (1,5; 3,9)	7 (4; 10)	0,002
Суточная потребность в КДБА			
Включение в исследование	9 (6; 11)	11 (8; 15)	0,06
Через 12 мес	6 (6; 8)	5 (3; 14)*	0,97

частой потребностью в препаратах для неотложной помощи, о чем свидетельствует наличие положительной связи между ФОЕЛ и суточной потребностью в КДБА ($r=0,59$; $p=0,015$).

Мы проанализировали влияние курения на клинико-функциональные особенности в группе больных с ACOS-синдромом (табл. 7). При этом не выявлено статистически значимых различий по половым и возрастным показателям между курящими и некурящими пациентами с ACOS-синдромом. Среди курящих больных длительность заболевания была наименьшей и составила 6 (14; 15) лет против 14 (12;24) лет в группе некурящих пациентов. В группе некурящих чаще встречались пациенты с ожирением (ИМТ >30 кг/м²; $p<0,001$). Одним из возможных факторов риска развития ACOS-синдрома у некурящих больных, по нашему мнению, могло быть длительное отсутствие базисной противовоспалительной терапии — 7 (6; 12) лет. При оценке ФВД и дыхательных объемов не выявлено существенных различий между группами.

В результате корреляционного анализа установлено, что длительное курение связан с повышением бронхиального сопротивления выдоха ($r=0,51$; $p=0,003$) и ВГО ($r=0,71$; $p=0,0001$). В группе некурящих пациентов установлены отрицательные корреляции между ОФВ₁/ФЖЕЛ, длительностью заболевания и ИМТ ($r=-0,63$; $p=0,001$ и $r=-0,71$; $p=0,0034$ соответственно).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. DeMarco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, Casali L, Ferrari M, Nicolini G, Panico MG, Pirina P, Zanolin ME, Cerveri I, Verlato G. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062985>

Таким образом, фиксированная обструкция бронхов в группе пациентов с ACOS-синдромом может быть обусловлена интенсивностью и длительностью курения, повышенным ИМТ, длительностью заболевания и поздним началом применения базисной противовоспалительной терапии.

Заключение

Сравнительный анализ показателей клинического течения ACOS-синдрома, БА и ХОБЛ тяжелого течения продемонстрировал статистически значимые различия между группами по потребности в препаратах неотложной помощи, количеству обращений за медицинской помощью в связи с обострением заболевания и необходимостью госпитализаций в стационар. Более выраженные клинические проявления регистрировались в группе больных с ACOS-синдромом.

У больных с ACOS-синдромом, а также пациентов с тяжелым течением БА и ХОБЛ наблюдается ограничение воздушного потока на протяжении всего периода исследования. При обострении БА тяжелого течения регистрируется повышение воздушности легочной ткани, о чем свидетельствует увеличение сопротивления бронхов и ООЛ, которые подвергаются обратному развитию и полностью регрессируют в процессе динамического наблюдения. При ХОБЛ тяжелого течения и при overлар-синдроме отклонения данных показателей более значительны и проявляются повышением ФОЕЛ и ВГО на протяжении всего периода обследования, что свидетельствует о поражении дистальных бронхов и развитии избыточной воздушности легочной ткани.

Наличие фиксированной обструкции бронхов с формированием ACOS-синдрома при длительном течении БА может быть обусловлено длительным курением, что подтверждается наличием положительных корреляций между длительностью курения и функциональными показателями респираторной системы: бронхиальным сопротивлением выдоха и ВГО ($r=0,51$; $p=0,003$ и $r=0,71$; $p=0,0001$). Наличие отрицательной корреляции между ОФВ₁/ФЖЕЛ и ИМТ ($r=-0,63$; $p=0,001$ и $r=-0,71$; $p=0,0034$) может свидетельствовать о влиянии избыточной массы тела на развития ACOS-синдрома при БА.

Работа выполнена при поддержке гранта Фонда Борника/Краевого государственного автономного учреждения КРИТБИ УМНИК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

2. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследования ECLIPS: первые результаты. *Пульмонология*. 2011;3:113-117. [Ovcharenko S. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPSE study: preliminary results. *Pul'monologiya*. 2011;3:113-117. (In Russ.)]

3. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma—COPD overlap syndrome (ACOS). Accessed November 5, 2015. <http://www.goldcopd.org/asthma—COPDoverlap.html>
4. Zeki A, Schivo M, Chan A, Albertson T, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly. *Journal of Allergy*. 2011;2011:861926. <https://doi.org/10.1155/2011/861926>
5. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). *Практическая пульмонология*. 2014;2:12-19. [Belevskii A. Overlap syndrome of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (based on a joint working document GINA and GOLD expert groups. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;2:12-19. (In Russ.)].
6. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012;2:108-117. [Leshchenko I, Baranova I. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2012;2:108-117. (In Russ.)].
7. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; 60:117-124. [Savushkina O, Chernyak A. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ*. 2016;60:117-124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12737/20131>
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2014. Accessed October 20, 2014. <http://www.goldcopd.org/>
9. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyros D, Kioumis I, Pitsiou G, Pataka A, Tsakiridis K, Arikas S, Mpakas A, Tsiouda T, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Siminelakis S, Kolettas A, Kessis G, Belevskis T, Zarogoulidis K. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis*. 2014;6:146-151. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.04>
10. Тетенев К.Ф., Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н., Карзилов А.И., Месько П.Е. Механизмы противодействия клапанной обструкции бронхов при обструктивной эмфиземе легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015.4(14):75-81. [Tetenev K, Tetenev F, Ageyeva T, Bodrova T, Karzilov A, Mesko P. Mechanisms of counteracting flap-valve bronchial obstruction in case of obstructive pulmonary emphysema. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2015;4(14):75-81. (In Russ.)].

Поступила 12.12.16