

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПОЗДНЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

**ПОСТНИКОВА ЛАРИСА БОРИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8509-7133; профессор, д.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22. E-mail: plbreath@mail.ru

**СИМУЛИН МИХАИЛ АНДРИЯНОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0001-3391-1498, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22. E-mail: si.misha@mail.ru

**КУБЫШЕВА НАИЛЯ ИСХАКОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5582-5814, д.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Медицинская информатика», Казанский (Приволжский) федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18. E-mail: aibolit70@mail.ru

**ГРИГОРЬЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6795-7884, профессор, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», адрес: Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23. E-mail: grigoreva28@mail.ru

**ПОГРЕБЕЦКАЯ ВЕРА АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3677-7052, главный врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22. E-mail: mlpu38zamelech@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Гиподиагностика поздней бронхиальной астмы и совершенствование методов ее раннего выявления – важное направление медицины, что связано с ростом числа взрослых пациентов с варьируемыми респираторными симптомами, аллергологическим анамнезом и коморбидным фоном. Представляется целесообразным улучшение ранней диагностики астмы с поздним дебютом у коморбидных пациентов с использованием скрининговых шкал. **Цель исследования.** Оценить риск развития поздней бронхиальной астмы у коморбидных пациентов на основании использования эпидемиологической шкалы астмы у взрослых (A2) и вопроса Европейского сообщества респираторных заболеваний (ECRHS). **Материал и методы.** Обследовано 80 пациентов 59,9±11,6 лет (женщины – 51,3%). Группа 1 – коморбидные больные с установленной астмой, группа 2 – коморбидные пациенты без астмы. Оценивали факторы риска астмы, респираторные симптомы, частоту коморбидных состояний, число эозинофилов крови. Дополнительно для скрининга астмы проводили анкетирование с использованием шкал A2 и ECRHS. Диагностическую значимость опросников для раннего выявления поздней астмы оценивали с помощью ROC-анализа. **Результаты и обсуждение:** Сравнимые пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и приверженности к курению. Более 63% больных группы 1 имели наследственный анамнез по астме и сенсибилизацию к аллергенам в отличие от пациентов группы 2 (0%). Больные обеих групп часто отмечали одышку (группа 1 – 100%, группа 2 – 85,1%), кашель (100% и 57,4%) и свистящие хрипы (69,7% и 38,3%). Среди сопутствующих заболеваний, частота которых между группами была сопоставима ( $p>0,05$ ), преобладали артериальная гипертензия (группа 1 – 66,7%, группа 2 – 59,6%) и ожирение (60,6% и 42,6%). Более 35% пациентов в каждой группе имели хроническую сердечную недостаточность. Наблюдалась тенденция более частого развития сахарного диабета у больных с астмой (30,3% и 12,8%;  $p=0,054$ ). Сумма баллов по шкалам A2 и ECRHS у всех пациентов с астмой превышала 4. В группе 2 по опроснику A2 «Вероятную астму» имели 46,8% больных, по шкале ECRHS – 27,7%. По данным ROC-анализа «Вероятная астма» у больных группы 2 по шкале A2 зафиксирована при сумме баллов  $> 6$  (чувствительность – 100%, специфичность – 82,9%, для анкеты ECRHS  $> 4$  баллов (чувствительность – 87,8%, специфичность – 87,2%). **Заключение.** Определена высокая диагностическая ценность опросников A2 и ECRHS у коморбидных пациентов с респираторными симптомами без астмы. В 30% случаев результаты анкетирования установили в этой категории больных «Вероятную астму».

**Ключевые слова:** поздняя бронхиальная астма, ранняя диагностика, шкалы A2 и ECRHS.

**Для ссылки.** Постникова Л.Б., Симулин М.А., Кубышева Н.И. [и др.]. Ранняя диагностика у коморбидных пациентов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.44–52. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).44-52.

## EARLY DIAGNOSIS OF LATE-ONSET BRONCHIAL ASTHMA IN COMORBID PATIENTS

**POSTNIKOVA LARISA B.**, ORCID ID: 0000-0002-8509-7133, Professor, Dr. sc. med., Consulting Physician, City Clinical Hospital No. 38; 22 Chernyshevsky str., 603000 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: plbreath@mail.ru

**SIMULIN MICHAIL A.**, ORCID ID: 0009-0001-3391-1498, internist, City Clinical Hospital No. 38; 22 Chernyshevsky str., 603000 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: si.misha@mail.ru

**KUBYSHEVA NAILYA I.**, ORCID ID: 0000-0002-5582-5814, Dr. sc. bio., Senior Researcher Fellow at the Medical Informatics Research Laboratory, Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russian Federation. E-mail: aibolit70@mail.ru

**GRIGORYEVA NATALIYA YU.**, ORCID ID: 0000-0001-6795-7884, Professor, Dr. sc. med., Head of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University; 23 Gagarin Prospect, 603950 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: grigoreva28@mail.ru

**POGREBETSKAYA VERA A.**, ORCID ID: 0000-0002-3677-7052, Chief Physician, City Clinical Hospital No. 38; 22 Chernyshevsky str., 603000 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: mlpu38zamelech@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Underdiagnosis of late-onset bronchial asthma and improvement of methods for its early detection is an important trend in medicine, which is associated with the increasing number of adult patients with variable respiratory symptoms, allergologic history, and comorbid background. It seems reasonable to improve the early diagnosis of late-onset asthma in comorbid patients using screening scales. **Aim.** To assess the risk of late-onset bronchial asthma in comorbid patients, using the Adult Epidemiologic Asthma Scale (A2) and the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) questionnaire. **Material and Methods.** Eighty patients aged  $59.9 \pm 11.6$  ( $-51.3\%$  of them being female patients) were examined. Group 1: Comorbid patients with the established asthma; group 2: Comorbid patients without asthma. Asthma risk factors, respiratory symptoms, frequency of comorbid conditions, and blood eosinophil count were evaluated. Additionally, questionnaires including A2 and ECRHS scales were used in asthma screening. The diagnostic significance of questionnaires for early detection of late-onset asthma was assessed using ROC analysis. **Results and Discussion:** The patients examined were comparable in age, sex, and adherence to smoking. Over 63% of the group 1 patients had hereditary history of asthma and sensitization to allergens in contrast to the group 2 patients (0%). Patients in both groups frequently reported choking (group 1: 100%, group 2: 85.1%), cough (100% and 57.4%, respectively), and wheezing (69.7% and 38.3%, respectively). Among comorbidities, the frequency of which was comparable between the groups ( $p > 0.05$ ), arterial hypertension (group 1: 66.7%, group 2: 59.6%) and obesity (60.6% and 42.6%, respectively) were predominant. Over 35% of patients in each group had chronic heart failure. There was a trend toward more frequent development of diabetes mellitus in patients with asthma (30.3% and 12.8%;  $p = 0.054$ ). The sum of A2 and ECRHS scale scores exceeded 4 in all patients with asthma. In group 2, "Probable asthma" was reported by 46.8% of patients in the A2 questionnaire and by 27.7% on the ECRHS scale. According to ROC-analysis, "Probable asthma" in the group 2 patients on A2 scale was recorded at the sum of scores  $> 6$  (100% sensitivity and 82.9% specificity) and  $> 4$  scores (87.8% sensitivity and 87.2% specificity) for ECRHS questionnaire. **Conclusions.** High diagnostic value of A2 and ECRHS questionnaires was determined in comorbid patients with respiratory symptoms without asthma. In 30% of cases, the questionnaire results established "Probable asthma" in this category of patients. **Keywords:** late bronchial asthma, early diagnosis, A2 and ECRHS scales. **For reference:** Postnikova LB, Simulin MA, Kubysheva NI, et al. Early diagnosis of late-onset bronchial asthma in comorbid patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 44-52. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).44-52.

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, сопровождающееся переменным ограничением скорости воздушного потока и респираторными симптомами, включая свистящее дыхание, одышку, стеснение в груди и кашель, которые могут меняться с течением времени и по интенсивности [1]. Распространенность астмы за последние десятилетия увеличилась и достигла более 399 млн. случаев в мире или 4,3 % населения [2]. Однако, эти показатели колеблются от 1 до 22 % в зависимости от региона и/или возраста пациентов [3]. Наиболее распространена и активно изучается БА (преимущественно аллергическая) у детей. При этом об истинной распространенности астмы среди взрослой популяции судить сложно, хотя установлено ее влияние на увеличение заболеваемости и смертности [4]. По данным российского эпидемиологического исследования распространенность БА у взрослых к 2014 году составила 6,9 % [5]. Первичная заболеваемость БА среди лиц старше 18 лет в России с 2014 года по 2019 год увеличилась на 30,3 % и составила 74,4 случая/100 тыс. населения [6]. Центром по контролю и профилактике заболеваний США установлено, что в американской популяции общая распространенность астмы в 2020 году достигла 7,8 %, причем среди детей составила 5,8 % с преобладанием у взрослых пациентов – 8,4 %.

Неуклонное увеличение продолжительности жизни людей во всем мире, рост хронических заболеваний, супрессия иммунной системы, изменение климата, биоразнообразия, появление новых видов аллергенов являются причинами роста заболеваемости впервые возникающей БА (30–50 %) у взрослых старше 40 лет [7, 8]. В реальной клинической практике на этапе первичной медицинской помощи отмечается гиподиагностика поздней бронхиальной

астмы (ПБА), частота которой в разных странах достигает от 19 % до 73 %, особенно у лиц с другими коморбидными состояниями [9].

Отличительными особенностями ПБА у взрослых является многообразие клинических вариантов, преобладанием незозинофильного воспаления, трудностью в достижении контроля астмы, плохой ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), что нередко требует увеличения суточных доз этих препаратов и/или дополнительных классов лекарственных средств [10, 11]. Среди наиболее изученных факторов риска ПБА выделяют табакокурение, ожирение, хронический стресс, респираторные инфекции, профессиональные вредности, экологически неблагоприятные воздействия, коморбидные состояния [12, 13, 14, 15].

Следует отметить, что современные знания о естественном течении ПБА у взрослых ограничены. В работах Tuomisto L.E. et al. [11, 16] демонстрируется необходимость дальнейших исследований, которые следует направить на разработку программ и инструментов ранней и своевременной диагностики ПБА, а также изучение таких конечных точек как контроль и тяжесть астмы, легочная функция, исход, смертность и влияние коморбидных состояний.

Одним из инструментов скрининга ПБА у взрослых, в том числе, с коморбидным анамнезом, в эпидемиологических исследованиях и условиях клинической практики могут служить многовариантные шкалы (эпидемиологическая шкала астмы у взрослых (A2), вопросник Европейского сообщества респираторных заболеваний (ECRHS) и вопросник Глобальной сети передового опыта по аллергии и астме (GA2LEN) [17]. Данные опросники, основанные на самостоятельном заполнении, просты в использовании, при первичном обращении больного к врачу не требуют дополнительных инструментальных методов и могут служить эффективным

способом предварительного отбора пациентов для дальнейшего специфического обследования, включающая оценку легочной функции.

Предложенная в 2005 году эпидемиологическая шкала астмы A2, включающая 14 опросов, длительно изучалась в эпидемиологических исследованиях для прогнозирования астмы у детей [18]. В 2014 г. данная шкала была доработана и апробирована у взрослых лиц [19]. Вопросник ECRHS (8 вопросов) для определения БА у взрослых валидизирован в Европейском поперечном исследовании, в которое было включено 21 924 человека в возрасте 25 – 44 лет из 18 стран [20].

Подтверждение клинической эффективности многовариантных скрининговых шкал у взрослых для раннего выявления БА было представлено в исследовании Sá-Sousa A. et al., 2019 г. В работе было проанализировано 711 респондентов, из которых 23 % (162 чел.) с установленным диагнозом БА. Участники исследования были случайным образом разделены на когорту деривации (560 чел. (80%) и когорту валидации (151 чел. (20%)). При анализе анкетных данных, при положительном прогностическом значении 85 % или более предполагалось наличие астмы при сумме баллов более 4 [17].

Изучение диагностической эффективности опросников A2 и ECRHS для скрининга БА у российских взрослых пациентов ранее не проводилось. Поэтому **целью настоящего исследования** явилась оценка риска развития ПБА у пациентов с коморбидной патологией на основании предиктивных опросников A2 и ECRHS.

**Материал и методы.** В открытое проспективное сравнительное исследование включили 80 пациентов в возрасте  $59,9 \pm 11,6$  лет ( $m - 39$  (48,8%), проходивших стационарное лечение в ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (48 пациентов) и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38, г. Нижний Новгород» (32 больных). Среди критериев включения в исследование были выделены: мужчины и женщины старше > 40 лет с хроническими заболеваниями (БА, артериальная гипертензия (АГ), компенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I и IIА стадии, сахарный диабет (СД), ожирение, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь (ГЭРБ), аллергический заболевания, пневмония в анамнезе, наличие респираторных симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка, удушье), согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения считали: острые респираторные заболевания, тяжелое обострение и декомпенсация хронических заболеваний (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, пароксизмальные нарушения ритма сердца, ХСН IIБ – III стадии, острое нарушение мозгового кровообращения, дыхательная недостаточность II – III степени, онкологические заболевания, туберкулез и/или другие диссеминированные процессы в легких, психические расстройства, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), отказ пациента от участия в исследовании.

Всех пациентов разделили на 2 группы. Больные с верифицированным диагнозом БА (на основании

клинических рекомендаций [21]) в сочетании с другими хроническими заболеваниями составили группу 1 (контрольная) –  $n=33$  (41,3%), возраст  $58,9 \pm 10,3$  лет,  $m - 45,5\%$ . Группа 2 (основная) – 47 (48,7%) пациентов с коморбидными состояниями без БА в возрасте  $60,6 \pm 12,5$  лет,  $m - 51,1\%$ .

У всех обследованных оценивали факторы риска БА (наследственный и аллергологический анамнез, курение), частоту респираторных симптомов (кашель, удушье, одышка, свистящие хрипы) и хронических заболеваний (ГБ, СД, ХСН, ГЭРБ, аллергический ринит, ожирение), абсолютное число эозинофилов в крови.

У пациентов группы 1 определяли уровень контроля БА с помощью опросника ACQ-5, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометра (Спиро С-100 (Россия)) с оценкой объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1, %), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, %) и ОФВ1/ФЖЕЛ.

Для скрининга вероятной ПБА у всех пациентов провели анкетирование с самостоятельным заполнением пациентами шкалы A2 и опросника ECRHS [19].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Протокол № 11 от 26 октября 2022 года).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (StatSoft Inc., США). Для проверки типа распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде абсолютных значений ( $n$ ), долей, выраженных в процентах (%), среднего значения ( $M$ ) и среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ), медианы ( $Me$ ), первого ( $Q1$ ) и третьего ( $Q3$ ) квартилей. Для определения достоверности различий между двумя независимыми группами количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения двух групп по количественному признаку применяли  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок, для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Корреляционную связь между признаками оценивали с использованием рангового коэффициента корреляции ( $r$ ) Спирмена. Качество полученных при многофакторном анализе моделей оценивали с помощью ROC-анализа и определения значения площади под ROC-кривой (AUC).

#### **Результаты и обсуждение.**

В *таблице 1* представлена сравнительная оценка демографических характеристик и клинических признаков в исследуемых группах пациентов с коморбидными состояниями.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, приверженности к табакокурению и частоте сопутствующих заболеваний. В отличие от обследуемых основной группы больные группы 1 с установленной БА в 63,6 % случаях отмечали астму у родственников, в 72,7 % – сенсibilизацию к аллергенам ( $p=0,000$ ).

## Демографические характеристики и клинические признаки пациентов с коморбидной патологией

## Demographic characteristics and clinical features of the comorbid patients

Характеристики	Все пациенты n=80	группа1 n=33	группа 2 n=47	p
Мужчины, абс/%	39/48,7	15/45,5	24/51,1	0,265
Женщины, абс/%	41/51,3	18/54,5	23/48,9	0,080
Возраст, лет	59,9±11,6	58,9±10,3	60,6±12,5	0,660
Курение, абс/%	35/43,8	12/36,4	23/48,9	0,264
Наследственный фактор, абс/%	21/26,3	21/63,6	0/0	0,000
Сенсибилизация к аллергенам, абс/%	24/30	24/72,7	0/0	0,000
Кашель, абс/%	60/75	33/100,0	27/57,4	0,000
Одышка, абс/%	29/36,3	27/81,8	2/4,3	0,020
Удушье, абс/%	73/91,3	33/100,0	40/85,1	0,000
Свистящие хрипы, абс/%	41/51,3	23/69,7	18/38,3	0,006
Пациенты с числом эозинофилов > 300 кл/мкл крови, абс/%	5/6,3	1/3,0	4/8,5	0,319

Примечание: p – различия между группами

Note: p - differences between groups

Анализ встречаемости респираторных симптомов продемонстрировал их высокую распространенность как у пациентов с подтвержденной астмой, так у больных без БА, несмотря на статистически значимые различия между группами. Так у больных группы 2 наиболее частыми симптомами были удушье (85,1% против 100% в группе 1;  $p=0,000$ ) и кашель (57,4% против 100% соответственно;  $p=0,000$ ). Около 40% пациентов без БА (группа 2) отмечали свистящие хрипы в грудной клетке, относящиеся к наиболее раннему и значимому симптому астмы. В контрольной группе этот симптом определялся в 70% случаев ( $p=0,006$ ). Крайне редко больные группы 2 жаловались на одышку (4,3%), в то время как у больных с установленной астмой этот симптом встречался более чем в 80% случаев ( $p=0,000$ ). Схожие респираторные симптомы (удушье, кашель) в наблюдаемых группах позволили предположить наличие недиагностированной ПБА у части больных основной группы, что согласуется с результатами зарубежных исследований [17].

Увеличение абсолютного количества эозинофилов в крови более 300 кл/мкл зарегистрировано только у 5 (6,25%) пациентов из общего числа обследованных. Эозинофилия в контрольной группе определялась у 1 (3,0%) пациента, в основной группе – у 4 (8,5%), что было сопоставимо между группами ( $p=0,319$ ).

Все пациенты ( $n=80$ ) характеризовались высокой распространенностью (группа 1 – 84,8%, группа 2 – 77,5%) и разнообразием сопутствующих заболеваний. Чаще всего регистрировались АГ (контрольная группа – 66,7%; основная группа – 59,6%), ожирение (60,6% и 42,6% – соответственно) и ХСН (36,4% и 42,6%), что сопоставимо с более ранними зарубежными публикациями [22] (рис. 1).

Тенденцию к более частому развитию СД отметили у больных группы 1 (30,3%) по сравнению с группой 2 (12,8%;  $p=0,054$ ). Не более 6% пациентов в обеих группах имели ГЭРБ. Следует отметить редкую встречаемость аллергического ринита как у взрослых без БА (2,1%), так и у больных с подтвержденной астмой (9,1%). В этом аспекте, полученные нами результаты отличаются от данных зарубежных исследователей, показавших высокую долю аллергических заболеваний у пациентов с ПБА [23, 24].

На рисунке 2 представлены данные распределения пациентов в изучаемых группах с учетом количества коморбидных состояний ( $\geq 1$ ). По результатам сравнительного анализа у пациентов с установленной БА преобладали 4 (2 раза) и более 5 (в 1,6 раз) хронических заболеваний по сравнению с группой 2 ( $p=0,050$  и  $p=0,314$ ). Три коморбидных состояния в равной степени встречались в обеих группах ( $p=0,970$ ).

Две сопутствующие патологии в 1,8 раз чаще отмечались в основной группе ( $p=0,311$ ). Следует подчеркнуть, что статистически значимые различия между группами установлены только при наличии 4 различных заболеваний у одного пациента.

Учитывая высокую распространенность респираторных симптомов у коморбидных больных основной группы и сопоставимость по частоте хронических заболеваний в обеих группах, мы предположили вероятность развития ПБА у части пациентов группы 2. В качестве скрининговых инструментов для раннего выявления БА использовали опросники А2 и ECRHS, предложенные и валидизированные зарубежными экспертами [17].

По результатам 2 этапа исследования у всех пациентов с установленным диагнозом БА на основании проведенного анкетирования пороговое

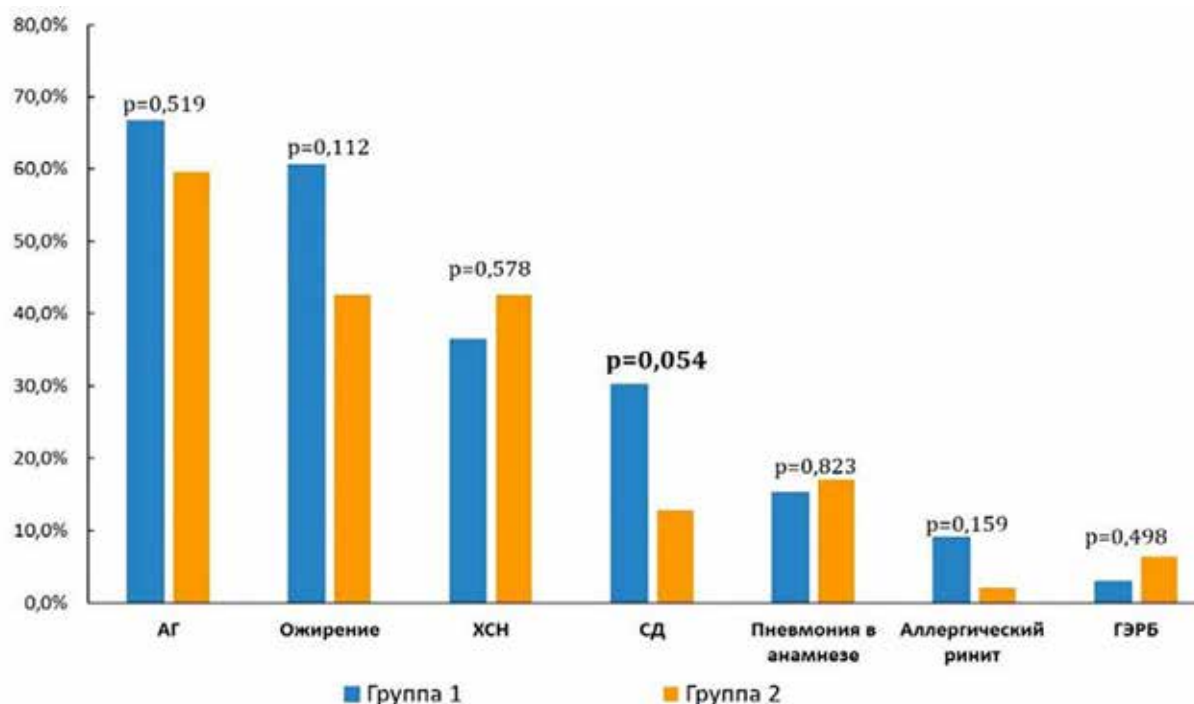


Рисунок 1. Частота сопутствующих заболеваний в исследуемых группах больных.

Примечание: p – различия между группами, АГ – артериальная гипертензия, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Figure 1. Frequency of comorbidities in the study groups of patients.

Note: p – differences between groups, AH – arterial hypertension, GERD - gastroesophageal reflux disease, DM – diabetes mellitus, CHF – chronic heart failure

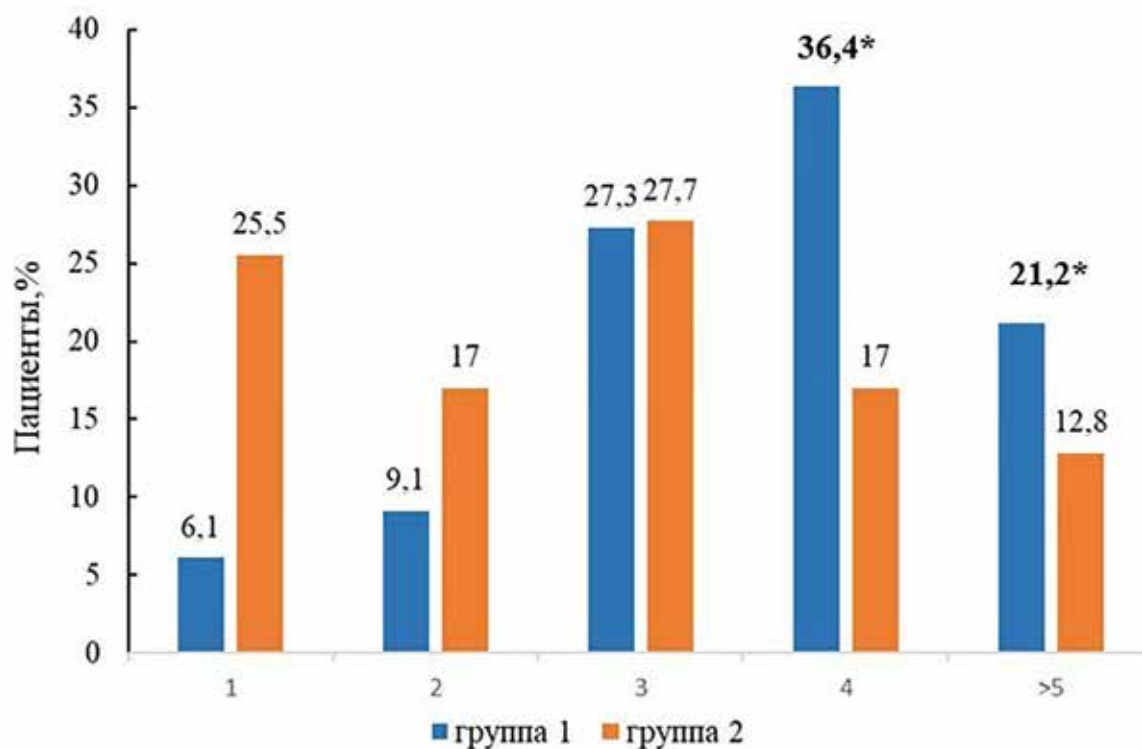


Рисунок 2. Распределение пациентов (%) в исследуемых группах в зависимости от количества хронических заболеваний.

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

Figure 2. Distribution of patients (%) in the study groups by the number of chronic diseases.

Note: \* - statistically significant differences between groups

значение суммы баллов было более 4, что подтверждает вероятную астму (A2 – 11,6±2,3 баллов, ECRHS – 6,4 ± 1,5 баллов). Отмечено, что увеличение суммы баллов ≥ 4 по результатам анкетирования в контрольной группе имело умеренную линейную зависимость с неконтролируемым течением астмы (ACQ-5 – 3,8±0,7 баллов) –  $r = +0,659$ ;  $p = 0,000$  (табл. 2). Корреляционных связей между суммой баллов для обоих скрининговых опросников и параметрами ФВД не определялось (ОФВ1 – 65,1±22,2%; ФЖЕЛ – 71,8±20,1%; ОФВ1/ФЖЕЛ – 0,922±0,1).

Медиана суммы баллов по шкале A2 у пациентов основной группы составила 4 (2; 6) ( $p=0,002$  – по сравнению с группой 1), по опроснику ECRHS – 2 (1; 4) ( $p=0,000$ ).

Анализ результатов анкетирования у пациентов с основной группы представлен на рисунке 3. Анкетирование по шкале A2 в группе 2 установило сумму 0 – 1 баллов у 17,0% пациентов, что исклю-

чает наличие БА, сумму 2 – 3 балла имели 36,2% респондента – «Возможная астма» и ≥ 4 баллов определяли в 46,8% случаев – «Вероятная астма».

Результаты анкетирования с помощью опросника ECRHS были сопоставимы со шкалой A2 по частоте отсутствия БА (ECRHS – 14,9%; A2 – 17,0%). С другой стороны, по результатам применения опросника ECRHS преобладала доля пациентов в группе 2 в категории «Возможная астма» (57,4% против 36,2% – шкала A2), а категория «Вероятная БА» по опроснику ECRHS прогнозировалась у меньшего процента респондентов (27,7% против 46,8% – шкала A2).

С целью уточнения частоты развития ПБА у коморбидных пациентов основной группы провели оценку относительного риска развития астмы по сравнению с контролем (табл. 3).

Было отмечено, что относительный риск развития БА с поздним дебютом по шкале A2 у коморбидных пациентов без астмы составил 26,7% ( $p =$

Таблица 2

Корреляционные связи между суммой баллов скрининговых шкал A2 и ECRHS, опросником ACQ-5 и показателями функции внешнего дыхания у пациентов с БА

Table 2

Correlations between the sum of scores of A2 and ECRHS screening scales, the ACQ-5 questionnaire, and respiratory function indicators in patients with bronchial asthma

	A2 r	A2 p	ECRHS R	ECRHS p
ACQ-5	+0,659	0,000	+0,565	0,001
ОФВ1	-0,011	0,950	-0,004	0,984
ФЖЕЛ	+0,141	0,435	+0,133	0,462
ОФВ1/ФЖЕЛ	-0,248	0,163	-0,252	0,158

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – различия между группами  
Note: r – correlation coefficient; p – differences between the groups

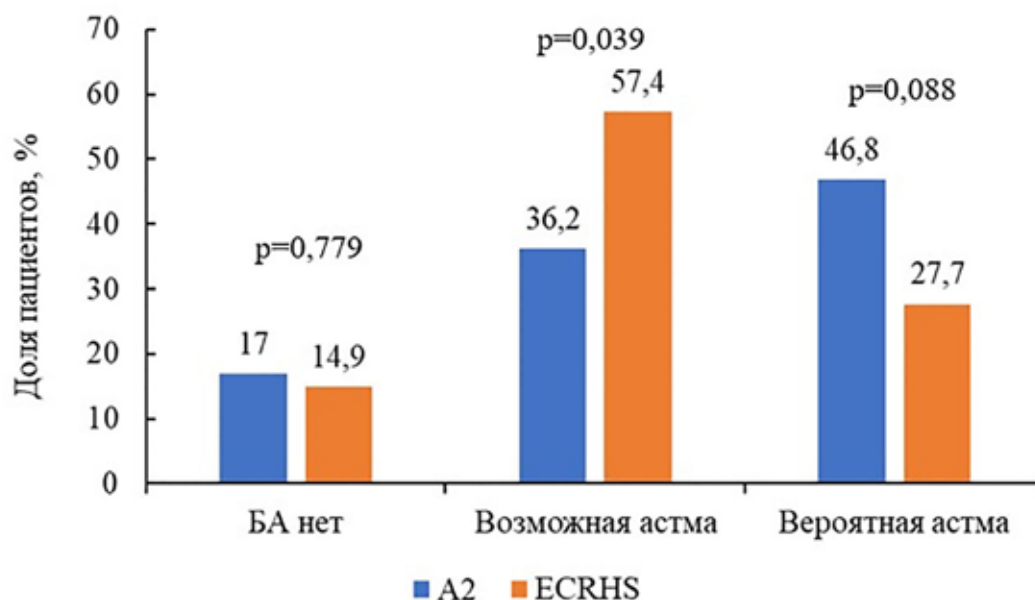


Рисунок 3. Прогнозирование ПБА у взрослых пациентов основной группы на основании скрининговой шкалы A2 и предиктивного опросника ECRHS.

Примечание: p – различия между группами.

Figure 3. Prediction of late-onset asthma in adult patients in the core group based on the A2 screening scale and the ECRHS pre-test questionnaire

Note: p – differences between groups

Относительный риск развития поздней БА у коморбидных пациентов основной группы по результатам скрининговых опросников A2 и ECRHS

Table 3

Relative risk of developing late asthma in the core group comorbid patients, based on the A2 and ECRHS screening questionnaires

	Группа 1	Группа 2	ОР; 95% ДИ	p
A2, баллы (Me Q1; Q3)	12 (10; 14)	4 (2; 6)	0,733 (0,591 – 0,910)	0,001
ECRHS, баллы (Me Q1; Q3)	6 (5; 8)	2 (1; 4)	0,700 (0,525 – 0,933)	0,000

Примечание: ОР – относительный риск, p – различия между группами, медианы (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартили; 95% ДИ – 95%-ый доверительный интервал для величины сравнительного эффекта не включая 1,0, т.е. различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Note: OR — relative risk, p – differences between groups, medians (Me), first (Q1) and third (Q3) quartiles; 95% CI - 95% confidence interval for comparative effect size not including 1.0, i.e. differences between groups are reliable ( $p < 0.05$ ).

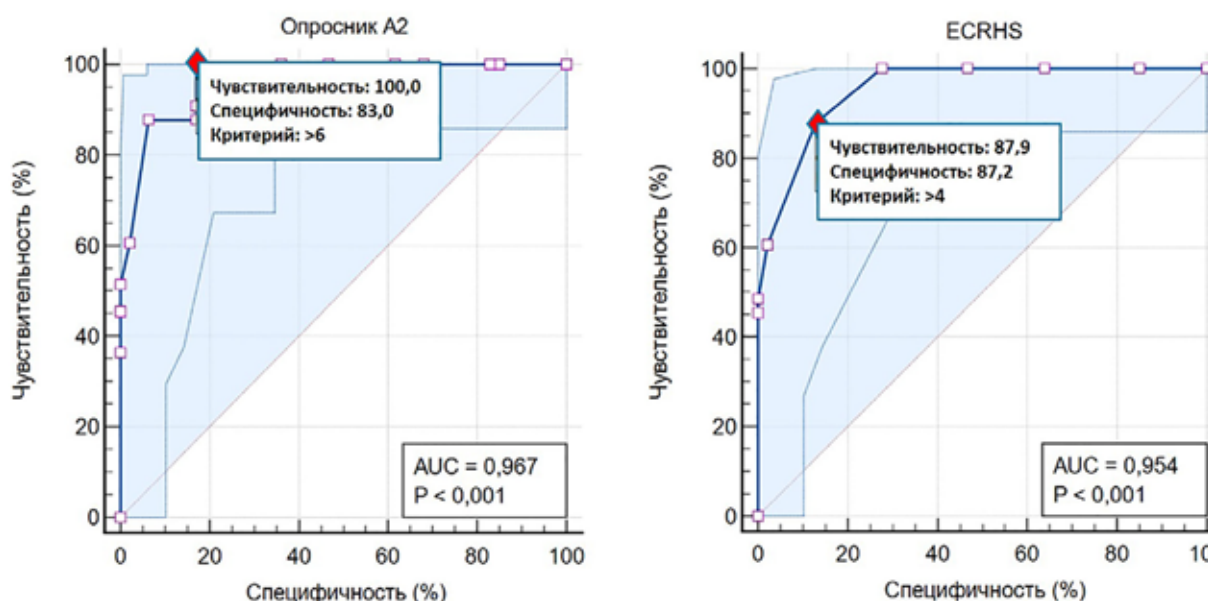


Рисунок 4. ROC-кривые для шкалы A2 и опросника ECRSH в диагностике поздней бронхиальной астмы.  
Figure 4. ROC-curves for A2 scale and ECRSH questionnaire in the diagnosis of late-onset asthma.

0,001) по сравнению с контрольной группой (100%), а по опроснику ECRHS – 30,0% ( $p = 0,001$ ).

Для подтверждения диагностической значимости опросников A2 и ECRHS для раннего выявления ПБА был проведен ROC-анализ. На квадратной диаграмме для каждого опросника строили ROC-кривую, определяли пороговую точку отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью теста, а также площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve) (рис. 4).

Диагностическая значимость для скрининговой шкалы A2 при сумме баллов  $> 4$  имела чувствительность 100%, а специфичность – лишь 53,9%. Площадь под ROC-кривой (AUC) – составила 96,7% (0,967). Однако более высокая специфичность (82,9%) при сохранении чувствительности 100% для категории «Вероятная астма» по шкале A2 у коморбидных пациентов основной группы установлена при сумме баллов (точка отсечения)  $> 6$ . Индекс Юдена для данного показателя равен 0,829.

Диагностическое пороговое значение суммы баллов для опросника ECRHS для подтверждения вероятной астмы в группе 2 соответствовал пороговому значению  $> 4$  баллов с чувствительностью 87,8% и специфичностью 77,2%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 95,4% (0,954). Индекс Юдена для данного показателя равен 0,751.

Площадь AUC для опросников A2 и ECRHS составила 96,7% (0,967) и 95,4% (0,954) соответственно, что соответствует хорошему качеству регрессионной модели.

В исследовании Sá-Sousa A. et al. 2019, несмотря на высокие показатели точности и специфичности шкалы A2 и опросника ECRHS, при их сравнении было обнаружено, что оценка шкалы A2 показывает лучшие отличительные свойства, внутреннюю согласованность и меры диагностической точности. На основании положительного прогностического значения 85% или более, предполагалось наличие астмы при сумме баллов более 4 [17]. Полученные

нами данные сопоставимы с результатами данного исследования. Однако нами была установлена более высокая специфичность при сумме баллов  $\geq 6$  для шкалы A2.

Таким образом, сравнение коморбидных пациентов старше 40 лет с ранее установленной БА и без астмы, имеющих высокую частоту респираторных симптомов, низкую долю эозинофилии, схожий спектр сопутствующих заболеваний позволил нам рассмотреть вероятность развития ПБА у части больных основной группы. Использование валидизированных вопросников A2 и ECRHS с оценкой относительного риска развития астмы и ROC-анализа позволили сделать заключение о наличии «Вероятной БА» не менее, чем у 30 % пациентов с коморбидными состояниями без астмы в анамнезе.

Настоящее пилотное исследование имеет несколько сильных сторон: применен сравнительный анализ коморбидных пациентов с установленной астмой и без нее с респираторными симптомами сопоставимых по полу, возрасту, эозинофильному профилю, спектру и частоте хронических заболеваний с целью обоснования целесообразности анкетирования для скрининга БА; впервые у российских пациентов оценили значимость скрининговых опросников A2 и ECRHS для ранней диагностики «Вероятной ПБА».

Слабые стороны нашей работы включают: пилотный характер исследования, небольшую выборку пациентов, что могло повлиять на результаты статистического анализа; включение в исследование пациентов с обострением БА; отсутствие мониторинга пиковой скорости выдоха, исследования функции внешнего дыхания и бронхолитического теста, определения уровня общего IgE у больных основной группы. При этом мы применили инструмент анкетирования для выделения пациентов с коморбидными состояниями и респираторными симптомами, которым необходимы специальные методы диагностики для подтверждения или исключения БА.

Следовательно, прежде чем экстраполировать наши результаты по диагностической значимости опросников A2 и ECRHS для скрининга ПБА у коморбидных пациентов с респираторными симптомами, необходимы исследования с большим числом пациентов и последующим использованием специальных методов верификации астмы.

**Заключение.** Настоящее исследование демонстрирует, что не менее 30 % пациентов старше 40 лет с респираторной симптоматикой и полиморбидностью могут иметь вероятную ПБА. Несмотря на то, что представленные результаты нуждаются в подтверждении астмы с помощью специальных диагностических методов, установленная высокая чувствительность и специфичность скрининговых опросников A2 и ECRHS позволяет рекомендовать их в качестве инструмента для улучшения отбора пациентов, требующих верификации астмы.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008; 31 (1): 143-178. DOI: 10.1183/09031936.00138707
2. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019; 7: 246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
3. Schiffers C, Wouters EF, Breyer-Kohansal R, et al. Asthma Prevalence and Phenotyping in the General Population: The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) Study. *J Asthma Allergy.* 2023; 16: 367-382. DOI: 10.2147/JAA.S402326
4. He X, Cheng G, He L, et al. Adults with current asthma but not former asthma have higher all-cause and cardiovascular mortality: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2021; 11: 1329. DOI: 10.1038/s41598-020-79264-4
5. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 963-974. DOI: 10.2147/COPD.S67283
6. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2022. – Т.32, №5 – С. 651–660. [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. Obzor obshchej zaboлеваemosti naseleniya Rossijskoj Federacii bronhial'noj astmoj [Review of the overall incidence of bronchial asthma in the Russian Federation]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2022; 32 (5): 651-660. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
7. Li J, Ye L, She J, Song Y. Clinical Differences between Early - and Late-Onset Asthma: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Can Respir J.* 2021; 2021:8886520. DOI: 10.1155/2021/8886520
8. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances And Highlights In Asthma In 2021. *Allergy.* 2021; 76: 3390-3407. DOI: 10.1111/all.15054
9. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BK. A Renewed Charter: Key Principles to Improve Patient Care in Severe Asthma. *Breathe.* 2019; 15: 20-27. DOI: 10.1183/20734735.0362-2018
10. Toppila-Salmi S, Lemmetyinen R, Chanoine S, et al. Risk Factors For Severe Adult-Onset Asthma: A Multi-Factor Approach. *BMC Pulmonary Medicine.* 2021; 21: 214 DOI: 10.1186/s12890-021-01578-4
11. Ilmarinen P, Pardo A, Tuomisto LE, et al. Long-Term Prognosis Of New Adult-Onset Asthma In Obese Patients. *Eur Respir J.* 2021; 57: 2001209. DOI: 10.1183/13993003.01209-2020
12. Baek EJ, Jung HU, Ha TW, et al. Genome-Wide Interaction Study Of Late-Onset Asthma With Seven Environmental Factors Using A Structured Linear Mixed Model In Europeans. *Front Genet.* 2022; 13: 765502. DOI: 10.3389/fgene.2022.765502
13. Thomson NC, Polosa R., Sin GG. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (11): 2783-2797. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.034
14. Sharma S, Tasnim N, Agadi K, et al. Vulnerability For Respiratory Infections In Asthma Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2022; 14 (9): e28839. DOI: 10.7759/cureus.28839



15. Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, et al. Revisiting Late-Onset Asthma: Clinical Characteristics and Association with Allergy. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 743-752. DOI: 10.2147/JAA.S282205
16. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, risk factors, and mechanisms of adult-onset asthma. *Mediators. Inflamm*. 2015; 2015: 514868. DOI: 10.1155/2015/514868
17. Sá-Sousa A, Pereira AM, Almeida R, et al. Adult Asthma Scores-Development And Validation Of Multivariable Scores To Identify Asthma In Surveys. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (1): 183-190. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.0
18. Smit HA, Pinart M, Antó JM, et al. Childhood asthma prediction models: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 973-984. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00428-2
19. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4: 24; DOI: 10.1186/2045-7022-4-24
20. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P on behalf of the European Community Respiratory Health Study (ECRHS). *Eur Respir J*. 2005; 26: 28-35. DOI: 10.1183/09031936.05.00120104
21. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., [и др.]. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению; Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, No 3. – С.393-447. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR et al. Bronxial`naya astma: federal`ny`e klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu; Mezhhregional`naya obshchestvennaya organizaciya «Rossijskoe respiratornoe obshchestvo», Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, Soyuz pediatrov Rossii. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma; Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”, Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, The Union of Pediatricians of Russia]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2022; 32 (3): 393-447. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
22. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999; 14: 902–907. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x
23. Mendy A, Mersha TB. Comorbidities in childhood-onset and adult-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 129 (3): 327-334. DOI: 10.1016/j.anai.2022.05.005. DOI: 10.1016/ j.anai.2022.05.005
24. Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, et al. Revisiting late-onset asthma: clinical characteristics and association with allergy. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 743–752. DOI: 10.2147/JAA.S282205