

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания

На правах рукописи

Перельман Наталья Львовна

Роль эндогенных и экзогенных факторов в формировании особенностей
связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Колосов Виктор Павлович, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Благовещенск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ФЕНОТИПЫ, ЭНДОТИПЫ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Общие представления и методологические аспекты изучения связанного со здоровьем качества жизни	14
1.2. Качество жизни больных бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа болезни и степени тяжести	20
1.3. Влияние эндогенных факторов на связанное со здоровьем качество жизни больных бронхиальной астмой	29
1.4. Влияние экзогенных факторов на связанное со здоровьем качество жизни больных бронхиальной астмой	39
1.5. Динамика качества жизни.....	48
1.6. Системный анализ и моделирование взаимовлияния качества жизни и особенностей течения болезни у больных бронхиальной астмой...	49
Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА.....	52
2.1. Методы исследования.....	52
2.1.1. Методы исследования вентиляционной функции легких и реактивности дыхательных путей.....	54
2.1.2. Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена <i>TRPM8</i> и клеточного состава индуцированной мокроты	58
2.1.3. Методы исследования качества жизни.....	60
2.1.4. Методика изучения эмоционального статуса.....	62
2.1.5. Методики оценки кооперативности и контроля над бронхиальной астмой.....	65
2.1.6. Методы статистической обработки данных.....	66
2.2. Клиническая характеристика обследованного контингента.....	67

Глава 3. ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	75
3.1. Качество жизни и гиперреактивность дыхательных путей.....	75
3.1.1. Качество жизни больных бронхиальной астмой с гипоосмотической гиперреактивностью дыхательных путей.....	75
3.1.2. Особенности качества жизни больных бронхиальной астмой с гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей.....	80
3.1.3. Особенности качества жизни больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку.....	85
3.1.4. Сравнительная характеристика качества жизни больных бронхиальной астмой с различными типами гиперреактивности дыхательных путей на физические стимулы.....	91
3.2. Наследственные детерминанты качества жизни больных бронхиальной астмой.....	97
3.3. Зависимость качества жизни от клеточных паттернов воспаления у больных бронхиальной астмой.....	100
3.4. Изменения связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела и ожирением.....	103
3.5. Особенности клинических проявлений и связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой с фиксированным ограничением воздушного потока.....	108
3.6. Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой.....	116
Глава 4. ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	121
4.1. Сезонные изменения качества жизни больных с гиперреактивностью дыхательных путей на физические стимулы.....	121
4.1.1. Сезонные особенности качества жизни больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.....	121
4.1.2. Сезонная динамика качества жизни больных с флюктуирующей	

холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.....	128
4.2. Влияние табакокурения на связанное со здоровьем качество жизни больных бронхиальной астмой.....	132
4.3. Гендерные различия в качестве жизни больных бронхиальной астмой.....	139
4.4. Особенности формирования качества жизни и достижения контроля астмы больных, проживающих в городской и сельской местности.....	144
4.5. Влияние базисной терапии бронхиальной астмы на качество жизни.....	153
4.5.1. Сравнительный анализ изменения качества жизни и достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии будесонидом/формотеролом и экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом	153
4.5.2. Влияние базисной терапии бронхиальной астмы с использованием монтелукаста на качество жизни больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.....	156
Глава 5. ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	158
5.1. Годовая динамика связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой.....	158
5.2. Многолетняя динамика связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой.....	167
Глава 6. СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ.....	177
6.1. Системный анализ взаимосвязи контроля бронхиальной астмы и параметров связанного со здоровьем качества жизни.....	177
6.2. Прогнозирование контроля бронхиальной астмы в зависимости от условий проживания и качества жизни.....	183

6.3. Системный анализ качества жизни больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотический стимул.....	187
6.4. Системный анализ связанного со здоровьем качества жизни курящих больных бронхиальной астмой.....	189
6.5. Прогнозирование эффективности базисной терапии бронхиальной астмы экстрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом.....	193
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	198
ВЫВОДЫ.....	214
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	217
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	220
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	222
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	265

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [167]. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике [17]. Важными детерминантами возникновения, течения и исходов БА могут быть наследственные факторы, влияние окружающей среды, в том числе климата на территории проживания, действие аллергенов, поллютантов различного происхождения, а также такие факторы как курение, избыточный вес, гендерная принадлежность, психоэмоциональные особенности личности, социально-экономические условия проживания и ряд других.

Несмотря на значительные достижения в области изучения причин развития, разработку новых методов диагностики и лечения, БА остается серьезной проблемой здравоохранения, наносящей значительный социальный и экономический ущерб [167]. Наряду с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), БА занимает лидирующие позиции в структуре хронических заболеваний дыхательных путей. По имеющимся оценкам, во всем мире в настоящее время БА страдает свыше 350 млн. человек [158]. В 2015 году астма составила 26,2 миллиона DALY, на ее долю пришлось 1,1% от общего глобального бремени болезней [165].

По мере достижения существенных успехов в лечении БА при повсеместном внедрении базисной контролирующей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, на первый план стала выходить проблема связанного со

здоровьем качества жизни (КЖ) больных БА. Всемирная организация здравоохранения определяет КЖ как восприятие людьми своей жизненной позиции в контексте систем культуры и ценностей, в которых они живут, а также в отношении их целей, ожиданий, стандартов и проблем. Это широкая концепция, на которую сложным образом влияют физическое здоровье, психологическое состояние, личные убеждения, социальные отношения и их связь с характерными особенностями окружающей среды. Исследование КЖ служит в настоящее время принятым в международной практике чувствительным, высокоинформативным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья, влияния заболевания на жизнь пациента, индивидуальной реакции на болезнь [31, 35, 178]. Оно занимает все большее место в реальной клинической практике, позволяя существенно упрочить взаимодействие с пациентом, моделировать течение болезни и во многом прогнозировать ее исходы [55, 77, 277].

Будучи весьма распространенным заболеванием, склонным к прогрессированию и протекающим с обострениями, БА приводит к стойкому ограничению физических, психических и социальных аспектов жизни человека. В свою очередь эти ограничения при определенных условиях могут оказаться важнее для больного, чем сами симптомы заболевания [69]. Учитывая приоритеты современной медицины, помимо стремления к исчезновению клинических симптомов болезни и улучшению функциональных показателей, конечной целью лечения следует считать повышение КЖ больного [69].

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) предусматривает использование ряда диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию и персонализированные методы профилактики. Оценка КЖ пациентов с астмой в отношении соматических симптомов и социально-демографических переменных позволит лучше понять сложную ситуацию со здоровьем пациентов на различных стадиях заболевания и адаптировать терапию к индивидуальным потребностям. Вместе с тем, до

сих пор всесторонне не изучено влияние широкого круга экзо- и эндогенных факторов, определяющих клинико-физиологические особенности течения БА, на КЖ у больных с различными фенотипами болезни, не определены возможности прогнозирования контроля течения болезни на основе параметров КЖ пациентов.

В Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы [167] сосредоточено внимание на контроле БА и практическом всестороннем подходе к ведению таких пациентов, также выделены две важные составляющие – контроль симптомов и оценка факторов риска неблагоприятных исходов. Выявление психосоциальных и клинико-физиологических детерминант КЖ, ассоциированных с фенотипическими особенностями течения БА, создает основу разработки алгоритмов прогнозирования контроля над заболеванием и коррекции таргетной терапии на основе персонифицированной оценки КЖ.

Цель исследования.

Изучить влияние причинно-значимых экзогенных и эндогенных факторов на формирование связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой и определить наследственные, клинико-функциональные, психоэмоциональные и социальные предикторы, позволяющие прогнозировать качество жизни и уровень контроля над болезнью.

Задачи исследования.

1. Выявить комплекс наследственных, климатических, социальных, структурно-функциональных, клинических и психологических факторов, влияющих на общие и специфические параметры КЖ больных БА.

2. Определить роль фенотипа БА с гиперреактивностью дыхательных путей (ГДП) на физические стимулы в формировании уровня КЖ больных БА и его сезонных различий.

3. Изучить влияние генетических вариантов и клеточно-воспалительного паттерна на общее и специфическое КЖ больных БА.

4. Определить роль избыточной массы тела и ожирения больных БА, фиксированной обструкции дыхательных путей, табакокурения и коморбид-

ной патологии в формировании общего и специфического КЖ.

5. Определить гендерно-специфические и социально обусловленные различия в КЖ больных БА.

6. Изучить краткосрочную и долговременную динамику КЖ у больных БА и установить предиктивный потенциал параметров КЖ при различных видах базисной терапии.

7. На основании установленных закономерностей разработать формализованные модели и способы прогнозирования КЖ и его динамики, а также неконтролируемого течения БА в зависимости от влияния комплекса эндо- и экзогенных факторов с использованием параметров КЖ и клинико-функциональных показателей.

Решение поставленных задач осуществлялось на базе консультативно-диагностического и пульмонологического отделений клиники федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Научная новизна работы

Новизна исследования заключается в анализе и оценке влияния комплекса наследственных, климатических, социальных, структурно-функциональных, клинических и психологических факторов на общее и специфическое КЖ больных БА, что позволяет обосновать дифференцированный подход к выбору тактики лечения и поддержанию высокого контроля над заболеванием.

Впервые получены данные о роли различных видов ГДП на физические стимулы (холодовой, осмотический, физическая нагрузка) в формировании особенностей КЖ больных БА, их влиянии на контроль над заболеванием, показана их взаимосвязь с наследственными, психоэмоциональными и социальными факторами.

Впервые показана сезонная динамика КЖ больных БА с осмотической и флюктуирующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, проанализирована многолетняя динамика КЖ жизни в зависимости от наличия холо-

довой гиперреактивности дыхательных путей, тревожно-депрессивных состояний и кооперативности пациентов. Получены новые данные о влиянии курения, гендерной принадлежности, избыточного веса и ожирения больных БА, коморбидной патологии и фиксированного ограничения воздушного потока на общее и специфическое КЖ.

Проведен анализ эффективности лечения БА различными вариантами базисной терапии по критериям оценки общего и специфического КЖ, обеспечивший определение тактики выбора контролирующей терапии в зависимости от фенотипа заболевания.

Существенная новизна исследования заключается в разработке прогностических моделей многофакторной оценки состояния больного БА, включающих социально-демографические, клинические, инструментальные данные и показатели КЖ. Разработаны способы прогнозирования динамики КЖ в зависимости от фенотипа БА.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе методологии системного анализа постулирована необходимость выделения эндогенных и экзогенных факторов формирования КЖ больных БА, проведена их систематизация. Определена гетерогенность изменений КЖ больных БА в зависимости от фенотипа заболевания и доминирующих эндо- и экзогенных факторов. Обоснованы критерии оценки многолетней динамики КЖ больных БА, необходимые для оптимизации их биосоциальной адаптации. Определена роль оценки КЖ в выборе терапевтических подходов к базисной терапии БА. Доказана высокая прогностическая значимость параметров КЖ в определении риска неконтролируемого течения БА.

Предложены способы прогнозирования уровня КЖ больных БА на основе использования комплекса предикторов, включающих степень нарушения вентиляционной функции легких, степень холодовой и осмотической ГДП. С использованием регрессионного и дискриминантного анализа разработаны способы прогнозирования неконтролируемого течения БА и эффективности лечения БА при различных фенотипах болезни.

Внедрения в практику

Результаты исследования внедрены и применяются на клинической базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Связанное со здоровьем КЖ больных БА характеризуется многообразием изменений, структура и уровень которых определяется влиянием комплекса экзогенных и эндогенных факторов, в том числе экологических, наследственных, структурно-функциональных, клинических, психологических и социальных.

2. Гиперреактивность дыхательных путей на температурный и осмотический стимулы является важным фактором формирования клинически значимых особенностей КЖ больных БА, в первую очередь, его сезонных изменений.

3. Наследственные детерминанты в виде однонуклеотидных полиморфизмов гена *TRPM8* определяют особенности КЖ больных БА с холодной ГДП. Клеточный профиль бронхиального воспаления, ответственный за формирование клинического фенотипа БА, существенно отражается на связанном со здоровьем КЖ. Увеличение нейтрофильного компонента воспаления у больных БА ухудшает самооценку специфического КЖ и снижает контроль над заболеванием.

4. Избыточный вес, ожирение и коморбидные состояния ухудшают физическое и социальное функционирование больных БА. Табакокурение и фиксированное ограничение воздушного потока являются значимыми факторами снижения уровня КЖ во всех сферах жизнедеятельности больных БА. Прекращение табакокурения содействует улучшению КЖ и стабилизации психоэмоционального состояния пациентов.

5. Гендерные особенности связанного со здоровьем КЖ больных БА характеризуются более низким его уровнем, ассоциированным с неблагоприятным психоэмоциональным состоянием у женщин, что оказывает влияние на достижение контроля над заболеванием.

6. Условия проживания в сельской или городской местности создают социально обусловленные различия в КЖ больных БА, которые проявляются более низким уровнем эмоциональной стабильности, влияющим на формирование физического дискомфорта жителей сельской местности.

7. Долговременная динамика КЖ больных БА, систематически получающих комбинированную базисную терапию, характеризуется улучшением специфического КЖ, которое зависит от кооперативности пациентов, стабилизации психоэмоционального состояния и способствует повышению контроля над заболеванием.

8. Разработанные математические модели позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать уровень качества жизни больных БА и его отдельные составляющие, контроль над заболеванием, эффективность различных видов базисной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования определяется критериями включения и исключения пациентов, репрезентативностью выборок, наличием групп сравнения, использованием адекватных поставленным задачам современных методов исследования, корректной статистической обработкой полученных данных.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных международных конгрессах Европейского респираторного общества (Amsterdam, 2011; Vienna, 2012; Barcelona, 2013; Munich, 2014; Amsterdam, 2015; London, 2016; Milan, 2017; Paris, 2018; Madrid, 2019; Virtual, 2020), международных конференциях Американского торакального общества (San Diego, 2018; Dallas, 2019; Philadelphia, 2020; Virtual, 2021; San Francisco, 2022), конгрессах Азиатско-Тихоокеанского респираторного общества (Sydney, 2017; Taiwan, 2018; Hanoi, 2019), 24 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2014), Съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2013, 2017, 2019, 2021), Международной конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2014, 2016, 2018, 2019, 2021).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 44 печатных работ, зарегистрированы 2 базы данных, 1 программа для ЭВМ.

Личный вклад автора.

Автором самостоятельно разработан протокол исследования, специальный вопросник для выявления уровня кооперативности, проведены отбор, собеседование и осмотр пациентов. Доля участия автора в сборе материала – 90%, в анализе и обобщении полученных данных – 100%.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 269 страницах машинописного текста; состоит из введения, 6 глав, включающих собственные результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 57 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 344 источников: 96 отечественных и 248 иностранных.

Глава 1. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ФЕНОТИПЫ, ЭНДОТИПЫ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие представления и методологические аспекты изучения связанного со здоровьем качества жизни

Всемирная организация здравоохранения определяет качество жизни (КЖ) как восприятие людьми своей жизненной позиции в контексте систем культуры и ценностей, в которых они живут, а также в отношении их целей, ожиданий, стандартов и проблем. Это широкая концепция, на которую сложным образом влияют физическое здоровье, психологическое состояние, личные убеждения, социальные отношения и их связь с характерными особенностями окружающей среды [315].

Своим появлением термин «качество жизни» (англ. Quality of Life; нем. Lebensqualität) обязан западной философии, и дальнейшее развитие этого понятия определялось его междисциплинарным характером, в разных науках диктовалось различными теоретическими моделями и прикладными задачами.

Сегодня понятие «качество жизни» используется в различных гуманитарных дисциплинах, но общего подхода к структуре, определению и диагностике КЖ до сих пор нет. Врач может трактовать его как адаптацию к заболеванию, психолог – как удовлетворённость жизнью, экономист – как сочетание серии экономических показателей, включая грамотность населения. На методологическом уровне такая неоднозначность проявляется в сосуществовании более 100 определений КЖ [290]: глобальных (делающих акцент на счастье и удовлетворённости или связывающих КЖ со здоровьем) и структурных (определяющих КЖ через его компоненты и домены). Есть мнение, что КЖ невозможно чётко определить, и исследователи должны уделять внимание лишь отдельным его аспектам и составляющим [186]. По мере того, как ученые накапливали знания о КЖ, менялись и сам концепт, и его описание [325]. В настоя-

щее время методологические подходы к конкретным исследованиям связывают КЖ со здоровьем, социально-экономическими индикаторами, психологическими показателями [61, 178, 296].

Предложено около 1200 различных инструментов для оценки КЖ [186], а одна из самых масштабных баз данных PROQOLID™ включает в себя более 700 их описаний. В последние годы число публикаций в сети Интернет, посвященных КЖ, превысило 4,5 млн., и эта тенденция повышенного внимания к изучению КЖ растет. Таким образом, КЖ является востребованным и широко используемым междисциплинарным понятием.

В 1949 г. профессор Колумбийского университета США D.A. Karnofsky, оценивая влияние химиотерапии на физические аспекты КЖ неоперабельных онкологических больных, показал необходимость изучать всё разнообразие психологических и социальных последствий болезни, не ограничиваясь лишь общепринятыми медицинскими показателями. Им была предложена шкала определения статуса здоровья Karnofsky Performance Scale Index (KPS) для измерения индекса физического состояния пациентов [203]. Эта работа положила начало всестороннему изучению КЖ.

Собственно, термин «качество жизни» первым использовал в 1966 г. J.R. Elkinton, заострив внимание на этой проблеме как «гармонии внутри человека и между человеком и миром, гармонии, к которой стремятся пациенты, врачи и общество в целом» [153]. В 1970-1980-х годах были заложены основы концепции исследования КЖ, а в 1980-1990-х – отработана методология исследований КЖ при различных нозологиях [166, 243] и создано более 300 универсальных и специализированных методик для определения КЖ [9].

В России с 2001 г. концепция исследования КЖ в медицине, предложенная Министерством здравоохранения РФ, объявлена приоритетной. Приоритетными признаны и научные исследования, проводимые при помощи универсальных инструментов, отвечающих требованиям социальных, региональных и языковых различий.

Отмечено, что при использовании показателей КЖ врачи получают но-

вые сведения о пациенте, в том числе жалобы, которые он не предъявлял активно. Эта информация в 40% случаев приводит к изменениям в тактике лечения [160]. Оценка КЖ позволяет выявить достоверную эффективность проводимого лечения и диспансеризации с точки зрения самого больного [2].

Теоретический анализ медицинских исследований не показал наличия явной методологической неопределенности в подходах к КЖ. Возможно, это связано с тем, что в начале XXI века это понятие было конкретизировано исследователями в области медицины как «качество жизни, связанное со здоровьем» (Health-Related Quality of Life, HRQL). Позднее ВОЗ выработала основополагающие критерии HRQL [23]:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (положительные эмоции, мышление, изучение, концентрация, самооценка, внешний вид, переживания);
- уровень независимости (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность);
- окружающая среда (быт, благополучие, безопасность, доступность и качество медицинской и социальной помощи, обеспеченность, экология, возможность обучения, доступность информации);
- духовность (религия, личные убеждения).

В настоящее время категория КЖ рассматривается как интегральная характеристика субъективного восприятия физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека. Она носит динамический характер и может изменяться под влиянием ряда эндогенных и экзогенных факторов [46]. На оценку КЖ оказывают влияние многие факторы, такие как возраст, пол, национальность, социально-экономическое положение человека, характер его трудовой деятельности, религиозные убеждения культурный уровень, региональные особенности и многие другие факторы. Для различных групп, регионов, стран предложено на основе анкетирования здо-

ровых людей определять условную норму КЖ, и дальнейшую оценку в клинических целях проводить в сравнении с ней [93, 245]. Однако до настоящего времени отсутствует систематизация факторов, влияющих на связанное со здоровьем КЖ, которая позволила бы подойти к их изучению с позиций системного анализа.

Основные инструменты для изучения КЖ – это стандартизированные вопросники (индексы, профили), составленные с помощью психометрических методов. Созданы специальные центры, занимающиеся разработкой современных вопросников, их стандартизацией, апробацией в клинических исследованиях и клинической практике [97, 115, 116, 122, 300]. После процедуры культурной и языковой адаптации каждый вопросник проходит проверку его психометрических свойств: надежности, валидности и чувствительности.

Надежность (reliability) показывает вероятность отклонения случайной ошибки при использовании инструмента [78]. Для оценки надежности исследуется воспроизводимость ответов, даваемых одной и той же когортой людей на одни и те же вопросы с интервалом в 2-4 дня. Удовлетворительной считается та формулировка вопросов, на которую не более 20% респондентов отвечают по-разному во время первого и повторного тестирования.

Валидность (validity) означает степень, с которой данная методика способна измерить то, что требуется измерить в данном исследовании [47]. Внутри этого свойства выделяют несколько видов. Содержательная валидность отражает степень, с которой измеряемый признак представляет исследуемое явление. Конструктивная валидность демонстрирует вклад каждого из разделов инструмента в итоговый показатель КЖ. Конвергентная валидность определяется степенью, с которой различные инструменты, измеряющие один и тот же параметр КЖ, коррелируют друг с другом. Дискриминативная валидность отражает возможность различия в результатах оценки КЖ с применением исследуемой методики при разной тяжести заболевания [78].

Чувствительность к изменениям (sensitivity to change) оценивает способность вопросника достоверно оценивать изменения КЖ в баллах в соответ-

ствии с изменениями в состоянии респондента (например, в ходе лечения).

Такая сложная методология разработки, транскультурной адаптации и апробации вопросников до их внедрения в клиническую практику полностью соответствует требованиям качественной клинической практики (GCP) [190].

К числу широко применяемых в мировой медицинской практике общих вопросников относятся:

- MOS SF-36 – Medical Outcomes Study-Short Form – Краткая форма оценки здоровья [328]. Данный вопросник является самым распространенным и апробированным в мировой практике инструментом оценки КЖ;
- European Quality of Life Scale – Европейский опросник оценки КЖ [103];
- WHOQOL-100 – Вопросник КЖ-100 Всемирной организации здравоохранения [248];
- Nottingham Health Profile – Ноттингемский профиль здоровья [242];
- Sickness Impact Profile – Профиль влияния болезни [109];
- Child Health Questionnaire – Опросник здоровья ребенка [219];
- TNO-AZL Child quality of life questionnaire [117] в детской (8-15 лет) и родительской (для родителей детей 6-15 лет) формах.

Общие вопросники (неспецифические, используемые вне зависимости от конкретного заболевания) предназначены для оценки КЖ как у здоровых людей, так и у больных, независимо от заболевания, возраста или метода лечения [255]. Их преимуществом является широкий охват компонентов КЖ, позволяющий проводить исследование норм КЖ в здоровой популяции, но они могут быть нечувствительными к наиболее важным аспектам отдельной нозологии. Специальные вопросники сфокусированы на конкретных группах заболеваний и нозологиях и их лечении [69, 96]. С их помощью оценивается какая-либо одна категория КЖ (физическое или психическое состояние), или КЖ при конкретном заболевании, или определенные виды лечения:

- в кардиологии: The Seattle Angina Questionnaire (SAQ, 1992) – у больных с ИБС; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (1993) – у боль-

ных с хронической сердечной недостаточностью и другие;

- в пульмонологии: Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ, 1999) – у больных с бронхиальной астмой [10, 198]; St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ, 1992) [196] и другие;

- в ревматологии: Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS, AIMS2, AIMS2-SF) (1980, 1990, 1997) – у больных с заболеваниями суставов, и другие.

Применение исследования КЖ в практике здравоохранения обширно [23, 46, 48, 62, 80, 96]:

- стандартизация методов лечения;
- экспертиза новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран;
- обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения;
- разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания;
- проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска;
- разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины;
- обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ;
- повышение качества экспертизы новых лекарственных препаратов;
- экономическое обоснование методов лечения с учетом таких показателей, как «цена-качество», «стоимость-эффективность» и других фармако-экономических критериев.

Оценка КЖ становится обязательным условием при испытании лекарственных средств, новых медицинских технологий и методов лечения на любом этапе, включая 2-4 фазы испытания лекарственных средств [278]. Критерии КЖ важны при сравнении различных подходов к лечению [23]:

- в случае если лечение является эффективным, но токсичным;
- в случае если лечение длительное, возможность осложнений низка, и пациенты не ощущают симптомов заболевания.

Таким образом, несмотря на выраженную полифонию в понимании КЖ, методология его изучения основана на общих принципах, изложенных в протоколе Международного проекта оценки качества жизни – International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project [329]. Она многокомпонентна и состоит из нескольких этапов: разработки протокола исследования, выбора инструмента исследования, обследования пациентов, сбора данных, формирования базы данных, шкалирования данных вопросника, статистической обработки результатов, их анализа и интерпретации.

Методики, основанные лишь на субъективном восприятии, имеют ряд недостатков: самооценка индивида всегда субъективна, в связи с чем может возникнуть искаженное отражение реальности, обусловленное как объективными, так и когнитивными процессами. Поэтому субъективная оценка должна быть дополнена объективными данными. Таким образом, в альянсе междисциплинарных исследований может быть всесторонне реализован основной принцип М.Я. Мудрова «лечить не болезнь, а больного»: при использовании методик, позволяющих сравнить объективный ответ организма на проводимое лечение и субъективные показатели пребывания в болезни с учётом степени и путей их взаимовлияния, и с ориентацией на практические задачи.

Субъективная оценка состояния здоровья с помощью инструментария для изучения КЖ занимает особое место при БА в связи с исключительной значимостью психосоматического аспекта патогенеза данного заболевания. Оценка КЖ пациентов с БА в отношении соматических симптомов, услуг здравоохранения и социально-демографических переменных позволяет лучше понять сложную ситуацию со здоровьем пациентов на различных стадиях заболевания и адаптировать терапию к индивидуальным потребностям.

1.2. Качество жизни больных бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа болезни и степени тяжести

Всемирной организацией здравоохранения утверждена классификация

БА (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 1992), в которой указаны 4 формы, по существу, фенотипа БА (преимущественно аллергическая, неаллергическая, смешанная, неуточненная БА) и астматический статус. В ежегодных редакциях международных согласительных документов по диагностике и лечению БА (Global Initiative for Asthma – GINA) собран и обобщен накопленный за многие годы материал, касающийся всех аспектов этой болезни. Основные выводы, характеризующие представление о БА, могут быть кратко сформулированы следующим образом:

- БА – болезнь, имеющая полигенную наследственную предрасположенность;
- причинно-значимые факторы связаны как с внутренней, так и с внешней средой организма больного БА;
- основные патогенетические механизмы – воспаление и гиперреактивность дыхательных путей – связаны с различными факторами внешней среды и имеют различные механизмы формирования;
- для БА характерна этиологическая и патогенетическая гетерогенность при относительной однотипности клинических проявлений болезни;
- комплексный подход к лечению БА обеспечивает базу для внедрения индивидуального подхода при лечении пациента на основании его характеристик, модифицируемых факторов риска, предпочтений пациента и практических вопросов [167].

Гетерогенность, обусловленная разнообразием патогенетических механизмов и клинических проявлений заболевания, является важной особенностью БА [167, 121, 214]. Именно гетерогенность БА стала стимулом для поиска возможностей выделения отдельных вариантов течения, или фенотипов [252]. Определение фенотипа заболевания является краеугольным камнем персонализированной медицины, поскольку позволяет осуществлять таргетную терапию и персонализированную вторичную профилактику [8, 214, 286].

Под фенотипами БА понимаются узнаваемые кластеры демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик БА, которые яв-

ляются результатом взаимодействия «ген - окружающая среда» [331]. Согласно рекомендательному документу Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии ЕААСИ [259], фенотип болезни – главный, ведущий признак или группа признаков заболевания у пациентов, отличающих его диагностически от аналогичного заболевания у других больных. Термин «эндотип» раскрывает молекулярные механизмы, лежащие в основе наблюдаемых клинических характеристик заболевания, известных как «фенотип» [110, 214, 231].

На фенотип могут влиять аллергены, сезонные изменения, экологические факторы, инфекция органов дыхания, терапия ИГКС [177]. Клиническое фенотипирование позволяет сформировать представление о патогенезе заболевания у конкретного пациента, прогнозировать реакцию на лечение и динамику развития БА [172, 331]. Основной целью фенотипирования является выбор наиболее эффективной терапии [39], особенно у больных с неконтролируемой БА, при этом фенотипирование не включает патофизиологические механизмы развития БА [85]. Назначение таргетной терапии на основе идентификации фенотипа/эндотипа БА позволяет кардинально улучшить прогноз течения болезни и КЖ пациентов. Представляется важным проведение комплексного мониторинга состояния пациентов с различными фенотипами БА с последующей оценкой вклада факторов, препятствующих достижению хорошего контроля или длительной ремиссии заболевания, а также снижению уровня КЖ.

Известно, что БА может ухудшать КЖ пациентов, ограничивая повседневную активность и различные стороны жизнедеятельности. Ожидается, что влияние астмы на КЖ будет иметь разные характеристики и величину в зависимости от разнообразных параметров пациента, включая возраст [185]. Частота симптомов, особенно стеснение в груди и одышка, тесно связана с ухудшением показателей КЖ. Важным клиническим параметром, влияющим на КЖ пациентов с БА, является тяжесть заболевания [320]. Так, общая оценка КЖ по вопроснику SGRQ сильно коррелирует с тяжестью БА [106]. Немногочисленные работы посвящены характеристике особенностей КЖ в зависимо-

сти от фенотипа заболевания.

Аллергическая бронхиальная астма

Это наиболее четко очерченный фенотип, при котором БА обычно начинается в детстве, ассоциирована с другими аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или его родственников [17]. Взаимосвязь между аллергическими коморбидами БА иногда называют «атопическим маршем» [254, 258]. В основе атопического марша лежит теория, согласно которой все аллергические заболевания могут иметь общие основания [146], и что это единство следует учитывать при их лечении [225]. Из 2681 больных БА, прошедших первый опрос в исследовании OSACO, у 971 была сопутствующая аллергия. После корректировки пациенты с ковариантом БА с сопутствующей аллергией имели значительно более низкие баллы КЖ по вопроснику MiniAQLQ, чем пациенты без аллергии. При этом наибольшее снижение наблюдалось по шкале «Окружающая среда» [306].

Для этого фенотипа характерен эозинофильный паттерн бронхиального воспаления. Аллергическая БА характеризуется относительно высокой чувствительностью к терапии ИГКС, что позволяет ожидать быстрый клинический эффект и положительную динамику КЖ. При тяжелом течении аллергической БА показатели КЖ могут быть важными критериями эффективности таргетной биотерапии. Так, в клинических исследованиях EXTRA и PROSPERO продемонстрировано существенное улучшение КЖ по вопроснику AQLQ при применении в течение 48 недель омализумаба как у чернокожих, так и у белых пациентов с аллергической астмой средней и тяжелой степени [309]. Улучшение оценки КЖ в соответствии с корейским аналогом AQLQ на 0,5 балла и более было отмечено у 50,0% пациентов с тяжелой аллергической астмой при 24-недельном применении омализумаба [197]. Zuberi F.F. et al. [344] констатировали высокую эффективность монтелукаста в улучшении симптомов и улучшении КЖ у лиц, страдающих БА и аллергическим ринитом.

Неаллергическая бронхиальная астма

Данный фенотип встречается преимущественно у взрослых, прямо не связан с аллергией. Клеточный паттерн воспаления дыхательных путей при этом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В случае преобладания нейтрофильного компонента бронхиального воспаления терапия ИГКС может быть неэффективной. По данным M. Kämpfe et al. [202], КЖ было значительно ниже в группах с неаллергической астмой, чем с аллергической. Наибольший интерес представляет эндотип астмы, связанный с нейтрофильным воспалением. Различные группы неаллергических раздражителей, таких как сигаретный дым, интенсивные физические упражнения, холодный воздух или насыщенные жирные кислоты, ассоциированы с нейтрофильным воспалением дыхательных путей [147, 294]. Однако данные об особенностях КЖ больных с данным клеточным паттерном бронхиального воспаления в литературе отсутствуют.

Бронхиальная астма с поздним дебютом

Начало заболевания во взрослом возрасте чаще встречается у женщин. Для пациентов с данным фенотипом аллергические проявления нехарактерны, а терапия ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами в обычных дозах не всегда эффективна. Как и в случае с неаллергическим фенотипом, кластерный анализ позволил предположить несколько субфенотипов БА с началом во взрослом возрасте, например эозинофильную астму с поздним началом, вызванную физической нагрузкой, связанную с ожирением, нейтрофильную, связанную с курением и малогранулоцитарную астму [188], что затрудняет анализ особенностей КЖ при столь разнообразных вариантах течения болезни. Тем не менее, P. Ilmarinen et al. [189] в когорте больных БА с поздним дебютом показали зависимость КЖ от уровня контроля над болезнью. По 10 из 15 параметров шкалы 15D (подвижность, дыхание, сон, обычная деятельность, психическая функция, дискомфорт и симптомы, депрессия, дистресс, жизнеспособность и сексуальная активность) средние баллы были значительно ниже у пациентов с неконтролируемой по сравнению с пациентами с

контролируемой БА. При регрессионном анализе установлена зависимость снижения КЖ от постбронходилатационного уровня $ОФВ_1$, женского пола, наличия депрессии, диспепсических проявлений.

Бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей

БА с фиксированным ограничением воздушного потока является одним из признанных фенотипов болезни [168]. Данный фенотип ассоциирован с развитием ремоделирования бронхиальной стенки воспалительного генеза и развитием фиксированной обструкции дыхательных путей, как правило, при длительном течении заболевания или у курильщиков.

В последнее время в литературе все чаще встречается описание категории пациентов с сочетанием клинических признаков ХОБЛ и БА, особенно у взрослых больных ХОБЛ с высокой обратимостью бронхиальной обструкции и эозинофильным бронхиальным воспалением и/или у курящих больных БА с необратимой обструкцией [92, 210, 260]. Эпидемиологические исследования, проведенные в ряде стран, показали, что распространенность сочетания БА и ХОБЛ составляет 4,3 % в США, 5,0 % в Германии, 6 % в Италии [126, 301]. При длительном и тяжелом течении заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста при снижении легочной функции дифференцировать ХОБЛ с БА по клиническим признакам довольно сложно [168]. Однако признаки фиксированной (частично обратимой) бронхиальной обструкции у больных БА могут появляться достаточно рано при относительно высоких спирометрических показателях форсированного выдоха. Функциональным критерием служит снижение отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 0,7.

В настоящее время для определения состояния, характеризующегося фиксированным ограничением воздушного потока, связанным с несколькими клиническими характеристиками астмы и ХОБЛ, совместные руководства GINA и GOLD, Американского торакального общества и Национального института сердца, легких и крови США [338] рекомендуют термин «перекрест астмы и ХОБЛ» (Asthma-COPD Overlap, ACO).

Согласно GINA и GOLD, АСО представляет собой гетерогенную популяцию пациентов с различными фенотипами заболеваний дыхательных путей, вызванных различными патофизиологическими механизмами [168, 142 269]. По сравнению с пациентами с БА и ХОБЛ у пациентов с АСО отмечается более выраженная клиническая симптоматика, более быстрое снижение функции легких, более частые обострения, более интенсивное использование ресурсов здравоохранения, а также ухудшение КЖ и повышение смертности [92, 179, 260, 281]. Отмечено, что фенотип БА с фиксированной обструкцией является преимущественно стабильным, однако у небольшой части пациентов при использовании регулярной терапии ИГКС и отказе от курения клинические проявления бронхиальной обструкции могут нивелироваться [70].

Нет достаточной информации о влиянии фиксированной бронхиальной обструкции и ее клинических проявлений у больных БА на КЖ и отдельные его составляющие.

Бронхиальная астма у пациентов с ожирением

Выделение экспертами GINA сочетания БА с ожирением в отдельный фенотип объясняется высокой распространенностью данного коморбидного состояния, тяжестью течения и резистентностью к терапии [168].

Ожирение наряду с генетическими факторами и полом пациента обозначено как один из главных факторов риска развития БА и ухудшения контроля над заболеванием [168]. В настоящее время наблюдается синхронный рост как ожирения, которым страдает около 13% взрослого населения в мире [333], так и БА. Можно считать доказанной эпидемиологическую связь между этими заболеваниями [43, 107]. Наличие ожирения не только увеличивает тяжесть БА [293], но и повышает риск развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, хронических заболеваний почек, сердечно-сосудистых заболеваний и др. [174]. Даже при умеренном увеличении веса тела риск развития БА возрастает, что требует разработки специального подхода при лечении больных с данным фенотипом [42]. Показано, что при ожирении часто развивается резистентность к ИГКС, увеличение дозы которых не приводит к контролю

над астмой [21, 168].

У астмы и ожирения есть общие механизмы, в основе которых лежит системный воспалительный процесс, в том числе в дыхательных путях [107]. В частности, обнаружена связь между уровнем лептина в сыворотке крови и контролем астмы, оцененным с помощью вопросника ACQ [342]. Согласно метаанализу 13 исследований, низкая концентрация адипонектина в сыворотке крови связана с более высокой заболеваемостью астмой [341].

У больных БА с ожирением отмечается большее количество симптомов, более частые и тяжелые обострения, неэффективность глюкокортикостероидной терапии, а также снижение КЖ [184, 292]. Так, риск госпитализаций у пациентов с ожирением повышен примерно в 5 раз [304]. Показано также, что ожирение при БА способствует развитию бронхиальной гиперреактивности, вызванной физической нагрузкой. Трудность достижения полного контроля над заболеванием в среднем почти вдвое выше среди больных с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом [239].

БА, сочетанная с ожирением, представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем, требующих пристального внимания и всестороннего изучения в связи со снижением КЖ таких больных. Ожирение само по себе отрицательно влияет на КЖ [79 94]. По данным крупного когортного исследования, у людей с избыточным весом, не имевших хронических заболеваний, КЖ было значительно ниже, чем у людей с нормальным весом [192]. У пациентов с ожирением, наряду со снижением КЖ, установлена повышенная склонность к тревожности в большей степени, чем у остальных больных БА при одинаковой симптоматике основного заболевания [81]. Отмечена генотипическая зависимость между выявлением полиморфизма RS9939609 гена *FTO* и RS324011 гена *STAT6* и КЖ пациентов с сочетанием БА и ожирения [41]. Потеря веса всего на 5-10% улучшает КЖ и контроль БА у большинства пациентов, страдающих ожирением [305]. Вместе с тем, роль избыточной массы тела у больных БА в изменении КЖ недостаточно изучена. В литературе имеются противоречивые данные о связи между степенью избытка массы тела,

КЖ, показателями функции внешнего дыхания и контролем над заболеванием.

Трудная для лечения и тяжелая бронхиальная астма

Трудная для лечения - это неконтролируемая на 4 или 5 ступенях лечения по GINA, требующая постоянной терапии системными глюкокортикостероидами для поддержания контроля болезни и снижения риска обострений. Среди причин развития данного фенотипа отмечают неправильную технику ингаляций, слабую приверженность лечению, курение или наличие коморбидной патологии. В качестве подгруппы трудно поддающейся лечению астмы часто рассматривают тяжелую астму. Последняя остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС уменьшаются [17]. Большая часть пациентов с тяжелой БА относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильный паттерн клеточного воспаления, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), генерирующие интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 13.

Тяжелая БА представляет собой совокупность всех негативных проявлений заболевания: выраженные симптомы болезни, частая потребность в неотложной помощи и высокий риск смерти.

КЖ больных с терапевтически резистентной БА имеет особенности в зависимости от субфенотипа. Так, субфенотип brittle 2 типа ассоциирован с ограничениями в ментальной сфере. Предполагают, что популяции с диагнозом тяжелой БА имеют специфические социально-демографические характеристики, указывающие на высокое бремя ассоциированной психопатологии. Тревога, депрессия, алекситимия и синдром гипервентиляции присутствуют у большого процента пациентов с тяжелой астмой и действуют как факторы, связанные с более низким КЖ [143]. Субфенотип с фиксированной бронхообструкцией влечет ухудшение физического аспекта жизнедеятельности [71, 220]. Фенотипирование тяжелой БА необходимо для индивидуализированного выбора базисной терапии с целью достижения максимально возможного уров-

ня контроля заболевания.

Вместе с тем, следует отметить, что фенотипирование БА нельзя считать универсальным методологическим подходом для анализа связанного со здоровьем КЖ, поскольку клинические и патофизиологические границы различных фенотипов часто перекрываются. Кроме того, продолжаются дискуссии по поводу разделения БА на те или иные фенотипы [168, 214, 233, 289].

Более продуктивным, на наш взгляд, с точки зрения изучения закономерностей формирования КЖ служит выделение комплекса эндогенных и экзогенных факторов, каждый из которых может оказывать специфическое влияние на КЖ пациентов с БА, и различные комбинации которых могут формировать различные фенотипы и эндотипы заболевания. Среди эндогенных факторов наибольшее значение имеют гиперреактивность и воспаление дыхательных путей, лежащие в основе развития заболевания. К эндогенным факторам следует отнести также возраст, пол, массу тела, генетическую предрасположенность к развитию заболевания, наличие тревожно-депрессивных расстройств, точный паттерн воспаления, тяжесть болезни и контроль над ней, приверженность к терапии, наличие коморбидных состояний. К экзогенным – влияние климатических факторов, курение, гендерные различия, наличие профессиональных вредностей, социальные факторы, такие как постоянное проживание в городской или сельской местности, доступность медицинской помощи и ряд других.

1.3. Влияние эндогенных факторов на связанное со здоровьем качество жизни больных бронхиальной астмой

Влияние гиперреактивности дыхательных путей на качество жизни

Определяющим свойством БА является гиперреактивность дыхательных путей (ГДП), лежащая в основе формирования бронхоспазма в ответ на широкий спектр экзогенных и эндогенных стимулов, среди которых важное место занимают природно-климатические факторы в виде физических характеристик

воздуха – температуры и влажности. ГДП является облигатным признаком БА и может быть специфической и неспецифической [59, 63]. Специфическая ГДП ассоциирована с действием аллергенов и имеет в своей основе иммунные механизмы развития бронхоконстрикторной реакции. Неспецифическая ГДП связана с действием физических и химических факторов, опосредуемых функцией неселективных катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом семейства TRP [38, 44, 59].

Немногочисленные исследования свидетельствуют, что пациенты с высокой ГДП имели более тяжелое течение БА и более низкое КЖ [274]. Регрессионный анализ продемонстрировал независимую связь между наличием ГДП и тяжестью астмы и КЖ, а также взаимодействие между эффектами этих двух факторов. Наконец, при анализе подгрупп установлено, что влияние ГДП на КЖ было клинически значимым только при умеренной и тяжелой, но не при легкой астме [274].

Особый интерес вызывает возможное влияние на КЖ больных БА гиперреактивности дыхательных путей на физические факторы окружающей среды (температуру и влажность) в связи с высокой распространенностью и отчетливой сезонностью возникающих респираторных проявлений данного феномена. В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании молекулярных механизмов ГДП на действие физических и химических факторов окружающей среды, опосредуемых катионными каналами с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP): TRPM8, TRPV1, TRPV4, TRPA1 [44, 134, 180, 227, 313]. Активация этих широко экспрессируемых в дыхательных путях рецепторов вызывает множество патофизиологических эффектов, включая синтез и секрецию медиаторов воспаления, гиперсекрецию муцина 5АС, сокращение гладкой мускулатуры и т.д. [44, 180, 208, 227].

Ранее нами впервые была подробно изучена роль холодовой ГДП в снижении КЖ у больных БА [53, 54, 266, 267]. Показано, что КЖ у больных БА с наличием холодовой ГДП вне зависимости от степени тяжести заболевания в условиях континентального климата подвержено сезонным колебаниям и ле-

том достоверно выше, чем в зимний период [53]. По данным общего вопросника SF-36, в зимнее время снижались физические показатели связанного со здоровьем КЖ и общее состояние здоровья. Специфическое КЖ было достоверно ниже зимой по всем доменам за исключением домена «Окружающая среда», который не содержит вопросов, позволяющих больному БА прямо связать ухудшение своего самочувствия с воздействием низкой температуры окружающей среды.

Продемонстрирована существенная роль ассоциации холодовой ГДП с тревожными расстройствами у больных БА в снижении КЖ. Обнаружено, что у больных с тревогой и наличием холодовой ГДП в зимнее время года клинико-функциональные показатели ухудшаются, и это негативно отражается как на психосоциальной, так и на физической стороне общего КЖ [54]. Депрессивные расстройства также значительно ухудшали оценку больными БА своего состояния, практически нивелируя значение функциональных показателей дыхания в оценке ими своего КЖ, и становились доминирующей причиной снижения общего и специфического КЖ [54].

Вместе с тем, не исследованными остались такие аспекты влияния холодовой ГДП на КЖ как различия в субъективной оценке здоровья при персистирующей и флюктуирующей холодовой ГДП, многолетняя динамика КЖ при этом виде гиперреактивности, а также эффективность различных видов контролирующей терапии на КЖ больных с холодовой ГДП.

Согласно проведенным исследованиям, высокую распространённость среди больных БА имеет и чрезмерная реакция дыхательных путей на осмотический стимул [59]. В популяции больных БА более чем 60% случаев выявлена чрезмерная чувствительность дыхательных путей к действию осмотических стимулов, что требует выработки индивидуальной тактики лечения [7]. В некоторых работах, посвящённых оценке состояния больных БА, отмечена устойчивая тенденция к ухудшению КЖ и увеличению частоты госпитализаций при наступлении холодной либо влажной погоды [91]. Менее известно о влиянии осмотической ГДП на показатели общего и специфического КЖ у

больных БА, их взаимосвязи с психологическими особенностями пациентов и контролем над заболеванием.

Осмотическая ГДП лежит в основе распространенного варианта БА, ассоциированного с постнагрузочным бронхоспазмом («астмой физического усилия»). Проблема постнагрузочного бронхоспазма наиболее остро стоит в спорте высоких достижений, профессиональной деятельности, связанной с интенсивными физическими нагрузками. В популяции больных БА распространённость постнагрузочного бронхоспазма, по некоторым данным, может достигать 90% [330]. Постнагрузочный бронхоспазм с позиций оценки КЖ сопряжен как с физическим, так и с эмоциональным бременем. В литературе имеются ограниченные сведения об исследовании различных аспектов КЖ у детей и подростков. Так, крупномасштабное исследование, основанное на опросе, в котором приняли участие более 30 000 детей в возрасте 6–14 лет в Японии, показало, что у детей с БА наличие постнагрузочного бронхоспазма имело значительную отрицательную связь с КЖ независимо от тяжести симптомов астмы [211]. В исследовании, проведенном в США, подростки-спортсмены с одышкой во время упражнений имели более низкий суммарный балл связанного со здоровьем КЖ, а также более низкие показатели физического функционирования, общего самочувствия и эмоционального функционирования [175]. В аналогичном шведском исследовании подростки женского пола продемонстрировали значительную связь между определяемым спирометрией постнагрузочным бронхоспазмом и снижением КЖ по параметрам физического функционирования, что было сопряжено с повышенным уровнем тревоги [195].

Аналогичных работ по детальному изучению особенностей КЖ у взрослых больных БА с постнагрузочным бронхоспазмом не проводилось. Отмечено лишь, что ограничение физической активности со сниженной переносимостью физических нагрузок ассоциировано с низким качеством жизни и усилением депрессивных симптомов у пациентов с клинически стабильной астмой [244].

Взаимосвязь качества жизни с воспалением и уровнем контроля над бронхиальной астмой

В некоторых исследованиях изучалась взаимосвязь между КЖ, связанным с астмой, и фракцией выдыхаемого оксида азота (FeNO) с противоречивыми результатами [123, 152, 284]. Несмотря на то, что воспаление дыхательных путей включено в определение астмы, лишь в одном исследовании изучено влияние количества гранулоцитарных клеток мокроты на КЖ [232].

Хотя у большинства пациентов, которые регулярно получают базисную противовоспалительную терапию, может быть достигнут хороший контроль над симптомами и минимальное количество обострений, у некоторых этого не удается добиться даже при назначении максимального объема терапии. У части больных это обусловлено действительно не поддающейся лечению тяжелой БА, у других связано с сопутствующими заболеваниями, постоянным воздействием факторов окружающей среды или психосоциальными факторами [168].

В ряде исследований выявлена достоверная корреляция между уровнем контроля БА, определенного с помощью АСТ (Asthma Control Test), и значением ОФВ₁ [51, 250, 291], а также со степенью бронхиальной гиперреактивности [29].

В поперечном исследовании 222 амбулаторных больных БА контроль астмы был определен как основной фактор, влияющий на ухудшение КЖ пациентов, независимо от их пола, из чего следует, что влияние астмы на КЖ людей может быть уменьшено путем достижения хорошего контроля над симптомами [182]. По данным аналитического обзора, в 68 из 74 публикаций, посвященных контролю болезни, были обнаружены существенные доказательства взаимосвязи между оценкой АСТ, функцией легких и специфическим (связанным с астмой) КЖ и ограниченные доказательства взаимосвязи АСТ с общим КЖ, связанным со здоровьем, и расходами на медицинскую помощь [323]. Кластерный анализ продемонстрировал возможность выделения групп больных БА в зависимости от восприятия болезни, которое является психосо-

циальным фактором и связано с контролем болезни. В кластере с худшим восприятием болезни были достоверно снижены показатели контроля над симптомами и КЖ в 7 из 8 доменов [295]. У подростков, страдающих БА, между контролем над заболеванием и КЖ была установлена сильная положительная корреляция ($r=0,74$) [249]. В группах пациентов с трудно поддающейся лечению и неконтролируемой БА по сравнению с контролируемой БА выявлено более выраженное снижение интегрального показателя КЖ [36]. Отмечено негативное влияние обострений заболевания на КЖ пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА [27].

На контингенте больных БА с холодовой ГДП нами ранее показано, что КЖ непосредственно зависит от уровня контроля болезни, на который негативно влияет большая частота встречаемости, высокая степень выраженности тревожно-депрессивных состояний и возраст пациентов. В связи с этим предполагается, что параметры общего и специфического КЖ могут являться информативными предикторами контроля над заболеванием [55].

В отчете группы экспертов программы-3 (NAEPF EPR-3) подчеркивается важность достижения адекватного контроля астмы как цели лечения для оптимизации связанного со здоровьем КЖ [251].

Влияние психоэмоциональных факторов

Как следует из анализа литературы, значение психоэмоционального состояния пациентов признается практически всеми авторам, независимо от теоретических обоснований, но ему отводится разное место в возникновении симптомов астмы. В последних работах внимание исследователей сместилось в сторону изучения личностных особенностей пациентов, их реакции на болезнь и лечение, психосоциальной адаптации, повышения связанного со здоровьем КЖ.

Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов с БА встречаются значительно чаще, чем у людей без астмы [4, 171, 237]. Так, депрессия выявляется у 22–43% больных БА [118, 154, 169], и ее наличие негативно отражается на КЖ [37, 237]. У субъектов с большими симптомами депрессии вероятность

развития БА была в 3,4 раза выше, чем у лиц с минимальными симптомами или без них [176]. В свою очередь, тяжелая БА увеличивает вероятность депрессии на 53% [326]. Распространенность депрессии была значительно выше у тех больных, кто испытывал одышку, ночные пробуждения и утренние симптомы астмы [169]. У этой же категории больных существенно сниженным оказалось и КЖ по вопроснику SF-36.

По данным М. Cordina et al. [141], свыше 50% амбулаторных больных БА имели клинически значимый уровень тревожности по шкале Бека. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания частота высокого уровня тревожности достигает 70% случаев [155]. Тяжелая БА сопровождается повышением частоты панического расстройства в 4,6 раза, а специфической фобии в 4,8 раза [171].

У пациентов с БА в 1,5–2,5 раза чаще выявлялся выраженный стресс, а наличие тревоги оказывало существенное влияние на психический и физический аспекты связанного со здоровьем КЖ, ограничивая жизненную активность [98]. Важным аспектом тревожного состояния является снижение толерантности к дистрессу, которое тесно коррелирует с ухудшением функции легких, контроля над астмой и КЖ, связанным с болезнью [101].

По результатам анализа данных 186738 взрослых респондентов из Национального опроса о состоянии здоровья США установлена отрицательная связь между серьезными психологическими расстройствами и КЖ для всех взрослых, независимо от степени тяжести БА [256]. Психологические факторы необходимо принимать во внимание при рассмотрении показателей КЖ в качестве меры исхода при астме [98]. Вмешательства, направленные на улучшение способности людей контролировать симптомы БА средней и тяжелой степени, могут быть потенциально важными областями для улучшения КЖ.

Почти у одной трети пациентов с тяжелой БА наблюдается ассоциированный синдром гипервентиляции. Тревога и паника могут прямо провоцировать астматические симптомы через гипервентиляцию, аналогично физической нагрузке [124]. Сочетание тревожно-депрессивного состояния, алекситимии и

гипервентиляционного синдрома связано с более низким КЖ [143]. Психоэмоциональные аспекты течения болезни и их влияние на КЖ пациентов весьма существенны при БА [54, 56, 171, 221].

Известно, что ГДП негативно отражается на особенностях психоэмоциональной сферы пациентов [15], а высокий уровень эмоционально-депрессивных расстройств может сказываться на адекватной оценке больными астмой симптомов заболевания [267].

В крупном обзоре литературы по данным реферативных баз MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library и Web of Science, включавшем исследование психологических и физических факторов здоровья и КЖ, тревога и депрессия были наиболее часто упоминаемыми психологическими факторами, связанными с нарушением КЖ [303] путем как прямого, так и опосредованного влияния на самоконтроль, уровни активности и другие параметры жизни. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о многогранном негативном, но до конца не изученном влиянии психологических факторов на КЖ при БА.

Влияние коморбидной патологии

БА часто сочетается с различными сопутствующими заболеваниями. Показано, что эти состояния могут, во-первых, иметь общий с астмой патофизиологический механизм; во-вторых, влиять на контроль астмы, ее фенотип и реакцию на лечение; и в-третьих, быть более распространенным у больных астмой, но без явного влияния на это заболевание [114]. По данным проведенного в Венгрии крупного исследования коморбидности при БА высказано предположение, что у большинства пациентов с астмой есть по крайней мере одно сопутствующее заболевание, что может оказывать большое влияние на достижение контроля астмы [319].

Между тем, эффективность терапии при астме также зависит от наличия сопутствующей патологии. В этом контексте коморбидность относится либо к сосуществующему, либо к взаимодействующему (клинически значимому) с основным заболеванием состоянию. Так, статистически и клинически значи-

мое снижение уровня КЖ по доменам физической активности было обнаружено у людей с астмой и мультиморбидными состояниями [99]. В исследованиях, в которых изучались отдельные коморбидные состояния, показано, что наибольшее негативное влияние на КЖ оказывали заболевания опорно-двигательного аппарата [30, 253, 335]. Среди других исследованных состояний были респираторные заболевания [321], ринит [33, 275], хронический риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, обструктивное апноэ сна, дисфункция голосовых связок [312], гипертония [14, 104], аллергические состояния [138]. В последнем случае не было обнаружено связи между атопией и тяжестью БА, контролем над болезнью и КЖ, в отличие от отчетливого влияния на эти параметры сопутствующих тревоги и депрессии [138]. В то же время, по данным О.Ф. Aworeju et al. [102], атопия достоверно влияла на эмоциональную область оценки связанного со здоровьем КЖ ($p=0,028$). Ожирение и дисфункция голосовых связок установлены в качестве независимых факторов риска снижения КЖ у больных БА [263, 312].

По мнению D.K. Ledford et al. [226], оптимизация лечения ринита и риносинусита, а также устранение аллергической чувствительности и воздействия аллергена являются достижимыми мерами в отношении наиболее распространенного сопутствующего заболевания при лечении астмы.

В большинстве случаев наличие коморбидного состояния снижает КЖ при БА, причем этот эффект усиливается по мере присоединения дополнительных заболеваний [18, 68, 264, 336], хотя многие аспекты коморбидности остаются до настоящего времени неясными.

Приверженность к лечению

Приверженность к лечению сложна и зависит от множества факторов [234]. Несоблюдение режима лечения вызвано сочетанием непреднамеренных (связанных с практическими препятствиями) и преднамеренных (связанных с мотивацией и убеждениями) препятствий для приема лекарств [181]. Так, из 243 подростков, страдавших БА, более половины (62%) сообщили, что не соблюдают режим лечения, а 77% страдают неконтролируемой астмой [212].

Между контролем над заболеванием и КЖ была сильная положительная корреляция. Все пункты восприятия болезни коррелировали с контролем над астмой и КЖ, причем наиболее сильная корреляция выявлена между «идентичностью» (восприятием симптомов) и КЖ. Приверженность к лечению коррелировала с убежденностью в необходимости приема лекарств, контролем над заболеванием и КЖ. Стимулирование положительного восприятия болезни и убежденности в отношении приема лекарств может улучшить приверженность к лечению, что, в свою очередь, повышает контроль над заболеванием и улучшает КЖ [212].

Показано, что плохая приверженность назначенному лечению является одной из основных причин неудовлетворительного контроля и низкого КЖ больных [73], в первую очередь при тяжелом течении заболевания, при котором наибольшее влияние симптомы астмы оказывают на эмоциональное состояние, физическую активность пациента и общее КЖ [74]. В исследовании, проведенном среди подростков, больных БА, приверженность к лечению коррелировала как с контролем над заболеванием ($r=0,23$), так и с КЖ ($r=0,14$) [249]. Отмечено, что в случае недооценки параметров КЖ существенно снижается комплаентность пациентов, что может привести к ошибкам терапевтического воздействия [1, 19].

Ранее нами показано, что больные БА с низкой кооперативностью характеризуются существенно меньшим уровнем общего и специфического КЖ, ассоциированным с нарушением проходимости дистальных бронхов и выраженной холодовой ГДП. Одним из факторов низкой кооперативности больных является высокая частота встречаемости и большая степень выраженности тревоги и депрессии [57].

Устранение предубежденности пациентов в отношении лечения и перцептивных барьеров на пути к приверженности является неотъемлемой частью разработки терапевтических стратегий и соблюдения режима лечения для пациентов с БА.

1.4. Влияние экзогенных факторов на связанное со здоровьем качество жизни больных бронхиальной астмой

Влияние климатогеографических факторов

Дыхательная система в значительной степени обеспечивает успешную адаптацию человека к условиям окружающей среды, поэтому ее функциональное состояние может существенно изменяться в зависимости от сезонов года. Подобного рода изменения оказывают влияние на течение БА [91]. Показано, что у значительной части больных БА имеется чрезмерная чувствительность дыхательных путей к сочетанному действию природно-климатических, в первую очередь, физических стимулов [45, 59], таких как температура и влажность окружающего воздуха, что при действии соответствующих триггеров может ухудшать уровень контроля над заболеванием. Наиболее проблемными являются регионы северного полушария с резко континентальным и муссонным климатом в связи с сезонным преобладанием высокой либо низкой относительной и абсолютной влажности атмосферного воздуха, особенно в сочетании с низкими температурами.

Ранее нами показано, что наличие холодовой ГДП у больных БА выводит такой климатический фактор как низкую температуру воздуха, а также симптомокомплекс заболевания на передний план в низкой оценке ими своего КЖ в зимний период года [53]. Вместе с тем, ожидается подтверждения предположение о подобной закономерности в отношении осмотической ГДП. Высокая относительная влажность воздуха, связанная с частыми неблагоприятными погодными явлениями (туман, наводнения, суточные колебания температуры), является одним из триггеров бронхоконстрикции, существенно ухудшающим течение БА и увеличивающим число госпитализаций [91]. Наиболее неблагоприятные сочетания метеорологических факторов слагаются из перепадов атмосферного давления при одновременном повышении влажности воздуха на фоне действия колебаний суточных температур.

При оценке влияния факторов окружающей среды на КЖ больных БА

авторами обращено внимание на роль сезонных колебаний и климатических зон проживания [5, 164]. Исследование сезонной динамики физиологических параметров служит важным методологическим подходом к изучению влияния факторов окружающей среды на дыхательную систему [58]. Аналогичный подход может быть использован и при изучении изменений КЖ. Ранее нами показано, что у больных БА с наличием холодовой ГДП вне зависимости от степени тяжести заболевания в условиях континентального климата КЖ подвержено сезонным колебаниям и летом достоверно выше, чем в зимний период [53, 266]. У лиц с наличием осмотической ГДП следует ожидать изменение КЖ в сезоны года с высокой влажностью воздуха. В литературе нет данных об исследованиях, в которых отражены сравнительные особенности влияния климатических факторов на КЖ больных БА в зависимости от вида ГДП.

Влияние табакокурения

Распространенность курения в популяции больных БА составляет 23,3% [317]. Россия в настоящее время относится к странам с самой высокой распространенностью табакокурения: среди мужчин – 60,4%, среди женщин – 25,2% [67].

Органы дыхания играют ключевую роль в процессах биотрансформации компонентов табачного дыма. Табакокурение, в числе других внешних факторов риска БА, приводит к развитию оксидативного стресса с последующим значительным нарушением функционирования дыхательной системы [76, 236].

В крупном европейском многоцентровом популяционном исследовании ECRHS выявлено, что курящие среди пациентов с БА встречались реже, чем в остальной популяции (26% против 31%; $p < 0,001$) [127]. При этом активные курильщики имели наибольшее количество зарегистрированных симптомов астмы по сравнению с никогда не курившими или бросившими курить. Среди них отмечена самая высокая доля субъектов с хроническим кашлем/мокротой ($p < 0,01$).

Курение табака приводит к ускоренному ухудшению функции легких, потере контроля над БА и ухудшению ответа на лечение ингаляционными и

системными ГКС [129, 206, 297, 316]. У курящих больных БА отмечается гиперпродукция бронхиальной слизи, преобладает нейтрофильное воспаление, сопровождающееся низкой эффективностью ГКС [172]. Больные, страдающие БА, часто отмечают, что табачный дым является причиной возникновения у них приступообразного кашля, а в более тяжелых случаях – приступов удушья [207]. Табакокурение существенно повышает порог чувствительности к аллергенам, дополнительно сенсибилизируя больного БА [297, 327] и является важным экзогенным фактором формирования ГДП, играющей ключевую роль в патогенезе БА [327, 194, 272, 297]. Неконтролируемый воспалительный процесс в дыхательных путях, в свою очередь, способствует увеличению степени гиперреактивности бронхов больных БА к разнообразным стимулам, в т.ч. к табачному дыму, и прогрессированию бронхиальной обструкции [139, 191].

Курение и профессиональные поллютанты были идентифицированы как единственные количественно определенные факторы, на которые приходилось 16,5% (от 14,6 до 18,7) DALY из-за БА [165]. В связи с этим особую актуальность у курящих имеет феномен перекреста БА и ХОБЛ [13, 82]. Табакокурение ассоциируется с ухудшением контроля БА, возрастанием частоты госпитализации по поводу обострений, нарастанием воспаления в дыхательных путях, ухудшением функции внешнего дыхания и увеличением смертности [129, 302, 316], особенно при сочетанном с бытовыми поллютантами воздействии [156].

Менее известно о влиянии табакокурения на КЖ пациентов с БА. В единичных работах отмечается, что табакокурение является одним из детерминантов снижения КЖ при БА [22, 72, 100, 224]. По данным Tan N.C. et al. [311], после поправки на возраст, пол и лекарства от астмы средние баллы по доменам AQLQ «симптомы» и «эмоции» у курильщиков были на 0,41 (95% ДИ от 0,10 до 0,72) и на 0,50 (95% ДИ от 0,16 до 0,84) баллов ниже, чем у некурящих, без статистических различий в доменах «ограничение активности» и «воздействие окружающей среды». В то же время у пациентов с тяжелой астмой курение было связано с более высокой частотой неконтролируемого

течения, но не с показателями общего КЖ по вопроснику AQLQ или по любому из его доменов [149]. Boulet L.P., Lemièrre C. et al. [113] также не нашли различий в КЖ по сравнению с некурящими больными БА, несмотря на более выраженные клинические симптомы, снижение $СОС_{25-75}$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, диффузионной способности легких и увеличение функциональной остаточной емкости. По данным Cheng X., Jin C. [131], в китайской популяции для курильщиков средняя вероятность иметь более высокое КЖ была на 11,65% ниже, чем у тех, кто не курил. Авторы считают, что подчеркивание того, что курение приводит к снижению КЖ, может помочь курильщикам сознательно бросить курить.

Вместе с тем многие аспекты, в частности, взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с КЖ и функциональными параметрами дыхательной системы у больных БА в зависимости от статуса курения, не изучены.

Гендерные влияния на качество жизни

Во многих работах документированы различия в течении болезни между мужчинами и женщинами, страдающими БА. Эпидемиологические исследования показывают, что БА в зрелом возрасте у женщин регистрируется чаще, с большей интенсивностью симптомов, неадекватным контролем, низким КЖ [215, 340]. Идентифицированы фенотипы БА, которые чаще встречаются у женщин (с поздним дебютом, при гиперчувствительности к аспирину и нестероидным противовоспалительным препаратам, при ожирении) [217, 279, 293]. Отмечена более высокая частота аллергического фенотипа у женщин, в то время как фенотип перекреста БА и ХОБЛ чаще встречался у мужчин [24].

При БА среднетяжелого течения у мужчин параметры КЖ зависели от возраста, инвалидности и наличия детей, в то время как при тяжелом течении были связаны с образовательным цензом и степенью обструктивных нарушений [86]. У женщин со среднетяжелой БА оценка КЖ определялась наличием работы, инвалидности и общим состоянием. При БА тяжелого течения параметры КЖ значимо коррелировали с возрастом, лекарственной непереносимостью и выраженностью дыхательной недостаточности [86]. Показатель огра-

ничения активности, степень психологических проблем и дистресс в связи с заболеванием выше у женщин. При оценке КЖ роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности в группе женщин оказалась достоверно ниже по сравнению с мужчинами [16], а шансы успешного отказа от курения на 31% ниже [299].

По данным анкетного опроса, и мужчины, и женщины одинаково оценивали свои знания и уверенность в навыках самоведения [249]. По имеющимся оценкам, женщины с большей вероятностью будут регулярно пользоваться пикфлоуметром, иметь письменный план лечения астмы и постоянные визиты к лечащему врачу. В то же время женщины давали худшую оценку состояния здоровья, чем мужчины, хотя наблюдаемые различия были небольшими и уменьшались после поправки на социально-экономический статус, курение, индекс массы тела и сопутствующие заболевания [249]. G.C. Forte et al. [159] обнаружили достоверное снижение показателей КЖ у женщин по сравнению с мужчинами по всем доменам AQLQ. По данным множественного регрессионного бета-анализа, женский пол был связан с более низким баллом AQLQ по доменам активности и окружающей среды [232].

Женский пол и более низкое КЖ являются независимыми предикторами повышенного восприятия одышки у астматиков [132]. И наоборот, лучшим предиктором КЖ женщин была оценка одышки, тогда как у мужчин – тяжесть астмы [108]. При этом женщины показали более низкое КЖ, чем мужчины, а также высокую степень тревожности и депрессии. Отмечена чрезвычайно низкая оценка женщинами собственной привлекательности при БА [6].

Н.А. Wijnhoven et al. [335] в поперечном исследовании 967 пациентов с БА показали, что женщины продемонстрировали более низкие показатели КЖ в возрастных группах 16–34 и 56–75 лет, но не в 35–55 лет. Во всех возрастных группах женщины отмечали более тяжелую одышку, хотя имели более высокий уровень функции легких, что, по-видимому, связано с более негативной субъективной оценкой своего состояния, чем у мужчин. По данным K. Lisspers et al. [229], молодые женщины имели более низкое КЖ и реже контролирова-

ли астму, чем мужчины в том же возрастном диапазоне, при этом не было обнаружено соответствующих различий между пожилыми женщинами и мужчинами одного возраста. Женские половые гормоны могут быть важным фактором, влияющим на эти результаты. В популяции лиц моложе 35-летнего возраста психопатологические расстройства тревожного, личностного спектра составляют 6,1%, для них характерен женский пол [204]. Аналогичные данные, свидетельствующие о худшем восприятии контроля над астмой и более высоком уровне тревожности у женщин, с точки зрения влияния на КЖ, получены в ряде других крупных исследований [135, 241].

Апостериорный анализ результатов наблюдательного исследования PROXIMA в когорте итальянских пациентов с тяжелой аллергической астмой (SAA), направленный на оценку гендерных различий в условиях реальной практики, подтвердил, что женщины хуже воспринимают астму, чувствуют ее как более симптоматичную и страдают от большего влияния на КЖ, несмотря на то, что имеют аналогичные исходную тяжесть и уровень контроля болезни [140].

Влияние личностных качеств на КЖ мужчин и женщин также различалось. Так, у мужчин черты характера были связаны с приверженностью к медикаментозному лечению. Эти различия предполагают, что при планировании мер, направленных на улучшение приверженности к лечению и КЖ у больных БА, следует учитывать как личностные, так и гендерные аспекты [105]. Показано, что из социальных характеристик у мужчин, страдающих БА среднетяжелого течения, на оценку параметров КЖ влияют возраст, наличие инвалидности и детей, у женщин - наличие работы, инвалидности и общее состояние [87]. Высказано предположение, что степень психологических проблем, вызванных БА, и дистресс в связи с заболеванием выше у женщин, а мужчины более тяжело субъективно оценивают степень выраженности заболевания [88].

Влияние социальных факторов

Социальные детерминанты глубоко влияют как на психическое, так и на физическое здоровье и формируют соответствующий уровень КЖ. Барьеры

доступа к базовому лечению астмы во многих странах являются актуальной проблемой и указывают на необходимость популяционных исследований ограничений, ассоциированных с факторами риска в получении медицинской помощи, развития тяжелых обострений и нарушения КЖ. Показано, что увеличение среднего уровня безработицы ухудшает КЖ человека [145]. Предполагается, что потеря работы и дохода и/или экономические трудности, связанные с экономическими спадами, оказывают пагубное влияние на повседневную жизнь людей. Оценка КЖ пациентов с БА в отношении соматических симптомов, услуг здравоохранения и социально-демографических переменных позволяет лучше понять сложную ситуацию со здоровьем пациентов на различных стадиях заболевания и адаптировать терапию к индивидуальным потребностям [247].

Эпидемиологические исследования взаимосвязи между урбанизацией и БА показывают более высокую распространенность заболевания среди городского населения по сравнению с сельским [285], однако не отвечают на вопрос, какие конкретные характеристики процесса урбанизации и социальные показатели психического здоровья могут влиять на связанное со здоровьем КЖ больных БА.

Во многих частях мира сохраняются диспропорции в отношении здоровья между сельскими и городскими районами с точки зрения социально-демографических характеристик, доступа к медико-санитарной помощи, состояния здоровья и распространенности хронических болезней. Показано, что среди пожилых людей проживание в городах связано с более высокой распространенностью хронических заболеваний лёгких, избыточного веса или ожирения.

У сельских жителей была значительно более высокой доля депрессивной симптоматики и употребление табака, чем в городах [162, 193, 228, 246, 265, 285]. Городские сообщества в большей степени, чем сельские подвержены социально-психологическим стрессам [52]. Информационные и интеллектуальные перегрузки вызывают у горожан психическую усталость, что в сочетании

с неблагоприятной экологической ситуацией негативно сказывается на течении и прогнозе хронического заболевания. Типичными проблемами сельских сообществ в Российской Федерации остаются разобщенность населенных пунктов, низкое качество дорожно-транспортного сообщения, тяжелые условия сельскохозяйственного труда, низкая доступность медицинской помощи, дефицит коммуникации «врач-больной». Показано, что улучшение качества и повышение доступности медицинской помощи для пациента-астматика являются ключевыми моментами в управлении течением астмы и в процессе лечения [20].

Одной из наиболее значимых задач в этой сфере является изучение субъективного компонента, то есть восприятия здоровья самими членами городских и сельских социумов. Важны характеристики их образа жизни как фактора риска развития обострений и прогрессирования БА [193, 310, 322]. Однако большая часть теоретических работ по КЖ и здоровью была основана на исследованиях, проводимых в городской среде, и лишь несколько исследований сосредоточены на сравнении восприятия КЖ в городской и сельской местности [125, 162, 193, 246, 265].

Повышение уровня КЖ может снизить уровень обращения за медицинской помощью среди жителей сельской и городской местности. Образовательные программы, пропагандирующие здоровое поведение, должны быть адресованы в первую очередь сельским пациентам, мужчинам, более молодым людям, пациентам с меньшим количеством хронических заболеваний и тем, кто реже пользуется услугами здравоохранения [213].

Влияние лечения

Недавний опрос пациентов с тяжелой БА показал, что улучшение общего КЖ было наиболее важным результатом лечения для большинства участников, даже по сравнению с уменьшением количества и тяжести обострений и возможностью поддержания физической активности [137]. Важность результатов, ориентированных на пациента, подчеркивается коллаборацией по исследованию тяжелой гетерогенной БА, ориентированному на пациента

(SHARP). Исходы, важные для пациентов, были включены в исследовательские цели SHARP, поскольку объективные показатели могут не в полной мере отражать индивидуальные различия в течении заболевания [148]. В отличие от объективных показателей, вопросники связанного со здоровьем КЖ предоставляют информацию о том, является ли лечение целесообразным с точки зрения пациента, учитывающей бремя болезни и бремя лечения [186].

Руководящие принципы Европейского респираторного общества/Американского торакального общества (ERS/ATS) в качестве меры ответа на лечение в исследованиях и клинической практике рекомендуют помимо таких клинических критериев как уменьшение числа обострений и улучшение функции легких также вопросники по контролю над астмой и связанному со здоровьем КЖ [183]. Таким образом, вопросники КЖ необходимо использовать как в клинической практике, так и в исследованиях по изучению точки зрения пациента [271].

Снижение КЖ больных БА в период вне обострения заболевания обусловлено неадекватной стандартной базисной лекарственной терапией, что подтверждается зависимостью таких доменов SF-36 как ФА, ОЗ и ЖС от текущего состояния больных БА и течения заболевания в предшествующий год [65]. Среди вариантов базисной противовоспалительной терапии упоминается положительное влияние на КЖ применения монтелукаста [26]. В систематическом обзоре рандомизированных контролируемых исследований эффективности биопрепаратов и бронхиальной термопластики в терапии тяжелой БА отмечено, что 63% клинических испытаний включали вопросник по КЖ [218]. В большинстве (70%) исследований не сообщалось о шкалах вопросников. В настоящее время точка зрения пациентов недостаточно учитывается в рандомизированных клинических исследованиях препаратов, применяемых для лечения БА.

В литературе не освещено влияние различных вариантов базисной терапии БА на связанное со здоровьем КЖ. В частности, несмотря на признание роли мелких бронхов в генерации констрикторного ответа при ГДП, до насто-

ящего времени не изучено влияние терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом на КЖ больных БА с холодовой и/или осмотической ГДП и достижение ими контроля над заболеванием. Отмечено лишь положительное влияние 2-летней программы диспансеризации больных с холодовой ГДП на такие показатели КЖ как жизнеспособность и активность [66]. Недостаточно известно и о влиянии на КЖ больных БА базисной терапии, ориентированной на применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

1.5. Динамика качества жизни

Весьма важно изучать влияние различных эндогенных и экзогенных факторов на динамику КЖ, по результатам оценки которого можно прогнозировать успех лечения. Хотя в многочисленных исследованиях сообщается о связи между плохо контролируемым течением БА и нарушением КЖ, полученные данные в значительной степени базируются на поперечных исследованиях [133]. Доступны лишь немногочисленные лонгитюдные исследования для выяснения роли прогрессирования БА в изменении КЖ жизни в связи с изменениями в статусе контроля над заболеванием [324], а также долговременного влияния терапии на КЖ. Так, Y. Tohda et al. [318] отметили, что оценка влияния длительного лечения на КЖ пациентов была чрезвычайно полезной для определения стратегии лечения астмы. В этом исследовании оценивались изменения КЖ, лечения и тяжести заболевания у одних и тех же пациентов с БА с интервалом примерно в 9 лет: тяжесть болезни снизилась, а КЖ, оцененное по вопроснику АНQ-JAPAN, значительно улучшилось в 5 из 6 подшкал, за исключением социальной активности, что отражало улучшение контроля над астмой, по крайней мере, частично за счет широкого использования противовоспалительных препаратов. Исследование также выявило наличие пациентов с плохим КЖ, особенно при наличии сопутствующих хронических болезней органов дыхания, и увеличение случаев тяжелой персистирующей астмы, что требует дальнейших долгосрочных усилий по улучшению КЖ [318].

Обоснованы критерии оценки сезонной динамики КЖ у больных БА с холодовой ГДП [266]. Проанализированы динамические показатели КЖ в сравнительном аспекте [11] Отмечено, что самые низкие показатели присутствуют при обострении. Самые выраженные позитивные изменения зафиксированы в группе, получившей комплексную терапию.

В 12-месячном проспективном исследовании [324] у детей каждые 2 месяца оценивали показатели КЖ, специфичные для астмы, уровень контроля, динамические показатели функции легких, фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе, частоту обострений и использование лекарств неотложной помощи. Был сделан вывод о том, что контроль астмы и КЖ были взаимосвязаны, но не взаимозаменяемы. Присутствие хронического ринита не влияло на оценку симптомов КЖ.

Отмечено позитивное влияние долговременных программ диспансеризации больных БА тяжелого течения в условиях Севера, позволяющих улучшить КЖ при многолетнем наблюдении даже при наличии коморбидной патологии [60]. Однако до настоящего времени следует считать недостаточно разработанной проблему динамики КЖ и отдельных ее составляющих в условиях длительного наблюдения больных БА.

1.6. Системный анализ и моделирование взаимовлияния качества жизни и особенностей течения болезни у больных бронхиальной астмой

Данные литературы свидетельствуют, что уровень КЖ больных БА определяется влиянием совокупности эндогенных и экзогенных факторов, в том числе психологических факторов (включая тревогу и депрессию, другие состояния психического здоровья, проявления болезней и регуляцию эмоций), факторов физического здоровья (включая ИМТ и хронические болезни), социальных факторов (включая доступность медицинской помощи и социальные барьеры) и их взаимодействия. Данные факторы оказывают свое воздействие на КЖ прямо или косвенно, влияя на течение болезни, самоконтроль, уровни

активности и другие аспекты жизнедеятельности [50, 55, 133].

Опыт жизни с астмой многогранен, и в разработке персонифицированных терапевтических стратегий следует учитывать разнообразие переменных, взаимодействующих и влияющих на КЖ человека, что требует использования методологии системного анализа с привлечением аппарата математического моделирования. По мнению С.Р. King, P.S. Hinds [209], существуют три потенциальных подхода к системному исследованию связанного со здоровьем КЖ: дискриминация, прогнозирование и оценка. В первой категории КЖ используется для различения между людьми и группами на основе определенного аспекта, когда отсутствует какой-либо стандарт. Во второй категории КЖ используется в качестве предиктора, когда нет стандартизированных критериев прогнозирования. В третьем случае оценка осуществляется путем изучения КЖ с целью выявления изменений, происходящих с людьми или группами в течение определенного времени.

Множественный логистический регрессионный анализ был использован для изучения детерминант самого низкого квартиля КЖ в группе больных БА, по данным вопросника EuroQol (EQ)-5D, что позволило выявить достоверное снижение КЖ по сравнению с группой без астмы [133]. Многомерное отношение шансов (ОШ) для нижнего квартиля EQ-5D в группе с астмой по сравнению с группой без астмы составило 1,47 (95% ДИ, 1,18–1,84). Субъекты с астмой чаще, чем лица без астмы, имели серьезные проблемы с болью (ОШ, 1,34; 95% ДИ, 1,16–1,56) и беспокойством/депрессией (ОШ, 1,08; 95% ДИ, 1,03–1,56).

По данным множественного регрессионного бета-анализа, женский пол был связан с более низким баллом AQLQ по доменам активности и окружающей среды [232]. Женский пол и более низкое КЖ оказались независимыми предикторами повышенного восприятия одышки у астматиков [132]. И наоборот, лучшим предиктором КЖ женщин была оценка одышки, тогда как у мужчин – тяжесть астмы [108].

Ранее нами показано, что разработанные дискриминантные модели сви-

детельствуют о существенном влиянии холодной ГДП на оценку КЖ больными БА и позволяют эффективно прогнозировать неконтролируемое течение БА на основании интегральной оценки выраженности тревожно-депрессивных расстройств, параметров КЖ и степени холодной ГДП [55]. Вместе с тем, до настоящего времени комплексных исследований по прогнозированию течения БА с использованием параметров КЖ на основе методологии системного анализа и методов математического моделирования взаимовлияния контроля над болезнью и КЖ пациентов не проводилось.

Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА

Для обеспечения всесторонней оценки как психологических, так и соматических потенциальных факторов воздействия на течение БА настоящее комплексное исследование проводилось в лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких на базе консультативно-диагностического и пульмонологического отделений клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22).

Исследование выполнялось в 2011-2022 гг. в полном соответствии с этическими принципами «Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации» (1964 г., пересмотр 2013 г.) [90], «Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека» (ЮНЕСКО, 2005 г.), «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 года №200н. Исследование одобрено Локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №131-Д от 10.10.2019 г.).

В зависимости от решения поставленных задач дизайн работы предусматривал проведение открытых поперечных наблюдательных исследований «случай-контроль» для оценки влияния эндогенных и экзогенных факторов на КЖ; проспективные наблюдательные исследования для оценки сезонной динамики КЖ и эффективности различных видов базисной терапии; ретроспективное наблюдательное исследование годовой и многолетней динамики КЖ.

2.1. Методы исследования

Диагноз БА устанавливался в соответствии с рекомендациями GINA [168] на основании анамнеза, клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования. При обследовании больных выявляли жалобы; сведения о длительности бронхолегочной патологии, возрасте начала заболевания, состо-

янии, предшествовавшем первым признакам БА; частоте возникновения и продолжительности приступов удушья; лекарственных средствах, применяемых для их купирования; имеющейся инвалидности и ее стаже. Методами осмотра, перкуссии, аускультации тщательно изучались системы дыхания и кровообращения. При осмотре оценивали состояние кожных покровов, слизистых оболочек полости рта, носа, конъюнктивы, форму грудной клетки.

Определяли характер одышки, число дыханий в минуту. Степень одышки оценивали по шкале modified Medical Research Council (mMRC) (табл. 1).

Таблица 1 - Шкала оценки одышки mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

Измерение индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле:

$$ИМТ = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2.$$

За избыточную массу тела принимали ИМТ от 25-30 кг/м², ожирение -

ИМТ от 30,1 кг/м² и выше.

Оценку интенсивности табакокурения проводили путем расчета индекса курения (ИК) по формуле:

ИК (пачек-лет) = количество выкуриваемых сигарет в сутки, деленное на 20 и умноженное на стаж курения.

Лабораторные исследования включали клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, посев мокроты.

2.1.1. Методы исследования вентиляционной функции легких и реактивности дыхательных путей

Вентиляционную функцию легких оценивали методом спирографии на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) по стандартной методике. Измеряли следующие параметры кривой «поток-объем» форсированного выдоха: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50, 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, соответственно), средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅).

Исследование суточной вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ) проводили с помощью пикфлоуметра (Erich Jaeger, Германия). ПСВ измеряли утром и вечером. Суточную вариабельность ПСВ определяли по формуле:

$$\text{Суточная вариабельность} = \frac{\text{ПСВ макс} - \text{ПСВ мин}}{1/2(\text{ПСВ макс} + \text{ПСВ мин})} \times 100\%$$

С целью определения обратимости бронхиальной обструкции проводили бронходилатационные пробы с ингаляцией β₂-агонистов сальбутамола или фенотерола (Беротек Н[®]) и М-холинолитического препарата ипратропия бромид (Атровент[®]). Параметры кривой поток-объем форсированного выдоха регистрировали до и после ингаляции соответствующего препарата. Пробу считали положительной при величине прироста ОФВ₁ равной или превышающей 12%

от исходной [168].

Выявление холодовой ГДП состояло в двухэтапном исследовании на основе клинико-anamnestического тестирования и оценки реакции бронхов на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом (ИГХВ) [63]. Вначале с целью отбора лиц для проведения пробы ИГХВ проводили скрининг-анкетирование (приложение 2).

Для бронхопровокационной пробы в мешке объемом 150 л готовили воздушную смесь, содержащую 5% CO_2 во избежание бронхоконстрикторного влияния гипокапнии в процессе исследования. Воздух поступал из мешка в теплообменник генератора холодного воздуха, где охлаждался до -20°C .

Уровень вентиляции при проведении пробы соответствовал 60% от должной максимальной вентиляции легких, рассчитываемой по формуле:

$$\text{должная МВЛ} = \text{должная ОФВ}_1 \times 35.$$

Частоту и глубину дыхания подбирали индивидуально каждому пациенту: частота задавалась с помощью метронома, а дыхательный объем отображался на экране осциллоскопа, соединенного с пневмотахографом. Обследуемый по амплитуде спирограммы на экране осциллоскопа самостоятельно контролировал глубину дыхания. Носовое дыхание исключали носовым зажимом.

Перед проведением ИГХВ с помощью спирографии регистрировали параметры кривой поток-объем форсированного выдоха. Затем в течение 3 минут с заданным уровнем вентиляции ингалировалась охлажденная до -20°C воздушная смесь, содержащая 5% CO_2 . После пробы вновь регистрировали параметры кривой поток-объем форсированного выдоха.

Пробу считали положительной, если сразу после 3-минутной ингаляции холодного воздуха ОФВ_1 уменьшался более, чем на 10% от исходной величины или через 5 минут после ингаляции – более чем на 15%. Дополнительными критериями служили уменьшение величины ФЖЕЛ, ПОС, МОС_{50} , МОС_{75} за пределы установленных количественных критериев [63].

Выявление осмотической ГДП состояло в двухэтапном исследовании на основе клинико-anamnestического тестирования и оценки реакции бронхов на

ингаляционные бронхопровокационные пробы с растворами различной осмолярности [59]. Вначале проводили скрининг-анкетирование с помощью анкеты по выявлению признаков повышенной чувствительности дыхательных путей к осмотическим стимулам [приложение 3].

На втором этапе для оценки реакции дыхательных путей на гипоосмотический стимул проводили бронхопровокационную пробу с ингаляцией аэрозоля дистиллированной воды (ИДВ) [59].

Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор «Tomex 1,2» (Польша), работавший на полной мощности. Средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля – 3 мкм (диапазон диаметров частиц 0,5-10 мкм), производительность 0-4,5 см³/мин, производительность наддува 20 дм³/мин, при стабилизированной температуре 37°C, рабочая ёмкость сосуда для раствора – 30 см³.

Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая, при произвольном спокойном дыхании в положении сидя. Пациент дышал через загубник, присоединённый при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемым раствором. Носовое дыхание исключали носовым зажимом. Для первой ингаляции использовали стерильный изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида, при второй – аэрозоль дистиллированной воды. Объём, температура и уровень pH ингалируемых растворов были стандартизованы всех исследований. Общую дозу аэрозоля, доставляемого пациенту, измеряли путём взвешивания чаши и трубки, включая клапан, до и после провокации.

Перед началом провокации, после ингаляции 0,9% раствора натрия хлорида, на 1 и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции дистиллированной воды выполняли спирометрию, рассчитывали разницу между абсолютными значениями показателей форсированного выдоха до и после провокации в процентах от исходной величины (Δ , %).

С целью определения реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул выполняли бронхопровокационную пробу с ингаляцией гипертониче-

ского (4,5%) раствора (ИГР) хлорида натрия. Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного изотонического (0,9%) раствора NaCl, при второй – такое же количество 4,5% раствора NaCl. Перед началом провокации, после ингаляции 0,9% раствора натрия хлорида, на 1 и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции 4,5% раствора NaCl выполняли спирометрию, рассчитывали разницу между абсолютными значениями показателей форсированного выдоха до и после провокации в процентах от исходной величины (Δ , %).

Критерии оценки аэрозольных бронхопровокационных проб

В качестве границ нормы были взяты диапазоны изменения показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ после пробы ИДВ и ИГР у здоровых людей, верхний предел которых расширен до границ воспроизводимости [59]. Отклонение любого из параметров на величину, превышающую установленную границу, считали критерием наличия ГДП, при этом статистически значимое изолированное изменение показателей МОС₅₀ и МОС₇₅ считали признаком бронхоспазма на уровне дистальных дыхательных путей.

Для диагностики постнагрузочного бронхоспазма выполняли бронхопровокационную пробу с дозированной физической нагрузкой, задаваемой при помощи тредмила LE 200С, включенного в исследовательский комплекс для эргоспирометрических исследований OxyconPro (VYASYS Healthcare, Германия). Сатурацию кислорода и частоту сердечных сокращений отслеживали в непрерывном режиме при помощи пульсоксиметра Nonin 9847 (США). Уровень нагрузки подбирали индивидуально для каждого пациента с учётом пола и антропометрических данных. Исследование проводили в помещении при температуре воздуха 18-25°C и относительной влажности воздуха 40-45%. Дыхание носом исключали наложением носового зажима. Продолжительность физической нагрузки составляла 8 минут. Начальный темп ходьбы составлял 2,5 км/час в течение 1 минуты. В течение последующих 3-х минут мощность нагрузки наращивалась ежеминутно до достижения субмаксимального значе-

ния ЧСС. Последующие 4 минуты нагрузка выполнялась при субмаксимальной ЧСС и минутном объеме дыхания на уровне 60% максимальной вентиляции легких. Субмаксимальную ЧСС рассчитывали, как 75% от максимальной:

$$\text{максимальная ЧСС} = 220 - \text{возраст пациента в годах.}$$

Реакцию дыхательной системы на дозированную физическую нагрузку оценивали по данным спирометрии, которая выполнялась до провокации и после неё на 1-й и 10-й минутах восстановительного периода. Рассчитывали разницу между абсолютными значениями $ОФВ_1$ до и после проведения пробы в процентах от исходной величины ($\Delta nОФВ_1$, %). В соответствии с международными рекомендациями, гиперреактивность дыхательных путей на физическую нагрузку диагностировали при падении $ОФВ_1$ на 10% и более от исходного значения [262].

2.1.2. Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена *TRPM8* и клеточного состава индуцированной мокроты

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs11562975 и rs10166942 гена *TRPM8* были генотипированы методом LАTE-ПЦР с использованием флуоресцентно-меченых зондов типа «molecular beacon» (молекулярных маяков) [44].

Сбор индуцированной мокроты (ИМ) осуществляли по общепринятой методике [257] с соблюдением необходимых мер безопасности [273]. Образцы для цитологического исследования брали не позднее 2-х часов после получения ИМ. В камере Горяева оценивали количество клеток в единице нативного материала стандартным методом. Для уточнения клеточного состава 50 мкл ИМ наносили на предметные стёкла, нагретые до температуры 37°C путём перемещения в вентилируемый термостат ТМ-2. После фиксации на протяжении 10 минут в парах 40%-го раствора формалина мазки окрашивали в 4-5%-м водном красителе Романовского-Гимза при рН 6,8.

Исследование микропрепаратов ИМ проводили по общепринятой мето-

дике [151] при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических частях мазка. Предварительно отбирали материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (менее 20% плоских эпителиоцитов от всех клеток) [151]. Подсчитанное количество нейтрофильных лейкоцитов, эозинофильных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов и клеток бронхиального эпителия выражали в процентах.

Цитохимический метод использовали для определения в мазках ИМ активности миелопероксидазы (МПО) нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. Для этого применяли метод Грэхема-Кнолля [89] с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2. Изображения микропрепаратов переводили в цифровую форму при помощи цифровой видеокамеры ДСМ 510 с системой захвата изображения. Для цифровой обработки изображений клеток использовали компьютерные программы Image Tool и Optika Vizion Pro (Италия), Mac Biorhotonics Image S (США). На основании полученных данных оптической плотности фермента в исследуемых клетках рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (в пикселях).

Степень и интенсивность процессов деструкции в нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитах определяли по методу Л.А. Матвеевой [40], выделяя 5 классов деструкции клеток в зависимости от изменения структурной целостности клеточных элементов. Степень повреждения клеток вычисляли с помощью суммарного индекса деструкции клеток (ИДК):

$$\text{ИДК} = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + n_4}{100}$$

Индекс интенсивности цитолиза (ИЦ) рассчитывали как отношение наиболее разрушенных клеток к содержанию остальных поврежденных клеток:

$$\text{ИЦ} = \frac{n_4}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4},$$

где 0, 1, 2, 3, 4 – номера классов деструкции; n_0, n_1, n_2, n_3, n_4 – количество кле-

ток соответствующего класса.

По отношению индекса деструкции клеток к индексу цитолиза (ИДК/ИЦ) оценивали интенсивность цитолиза.

2.1.3. Методы исследования качества жизни

Для изучения КЖ исследуемых групп применялись русифицированные валидизированные версии общего вопросника SF-36 и специализированного вопросника AQLQ.

Вопросник SF-36 является одним из наиболее популярных общих вопросников КЖ [328]. Он состоит из 36 вопросов, объединённых в 11 пунктов. Оценку КЖ производили по следующим критериям:

1. ФА – физическая активность (PF – Physical Functioning) – субъективная оценка респондентом объема своей повседневной физической нагрузки, не ограниченной состоянием здоровья в настоящее время.

Прямой критерий: чем выше показатель, тем большую физическую нагрузку, по мнению респондента, он может выполнить.

2. РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP – Role Physical) – субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной проблемами со здоровьем. Обратный критерий: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, проблемы со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность.

3. Б – боль (BP – Bodily Pain) – характеризует роль субъективных болевых ощущений респондента в ограничении его повседневной деятельности. Обратный критерий: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, болевых ощущений он испытывал.

4. ОЗ – общее здоровье (GH – General Health) – субъективная оценка респондентом общего состояния своего здоровья в настоящее время. Прямой критерий: чем выше показатель, тем лучше воспринимает респондент свое здоровье в целом.

5. ЖС – жизнеспособность (VT – Vitality) – субъективная оценка респондентом своего жизненного тонуса (бодрость, энергия и пр.)

6. СА – социальная активность (SF – Social Functioning) – субъективная оценка респондентом уровня своих взаимоотношений с друзьями и родственниками, коллегами по работе и с другими коллективами. Прямой критерий: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает уровень своих социальных связей.

7. РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE – Role Emotional) – субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной эмоциональными проблемами.

8. ПЗ – психическое здоровье (MH – Mental Health) – субъективная оценка респондентом своего настроения (счастье, спокойствие, умиротворённость и пр.). Прямой критерий: чем выше показатель, тем лучше настроение у респондента.

9. СС – сравнение самочувствия (CH – Change Health) – дополнительный критерий, характеризующий динамику изменения общего самочувствия респондента за прошедший год. Прямой критерий: чем выше показатель, тем значительнее улучшилось восприятие респондентом своего самочувствия.

Баллы, полученные при ответе респондентов на вопросы, перекодировали для дальнейшего расчета путем суммирования рейтингов по формуле Ликерта:

$$X = ((A-B)/C) \times 100;$$

где X – величина критерия; A – сумма перекодированных оценок исследуемого критерия; B – минимально возможная сумма; C – разница между максимально и минимально возможными суммами.

Специализированный вопросник AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) [198] содержит 32 вопроса, к каждому из которых предлагается 7 вариантов ответа. Вопросы поставлены таким образом, что позволяют выявлять минимальные изменения в статусе здоровья больного БА.

Критерии КЖ по вопроснику AQLQ:

1. Активность (Activity limitation) – субъективная оценка повседневной активности пациента. Прямой критерий: чем выше показатель, тем выше повседневная активность.

2. Симптомы (Symptome) – субъективная оценка выраженности основных симптомов БА. Обратный критерий: чем выше показатель, тем меньше выражен симптом.

3. Эмоции (Emotional function) – субъективная оценка негативного влияния БА на эмоциональную сферу пациента. Обратный критерий: чем выше показатель, тем меньше негативное влияние БА на эмоциональную сферу.

4. Окружающая среда (Environment) – субъективная оценка степени толерантности респондента к факторам окружающей среды. Прямой критерий: чем выше показатель, тем лучше переносит респондент негативные влияния факторов окружающей среды.

5. Общее КЖ (General Qol) – сводный показатель уровня КЖ. Прямой критерий: чем выше показатель, тем выше уровень КЖ больного в целом.

Оценка производится по шкале от 1 до 7 баллов (1 – максимальное влияние БА; 7 – отсутствие влияния БА). Для каждого критерия рассчитывается средняя сумма баллов, полученных при ответе на вопросы, соответствующие изучаемому критерию.

2.1.4. Методика изучения эмоционального статуса

Наличие и степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), разработанной А.С. Zigmond, R.P. Snaithe [343].

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: тревоги (нечетные пункты) и депрессии (четные пункты).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа.

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе.

3 – все время

2 – часто

1 – время от времени, иногда

0 – совсем не испытываю

2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство.

0 – определенно, это так

1 – наверно, это так

2 – лишь в очень малой степени это так

3 – это совсем не так

3. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться.

3 – определенно это так, и страх очень велик

2 – да, это так, но страх не очень велик

3 – иногда, но это меня не беспокоит

0 – совсем не испытываю

4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное.

0 – определенно это так

1 – наверно, это так

2 – лишь в очень малой степени это так

3 – совсем не способен

5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове.

3 – постоянно

2 – большую часть времени

1 – время от времени и не так часто

0 – только иногда

6. Я испытываю бодрость.

3 – совсем не испытываю

2 – очень редко

1 – иногда

0 – практически все время

7. Я легко могу сесть и расслабиться.

0 – определенно это так

1 – наверно это так

2 – лишь изредка это так

3 – совсем не могу

8. Мне кажется, что я стала все делать очень медленно.

3 – практически все время

2 – часто

1 – иногда

0 – совсем нет

9. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь.

0 – совсем не испытываю

1 – иногда

2 – часто

3 – очень часто

10. Я не слежу за своей внешностью.

3 – определенно это так

2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 – может быть, я стала меньше уделять этому времени

0 – я слежу за собой так же, как и раньше

11. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться.

3 – определенно это так

2 – наверно это так

1 – лишь в некоторой степени это так

0 – совсем не испытываю

12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения.

0 – точно так же, как и обычно

1 – да, но не в той степени, как раньше

2 – значительно меньше, чем обычно

3 – совсем так не считаю

13. У меня бывает внезапное чувство паники.

3 – очень часто

2 – довольно часто

1 – не так уж часто

0 – совсем не бывает

14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или теле-программы.

0 – часто

1 – иногда

2 – редко

3 – очень редко

При интерпретации учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются три области его значений:

0-7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия

11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

2.1.5. Методики оценки кооперативности и контроля над бронхиальной астмой

Для выявления уровня кооперативности использовали оригинальную анкету (Приложение 3), состоящую из 21 утверждения, на которые пациент отвечал утвердительно или отрицательно. Утверждения сгруппированы в 5 блоков, характеризующих дисциплину лечения, удовлетворенность проводимым лечением, комплаенс больного, мнение больного о заболевании, преодоление болезни. На основании утвердительных и отрицательных ответов проводили разделение пациентов на лиц с высокой и низкой кооперативностью.

Контроль БА оценивали при помощи теста АСТ (Asthma Control Test – АСТ™) [12, 250]. Тест по контролю над астмой состоит из 5 вопросов, на каждый из которых предлагается 5 вариантов ответа, соответствующих определенному баллу. Сумма 25 баллов означает полный контроль БА. Сумма 20-24 баллов соответствует частично контролируемому течению БА. Сумма менее 20 баллов указывает на неконтролируемое течение БА.

2.1.6. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» [84] следующими методами:

1. Для характеристики вариационных рядов оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова–Смирнова, Пирсона–Мизеса. Если выборка соответствовала гауссовому типу распределения, использовался непарный и парный критерий t (Стьюдента), при негауссовом распределении применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me (Q1; Q3)$).

2. Критерии различия показателей. Для определения достоверности различий между средними значениями сравниваемых параметров использовали критерий Стьюдента (парный, непарный). Принимались во внимание уровни значимости (p) – 0,05; 0,01; 0,001. Для нахождения p по непарному критерию принимали число степеней свободы $f = n_1 + n_2 - 2$, по парному $f = 2n - 1$. В случае негауссовых распределений использовали непараметрический критерий сравнения Вилкоксона-Манна-Уитни.

3. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (критерий Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 срав-

нивали с граничными значениями 3,84 для 5%-ой вероятности и 6,63 для 1%-ой вероятности нулевой гипотезы [28].

4. Корреляционный анализ. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ по Пирсону и непараметрический по Спирмену, рассчитывали коэффициент корреляции. В случае обнаружения достоверной корреляции выводили уравнение регрессии. В качестве критического уровня значимости (p) принималось значение 0,05.

5. Дискриминантный анализ. Определяли дискриминантную функцию с вероятностью различий не менее 95%, и выводили дискриминантное уравнение.

6. Отношение шансов (ОШ) при сравнении двух групп рассчитывали как частное от деления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе. Для ОШ рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ).

2.2. Клиническая характеристика обследованного контингента

В исследовании участвовали больные БА, госпитализированные или посещавшие амбулаторно клинику ДНЦ ФПД за период с 2011 по 2021 гг. Отбор больных для исследования проводился с учетом клинических данных и результатов предварительных исследований функциональных расстройств в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» [168].

Выборка больных для клинического исследования формировалась в соответствии со следующими критериями включения и исключения.

Критерии включения.

- взрослые (> 18 лет) больные БА легкой и средней степени тяжести, обоего пола;
- диагноз БА > 6 мес.;

- поддерживающая терапия без изменений за последний месяц;
- отсутствие госпитализации за последний месяц;
- наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения.

- тяжелое течение БА;
- обострение БА или сопутствующей хронической соматической патологии;
- декомпенсированная соматическая патология;
- злокачественное заболевание на этапе паллиативного лечения;
- соматическая патология, способная влиять на психическое состояние пациента или затруднявшая обследование;
 - признаки тяжелой психической патологии: органическое психическое расстройство, эндогенные психозы, психические и поведенческие нарушения вследствие применения психоактивных веществ, умственная отсталость;
- пациенты, находившиеся на лечении у психолога или психотерапевта;
- невозможность заполнить анкеты пациентов;
- отсутствие информированного согласия пациента.

В связи с поставленными задачами были обследованы 406 больных БА, в том числе 195 больных БА легкой степени тяжести (средний возраст $29,5 \pm 1,9$ лет), 211 больных БА средней степени тяжести (средний возраст $41,2 \pm 1,8$ лет). Медиана возраста пациентов в общей выборке больных БА составила 32,0 [27,0; 42,0] лет. Частоты распределения по возрасту представлены на рис. 1.

Среди обследованных больных преобладали лица женского пола: 257 (63%) женщин и 149 (37%) мужчин. Достоверных отличий по возрасту среди мужчин и женщин, принявших участие в исследовании, не отмечалось.

Медиана веса пациентов в общей выборке составила 73,0 [63,0; 87,0] кг.

Средний вес пациентов с легкой БА – $76,6 \pm 3,2$ кг, среднетяжелой БА – $76,2 \pm 2,0$ кг. Частоты распределения по весу представлены на рис. 2.

Средний рост обследованных пациентов с легкой БА составил $170,5 \pm 1,2$ см, со среднетяжелой БА $166,8 \pm 1,2$ см.

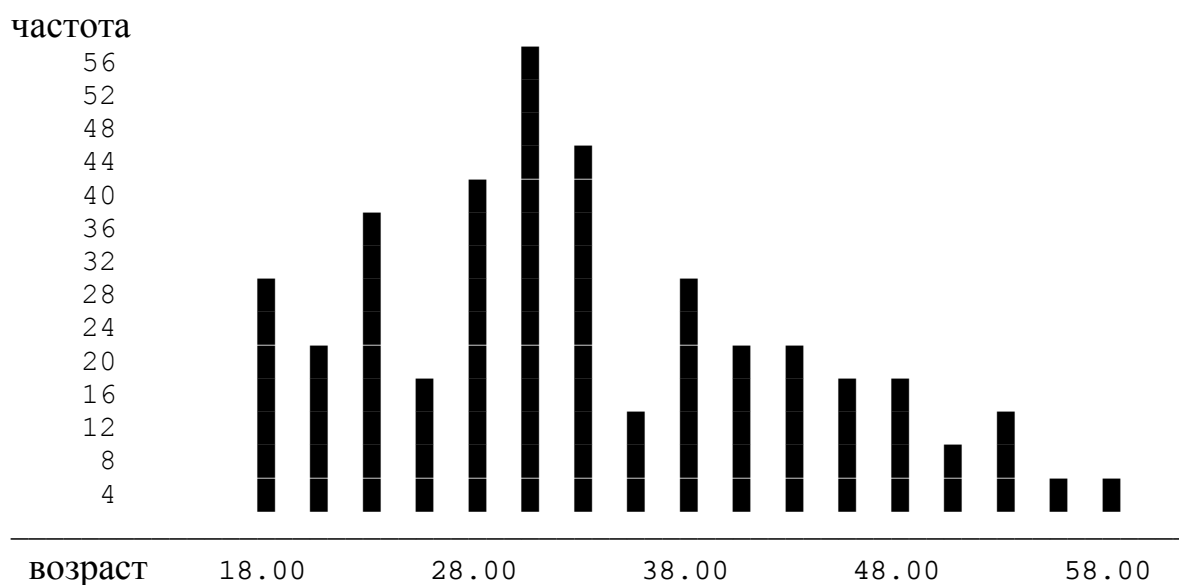


Рисунок 1 – Частоты распределения контингента больных БА по возрасту

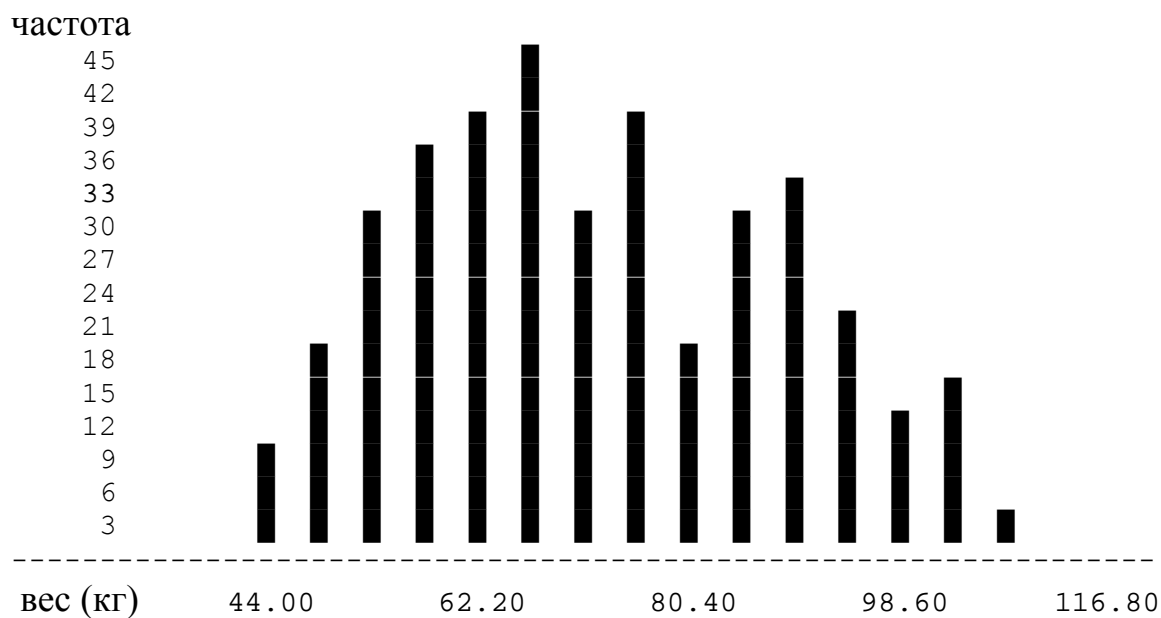


Рисунок 2 – Частоты распределения контингента больных БА по весу

254 (63%) больных имели смешанную форму БА, 72 (18%) – аллергиче-

скую, у 80 (20%) больных выявлена неаллергическая форма. На момент начала исследования неконтролируемое течение БА (менее 20 баллов АСТ) выявлено у 82% больных, частично контролируемое (21-24 баллов АСТ) – у 18%.

При анализе анамнестических данных обращали особое внимание на такие триггеры симптомов астмы как физическая нагрузка, погодные условия, стрессовые ситуации и др. У 53% пациентов (215 человек) дебют болезни совпал с различными психотравмирующими ситуациями (неприятностями в семейной жизни или на работе, переменой места жительства, беременностью и тяжелыми родами, смертью близких и т.п.).

По данным изучения наследственного анамнеза, 39% обследованных больных сообщили о наличии близких родственников, страдавших БА, хроническими заболеваниями дыхательной системы и/или аллергическими заболеваниями. На момент обследования 105 пациентов (29%) курили. В группе активно курящих ИК варьировал от 1,2 до 35 пачек-лет, в среднем $12,9 \pm 1,9$ пачек-лет. 54 больных (15%) курили в прошлом. Сопутствующие заболевания выявлены по данным анамнеза и результатов комплексного обследования у 44,6% пациентов (табл. 2). Из 181 больных БА с наличием коморбидных состояний у 115 было выявлено одно, а у 65 – два и более сопутствующих заболеваний. При исследовании социального статуса больных выяснено, что обследованный контингент составили 5% рабочих различных специальностей, 87% служащих, 4% студентов и 4% неработающих.

Главными клиническими симптомами БА были приступы удушья, кашель и одышка. В период обращения приступы удушья беспокоили 199 пациентов (49%). У 51% больных они возникали преимущественно в дневное время, у 35% пациентов преобладали ночные приступы. Дыхательный дискомфорт отмечали 171 человек (42%). Одышка при физической нагрузке беспокоила 154 пациентов (38%), преимущественно со среднетяжелым течением заболевания. По мере нарастания тяжести БА достоверно увеличивалось количество дневных и ночных приступов удушья (табл. 3).

Таблица 2 - Сопутствующая патология у обследованных больных
 бронхиальной астмой

Нозологическая форма	Число больных	% к общему числу
Атопические расстройства (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопическая экзема/дерматоз)	49	12,1
Хронический бронхит	17	4,2
ХОБЛ	8	2,0
Хронический ринит	87	21,4
Хронический синусит	16	3,9
Полипы носа	9	2,2
Хронический фарингит	21	5,2
Хронический ларингит	7	1,7
Хронический холецистит	17	4,2
Хронический панкреатит	5	1,2
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	33	8,1
Язвенная болезнь	6	1,5
Хронический пиелонефрит	23	5,7
Мочекаменная болезнь	4	1,0
Ишемическая болезнь сердца	13	3,2
Артериальная гипертензия	34	8,4
Хроническое легочное сердце	4	1,0
Эндемический зоб	29	7,1
Ожирение/избыточный вес	46	11,3
Сахарный диабет	11	2,5
Заболевания костно-суставной системы	14	3,4

Таблица 3 - Количество дневных и ночных приступов удушья, потребность в β_2 -агонистах и вариабельность ПСВ у больных БА ($M \pm m$)

Показатели	легкая БА n=195	среднетяжелая БА n=211
Приступы удушья днем (число/сут.)	1,8 \pm 0,23	4,3 \pm 1,19 p<0,05
Приступы удушья ночью и/или рано утром (число/нед.)	0,7 \pm 0,13	2,0 \pm 0,34 p<0,001
Неотложная потребность в β_2 -агонистах (ингал./сут)	1,9 \pm 0,58	3,5 \pm 0,73 p>0,05
Вариабельность ПСВ, %	22,0 \pm 3,28	29,3 \pm 4,32 p>0,05

В табл. 4 отражены средние значения показателей вентиляционной функции легких по данным спирографии, а также изменений показателей в ходе проведения бронходилатационной пробы с ингаляцией сальбутамола.

При комплексном исследовании сердечно-сосудистой системы симптомы компенсированного хронического легочного сердца выявлены у 4 (1,0%) больных. Электрокардиографически у 56 (14%) больных БА обнаружено повышение нагрузки на правые отделы сердца, у 32 (8%) – гипертрофия правых отделов сердца у 29 (7%) – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, у 138 (34%) – обменные нарушения в миокарде.

По данным эхокардиографии, у 33% обследованных больных БА выявлено увеличение толщины передней стенки правого желудочка, у 11% – увеличение диастолических размеров правого желудочка, у 14% – повышение среднего давления в легочной артерии.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, повышение экспираторной воздухонаполненности легких выявлено в 48% случаев, усиление легочного рисунка – в 14%, деформация легочного рисунка – в 3%.

Ни у одного из включенных в исследование пациентов не было обнаружено инфильтративных или очаговых изменений в легких.

Таблица 4 - Показатели спирографии обследованного контингента (n=604)

Показатели	M±m
ФЖЕЛ	103,9±0,80
ОФВ ₁	90,3±0,97
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	86,7±0,70
ПОС	91,7±1,14
МОС ₅₀	64,5±1,27
МОС ₇₅	56,3±1,36
СОС ₂₅₋₇₅	63,3±1,42
ΔФЖЕЛ	7,4±0,68
ΔОФВ ₁	15,3±0,93
ΔПОС	15,4±0,97
ΔМОС ₅₀	34,2±1,77
ΔМОС ₇₅	36,6±2,24

Примечание. Исходные показатели спирографии приведены в % от должных величин, изменения показателей в ходе бронходилатационной пробы (Δ) – в % от исходных значений.

При изучении аллергологического анамнеза установлено, что 92% больных предъявляли жалобы на повышенную чувствительность к действию определенных триггеров. Из бытовых аллергенов чаще всего симптомы БА провоцировала домашняя пыль, из эпидермальных – шерсть домашних животных, из пыльцевых – пыльца полыни и березы, из пищевых – мед и цитрусовые, из лекарственных – аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики. Содержание общего иммуноглобулина Е в сыворотке

крови было повышено у 53% пациентов из общего числа обследованных.

Больные БА, вошедшие в исследование, получали поддерживающую базисную противовоспалительную терапию, основанную на ступенчатом или пошаговом подходе, в соответствии с требованиями GINA [168]. Для достижения и поддержания контроля над заболеванием использовали препараты ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА): беклометазона дипропионат (Беклазон Эко[®], Norton Healthcare, Великобритания), сальметерол/флутиказона пропионат (Серетид[®], GlaxoSmithKline, Великобритания), будесонид/формотерол (Симбикорт[®], Astra Zeneca, Швеция), экстремелкодисперсный беклометазон/формотерол (Фостер[®], Chiesi, Италия). Среднесуточная доза ингаляционного кортикостероида в пересчете на беклометазон для больных БА легкой степени тяжести составила 200-500 мкг, средней степени тяжести >500-1000 мкг [168]. Для симптоматической терапии по требованию применяли β_2 -агонисты короткого действия - фенотерол («Беротек Н[®]», Boehringer Ingelheim, Германия), сальбутамол («Вентолин[®]», GlaxoSmithKline, Великобритания) или комбинированный бронхолитик короткого действия ипратропия бромид+фенотерол («Беродуал Н[®]», Boehringer Ingelheim, Германия).

Глава 3. ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

3.1. Качество жизни и гиперреактивность дыхательных путей

3.1.1. Качество жизни у больных бронхиальной астмой с гипоосмотической гиперреактивностью дыхательных путей

Опрошены и обследованы 176 больных БА в возрасте от 18 до 62 лет, проживающих на территории Амурской области, имевших длительность заболевания от 1,5 до 25 лет. По результатам бронхопровокационной пробы с ИДВ были сформированы две группы. В первую вошли 78 пациентов с гипоосмотической ГДП (из них 28 мужчин, 50 женщин), во вторую – 98 пациентов без гипоосмотической ГДП (из них 36 мужчин и 62 женщины). Средний возраст пациентов составил $39,1 \pm 1,3$ лет.

При проведении сравнительного анализа общего КЖ констатированы статистически высоко достоверные различия по доменам физического и психосоциального компонентов здоровья (табл. 5). Пациенты с наличием гипоосмотической ГДП были значительно ограничены состоянием своего здоровья при выполнении повседневной физической нагрузки, в ролевом функционировании, испытывали достоверно больше болевых ощущений, имели низкий уровень жизнеспособности, эмоциональное состояние значительно ограничивало их активность. Отмечено существенное негативное влияние гиперреактивности на психосоциальную сторону КЖ пациентов, а низкую оценку уровня жизнеспособности можно рассматривать как фактор риска развития психоэмоциональных нарушений. Это подтверждается субъективной оценкой больными своего психического здоровья, то есть степени спокойствия, уверенности и эмоциональной бодрости, которая в группе респондентов с наличием гипоосмотической ГДП была достоверно ниже. По данным корреляционного анализа нами выявлены тесные взаимоотношения между ролевым вли-

янием эмоциональной сферы (РЭ) на КЖ и уровнем тревоги ($r=-0,42$; $p<0,01$) и депрессии ($r=-0,56$; $p<0,001$) в этой группе.

Таблица 5 - Показатели качества жизни по вопроснику SF-36

Показатель	1 группа n=78	2 группа n=98
ФА	58,8±2,4	74,9±2,3 $p<0,001$
РФ	50,7±4,4	74,5±3,4 $p<0,001$
Б	60,1±3,6	81,8±2,7 $p<0,001$
ОЗ	40,2±2,8	59,1±2,3 $p<0,001$
ЖС	49,1±2,7	67,4±1,8 $p<0,001$
СА	64,0±2,6	78,5±2,3 $p<0,001$
РЭ	54,9±4,8	81,0±2,8 $p<0,001$
ПЗ	59,6±2,9	72,7±2,1 $p<0,001$

Влияние гипоосмотической ГДП на снижение КЖ подтверждалось наличием достоверной корреляции между величиной падения $ОФВ_1$ в ответ на ингаляцию дистиллированной воды и рядом доменов SF-36 в общей группе больных БА: ОЗ ($r=-0,3$, $p<0,001$), ЖС ($r=-0,3$, $p<0,001$), СА ($r=-0,3$, $p<0,001$), ПЗ ($r=-0,1$, $p<0,05$). В 1 группе больных найдена статистически достоверная корреляция между падением пиковой скорости выдоха в ответ на ингаляцию дистиллированной воды, также отражающим степень гипоосмотической ГДП, и доменом ЖС ($r=-0,29$; $p<0,05$), а также между падением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после

бронхопровокации с гипоосмотическим стимулом и доменами ФА ($r=-0,31$ $p<0,05$) и РФ ($r=-0,28$ $p<0,05$).

Отдельного внимания заслуживает показатель общего здоровья (ОЗ), который имел абсолютные различия у больных БА в зависимости от наличия гипоосмотической ГДП (табл. 5). Субъективное восприятие человеком своего общего состояния имеет отношение ко многим факторам, но далеко не все они связаны с реальными проблемами здоровья. Данный критерий чувствителен к факту наличия заболевания, и в случае выявления последнего показатель «Общее здоровье» демонстрирует достаточно быстрое снижение. Однако на определенном этапе прогрессирования заболевания перестает влиять на субъективное восприятие здоровья. Согласно проведенным исследованиям, величина показателя ОЗ в популяции не снижается ниже 20%, в отличие от других критериев КЖ [95]. Наличие достоверных различий этого параметра и найденная нами корреляция между доменом ОЗ и падением $ОФВ_1$ в ответ на гипоосмолярную бронхопровокацию ($r=-0,3$; $p<0,01$) указывает на очевидность влияния степени гипоосмотической ГДП на восприятие общего состояния здоровья больных БА.

Сравнение показателей специфического КЖ при помощи вопросника AQLQ выявило ожидаемые различия по домену «Окружающая среда». Больные с наличием гипоосмотической ГДП чаще напрямую связывали ухудшение самочувствия с колебаниями метеоусловий: изменением влажности, туманом, колебанием среднесуточных температур и, в меньшей степени, с пылью или появлением резких запахов. По данным вопросника, вынужденный отказ от выхода из помещения по вышеуказанным причинам влечет за собой сужение линейки повседневной деятельности и в значительной степени накладывает физические ограничения на её выполнение. Это подтверждает выявленное нами достоверное, но менее значимое различие по шкале «Активность» (табл. 6). Представляется интересным, что проведенные нами ранее исследования у пациентов с холодовой ГДП не выявили различий в специфическом КЖ именно по домену «Окружающая среда».

Таблица 6 - Показатели качества жизни по вопроснику AQLQ

Показатель	1 группа n=78	2 группа n=98
Активность	3,7±0,1	6,1±1,0 p<0,05
Симптомы	4,0±0,1	6,5±1,2 p>0,05
Эмоции	4,1±0,2	6,5±1,1 p>0,05
Окружающая среда	3,4±0,2	5,9±0,6 p<0,001
Общее КЖ	4,0±0,1	5,9±0,6 p<0,05

Нами не обнаружено достоверных различий по шкалам симптомов и эмоций. У большинства респондентов частота симптомов характеризовалась непродолжительностью или редким эпизодом, проявление симптоматики лишь незначительно или минимально ограничивало выбор вида повседневной деятельности и не сокращало количества времени, затрачиваемого на работу. Эмоциональная озабоченность астмой характеризовалась как «редкий эпизод», но при этом общий показатель КЖ был достоверно ниже у больных с наличием гипоосмотической ГДП (4,1±0,1 и 5,9±0,6 баллов, p<0,05). Отсутствие различий по домену «эмоции» можно объяснить возрастным составом респондентов. По данным исследования ИКАР [31], в возрастной группе населения от 35 до 44 лет отмечается увеличение роли негативного влияния БА на эмоциональную сферу пациента, которая достигает средних значений к возрасту 45-54 лет и максимальных значений в возрастной группе от 65-74 лет. В нашем исследовании зарегистрирован средний возраст 39,1±1,3 лет в обеих группах.

В общей совокупности обследованных показатель клинического уровня тревоги составил 5%, и мы не зафиксировали достоверных различий между

группами, но функциональная составляющая психического здоровья (ПЗ) по результатам корреляционного анализа напрямую зависела от уровня тревожности ($r=-0,4$; $p<0,01$). В группе больных с гипоосмотической ГДП показатель депрессии по шкале HADS был достоверно выше, чем во 2-й группе ($7,33\pm 0,6$ и $3,89\pm 0,4$ баллов, соответственно, $p<0,001$), что в значительной степени определяло нарастание роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности: коэффициент корреляции между шкалой «Депрессия» по HADS и доменом РЭ по SF-36 $r=-0,56$ ($p<0,001$).

На момент обследования у значительной части больных с наличием гипоосмотической ГДП констатировано неконтролируемое течение астмы. Лишь у 12% респондентов был зарегистрирован частичный контроль над заболеванием. В группе пациентов с отсутствием гипоосмотической ГДП у 2% респондентов отмечался полный, у 26% – частичный контроль астмы, остальные имели неконтролируемое течение. В среднем в группе больных с гипоосмотической ГДП зарегистрирован достоверно худший контроль по сравнению со 2 группой: $13,06\pm 0,5$ и $18,54\pm 0,4$ баллов АСТ, соответственно ($p<0,001$). При этом в данной группе больных установлена обратная корреляция между величиной падения $ОФВ_1$ в ответ на ингаляцию дистиллированной воды и уровнем контроля астмы по вопроснику АСТ ($r=-0,45$; $p<0,001$). Кроме того, по данным корреляционного анализа, выявлено существенное влияние депрессивного состояния на уровень контроля как в общей группе ($r=-0,45$; $p<0,001$), так и в группе больных с гипоосмотической ГДП ($r=-0,41$; $p<0,05$).

Таким образом, следует заключить, что в условиях континентального климата КЖ у больных БА с наличием гипоосмотической ГДП достоверно ниже по всем доменам вопросника SF-36. Наиболее значимое ухудшение КЖ, согласно специфическому опроснику AQLQ, зафиксировано по домену «Окружающая среда», что наглядно демонстрирует негативное влияние неблагоприятных погодных условий на составляющие компоненты жизнедеятельности больных БА. Наличие гипоосмотической ГДП у больных БА выводит климатические факторы на передний план в низкой оценке ими своего КЖ. Соци-

ально-психологический компонент здоровья у больных БА с гипоосмотической ГДП в значительной мере зависит от показателей тревоги и депрессии. Неудовлетворительный контроль БА у больных с гипоосмотической ГДП опосредован психоэмоциональным состоянием пациента и усугубляется нарушением бронхиальной проходимости.

3.1.2. Особенности качества жизни больных бронхиальной астмой с гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей

Для решения поставленной задачи опрошены и обследованы 76 больных БА лёгкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст составил $40,2 \pm 1,2$ лет), проживающих на территории Амурской области, имевших длительность заболевания от 1,5 до 25 лет. Отбор больных осуществлялся с учётом клинических данных и результатов предварительных исследований функции внешнего дыхания. В выборку не включались пациенты с тяжелой БА, органическими психическими расстройствами и находившиеся на лечении у психолога или психотерапевта. По результатам проведения бронхопровокационной пробы с ингаляцией гипертонического раствора хлорида натрия сформированы две группы больных БА. В первую группу включены 34 пациента (из них 13 мужчин, 21 женщина) с диагностированной гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей, во вторую 42 пациента (15 мужчин и 27 женщин) с отсутствием бронхоконстрикторной реакции на гиперосмотический стимул.

Сравнительный анализ общего КЖ (табл. 7) выявил единственное статистически достоверное различие, характеризующее физический компонент здоровья (домен ФА вопросника SF-36): пациенты с наличием гиперосмотической ГДП отмечали существенные ограничения в выполнении интенсивных и длительных физических нагрузок: бег, прогулка более 1,5 км и занятия спортом вынуждали уменьшать объём физической активности, либо требовали дополнительных усилий.

Таблица 7 - Показатели качества жизни по вопроснику SF-36

(M±m, в баллах)

Показатель	1 группа n=36	2 группа n=54
ФА	67,3±2,4	77,1±2,4 p=0,029
РФ	49,0±6,2	56,8±5,3 p=0,356
Б	68,8±5,0	73,1±3,6 p=0,484
ОЗ	53,4±3,5	51,8±2,6 p=0,715
ЖС	56,3±3,8	63,9±3,0 p=0,124
СА	51,3±2,4	52,5±2,3 p=0,733
РЭ	63,1±5,8	72,5±5,3 p=0,259
ПЗ	69,3±3,2	73,0±2,4 p=0,359

Негативное влияние гиперреактивности на физическую составляющую общего КЖ подтверждалось наличием достоверной корреляции между падением ОФВ₁/ФЖЕЛ и доменом ФА ($r=0,35$, $p<0,05$). По остальным доменам вопросника SF-36 достоверных различий не было обнаружено.

Состояние здоровья респондентами отмечалось как «хорошее», они часто пребывали в уверенности и эмоциональной бодрости. Но при этом 48% из них вынуждены были сокращать количество времени, затрачиваемого на повседневную работу, и делали меньше, чем это было необходимо. Следует отметить, что при сравнении полученных данных с результатами проведенного

исследования гипосмотической ГДП обращает на себя внимание, что в последнем случае снижение показателей общего КЖ прослеживалось по всем доменам вопросника SF-36, в том числе, психосоциальная составляющая была достоверно хуже.

Несмотря на отсутствие достоверно значимых различий в группах по психосоциальному блоку вопросов, корреляционный анализ продемонстрировал прямое влияние эмоциональных проблем (домен РЭ) на физическую сторону КЖ в группе с гиперосмотической ГДП: ФА ($r=0,40$, $p<0,05$) и РФ ($r=0,47$, $p<0,01$).

Сравнение показателей специфического КЖ при помощи вопросника AQLQ выявило достоверное негативное влияние болезни на психоэмоциональную сферу пациентов с наличием гиперосмотической ГДП (табл. 8).

Таблица 8 - Показатели качества жизни по вопроснику AQLQ
($M\pm m$, в баллах)

Показатель	1 группа n=36	2 группа n=54
Активность	4,1±0,2	4,7±0,2 p=0,053
Симптомы	4,4±0,2	4,9±0,2 p=0,168
Эмоции	4,1±0,2	4,9±0,2 p=0,042
Окружающая среда	4,1±0,3	4,8±0,2 p=0,950
Общее КЖ	4,27±0,1	4,85±0,1 p=0,045

Эмоциональная озабоченность астмой чаще оценивалась ими как «умеренная» или «незначительная», реже – как «сильная». Лишь 2% респондентов охарактеризовали проявление болезни как «редкий эпизод».

Несмотря на отсутствие достоверных различий по домену «Активность», обращает внимание смещение приоритетов актуальной повседневной деятельности в группе с наличием гиперосмотической ГДП. Только 4% респондентов внесли в вопросник регулярные занятия спортом как необходимые и оценили степень ограничения данного вида деятельности из-за астмы как «минимальную». Остальные респонденты отдавали предпочтение неспешным прогулкам, исключив значительные физические нагрузки из списка повседневной деятельности. Известно, что интенсивные и длительные физические нагрузки приводят к чрезмерному высушиванию дыхательных путей, возникающему в процессе гипервентиляции, и в сочетании с неблагоприятными условиями окружающей среды способны вызывать и поддерживать воспалительные изменения в бронхах [45]. Вышеописанными особенностями можно объяснить и достоверное снижение сводного показателя уровня КЖ по специфическому вопроснику AQLQ (табл. 8) у пациентов с гиперосмотической ГДП. В группе с неизменённой осмотической реактивностью 32% респондентов не испытывали во время занятий существенных физических ограничений, и данный вид деятельности для них продолжал оставаться актуальным.

Домен «Окружающая среда» вопросника AQLQ не выявил различий, что можно объяснить следующим обстоятельством. Даже самые сухие месяцы года с нередкими порывистыми ветрами в Амурской области имеют среднюю влажность не ниже 55%, поэтому вполне допустимо говорить лишь об эпизодическом присутствии гиперосмотического триггера в естественных климатических условиях, что затрудняет пациенту осознать его как причину плохого самочувствия. Вероятно, этим же объясняется отсутствие достоверных корреляционных зависимостей специфического КЖ от функциональных показателей дыхания. В то же время, как нами показано выше при изучении воздействия высокой влажности на КЖ больных с гипосмотической ГДП, респонденты декларировали данный метеофактор как один из основных, негативно влияющих на ухудшение их самочувствия.

В предыдущем разделе исследований мы не зафиксировали различий по

уровню тревоги по шкале HADS между группами больных с гипосмотической ГДП и её отсутствием, тогда как показатель депрессивных расстройств был достоверно выше в первой группе. В настоящем исследовании влияние тревожно-депрессивных расстройств на общее и специфическое КЖ оказалось более значимым: в общей совокупности больных частота клинического уровня тревоги составила 11%. При этом в группе больных с наличием гиперосмотической ГДП уровень тревоги по шкале HADS был достоверно выше, чем во второй группе ($7,76 \pm 0,61$ и $5,43 \pm 0,50$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). Аналогичный тренд выявлен по шкале «Депрессия»: абсолютный показатель расстройств в группе больных с гиперосмотической ГДП в среднем соответствовал субклиническому уровню и был достоверно выше, чем во второй группе ($6,03 \pm 0,5$ и $3,7 \pm 0,4$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). Отрицательное влияние эмоциональной экспрессии на субъективную оценку жизненного тонуса определялось наличием достоверной корреляции между шкалой «Депрессия» по HADS и доменом ЖС по SF-36 ($r = -0,46$, $p < 0,05$), при том, что уровень жизнеспособности взрослого населения России составляет всего 54,5% от максимально возможного [93]. Тесная коррелятивная связь, отражающая модулирующую роль эмоциональных нарушений в формировании пониженной физической активности больных с гиперосмотической ГДП, зарегистрирована между доменом ФА вопросника SF-36 и уровнем тревоги ($r = -0,47$, $p < 0,01$) и депрессии ($r = -0,52$, $p < 0,01$) по шкале HADS.

Согласно данным АСТ, на момент обследования в обеих группах контроль над заболеванием был на неудовлетворительном уровне. В общей группе полный контроль отмечен только у 1% респондентов. Лишь у 27% больных с наличием гиперосмотической ГДП и у 39% с её отсутствием зарегистрирован частичный контроль над заболеванием. При этом достоверно худший контроль выявлен в группе больных с гиперосмотической ГДП ($14,8 \pm 0,9$ и $17,3 \pm 0,7$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). Выявленные корреляции по шкалам «Симптомы» и «Эмоции» специфического вопросника AQLQ с показателями АСТ ($r = 0,54$, $p < 0,001$ и $r = 0,58$, $p < 0,001$, соответственно) свидетельствуют о серьёз-

ном влиянии сопутствующей психической дисфункции на качество контроля над заболеванием.

Обнаруженная тесная корреляционная связь уровня контроля над БА с доменами «Симптомы» и «Эмоции» вопросника AQLQ у больных с гиперсмотической ГДП позволила предложить регрессионную модель, обеспечивающую высокую степень точности прогноза достижения контроля болезни по параметрам специфического КЖ:

$$ACT = 5,0 + 0,81 \times \text{Симптомы} + 1,5 \times \text{Эмоции},$$

где ACT – уровень контроля астмы по вопроснику Asthma Control Test (в баллах), Симптомы и Эмоции - соответствующие домены вопросника AQLQ (в баллах). Регрессия значима с вероятностью 99,9%

Таким образом, наличие гиперсмотической ГДП у больных БА, в первую очередь, накладывает ограничения на физический компонент общего КЖ, сужая линейку физической активности. Низкая самооценка физического состояния напрямую зависит от функции внешнего дыхания и усугубляется интервенцией эмоциональных проблем. Негативное влияние гиперреактивности на эмоциональную сферу усиливается при самооценке специфического КЖ и существенно снижает его общий уровень. Нестабильное психоэмоциональное состояние в альянсе с ГДП обуславливают низкий контроль над заболеванием. Наличие даже субклинического уровня тревоги и депрессии усиливает влияние эмоциональной составляющей на снижение самооценки КЖ. Созданные математические модели позволяют по показателям КЖ прогнозировать степень бронхоконстрикторной реакции в ответ на действие гиперсмотического стимула, а также уровень контроля БА у больных с гиперсмотической ГДП.

3.1.3. Особенности качества жизни больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку

Для решения поставленной задачи опрошены и обследованы 109 боль-

ных БА лёгкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил $39,4 \pm 1,3$ лет), проживающих на территории Амурской области. Длительность заболевания составляла от 1,5 до 23 лет. По реакции дыхательных путей на физическую нагрузку сформированы две группы больных БА. В первую вошел 41 пациент (из них 15 мужчин и 26 женщин) с постнагрузочным бронхоспазмом, во вторую – 68 (22 мужчин и 46 женщин) пациентов, не имевших патологической реакции со стороны бронхиального дерева на физическую нагрузку. Сравнимые группы не имели различий по возрасту ($36,2 \pm 1,3$ и $37,1 \pm 1,1$ лет, соответственно, $p=0,6026$), росту ($167 \pm 1,2$ и $169 \pm 1,0$ см, соответственно, $p=0,1632$) и весу ($75,5 \pm 1,9$ и $73,4 \pm 1,0$ кг, соответственно, $p=0,4351$).

По реакции дыхательных путей на физическую нагрузку группы имели достоверные различия по следующим параметрам: ОФВ₁ перед физической нагрузкой на тредмиле ($2,96 \pm 0,09$ и $3,27 \pm 0,10$ л/с, $p=0,0259$); изменение ОФВ₁ после физической нагрузки на 1 мин восстановительного периода (Δ ОФВ₁1) ($-6,47 \pm 1,71$ и $1,88 \pm 0,61\%$, $p=0,00001$); изменение ОФВ₁ после физической нагрузки на 10 мин. восстановительного периода (Δ ОФВ₁10) ($-20,88 \pm 1,98$ и $-0,33 \pm 0,52\%$, $p < 0,0001$). Анализ общего КЖ по вопроснику SF-36 (табл. 9) показал, что наличие гиперреактивности физического усилия накладывает очевидные ограничения на объём привычных физических нагрузок у больных БА, усиливая негативное влияние физических проблем (РФ) на течение повседневной деятельности по сравнению с группой, у которой бронхиальная гиперреактивность на физическую нагрузку отсутствовала.

Второе статистически достоверное различие установлено по домену социальной активности (СА). Действительно, несмотря на то, что средний возраст респондентов в обеих группах соответствовал возрасту оптимальной физической и социальной активности взрослого населения [93], подавляющее большинство опрошенных из 1 группы пребывали в ожидании, что их здоровье ухудшится, и в этой связи ограничивали общение с друзьями и коллегами, а повседневный объём физических нагрузок сузили до рамок домашней рабо-

ты. В этой же группе на вопрос о физической боли «слабое» или «очень слабое» её присутствие отметили 86% опрошенных. В группе без гиперреактивности на физическую нагрузку таковых оказалось 22%. Негативное влияние постнагрузочной гиперреактивности на физическую составляющую общего КЖ подтверждалось наличием достоверной корреляции между изменением $ОФВ_1$ на 10 минуте восстановительного периода после физической нагрузки и доменом боли (Б) ($r=0,43$; $p<0,01$).

Таблица 9 - Показатели качества жизни по вопроснику SF-36

($M \pm m$, в баллах)

Показатель	1 группа n=41	2 группа n=68
ФА	69,2±3,4	73,9±2,7 p=0,2797
РФ	50,8±6,2	65,9±4,5 p=0,0488
Б	65,8±4,8	73,8±3,6 p=0,1860
ОЗ	51,4±3,2	53,1±3,3 p=0,7302
ЖС	60,8±3,8	61,1±2,8 p=0,5351
СА	53,5±3,7	63,9±3,3 p=0,0405
РЭ	64,4±6,5	66,3±4,7 p=0,8076
ПЗ	69,3±4,1	72,2±2,4 p=0,5128

Несмотря на то, что боль как клинический симптом для БА нехарактерна, в повседневной жизни эпизоды острого бронхоспазма в ответ на физиче-

скую нагрузку, особенно в условиях низких температур и изменённой влажности воздуха, сопровождаемые хрипами, одышкой и приступообразным кашлем, вербализуются больными в сводное понятие «боль» - смысловой аналог удушья. Как критерий КЖ, боль отражает, главным образом, эмоциональные переживания, наличие и негативное влияние которых подтверждает корреляция между доменами РЭ и РФ ($r=0,55$; $p<0,001$). По остальным доменам вопросника SF-36 достоверных различий не было обнаружено, и эти результаты сопоставимы с результатами, полученными нами в предыдущем исследовании.

При сравнении показателей специфического КЖ по вопроснику AQLQ показаны достоверные различия по всем доменам, за исключением домена «Активность» (табл. 10).

Таблица 10 - Показатели качества жизни по вопроснику AQLQ
($M \pm m$, в баллах)

Показатель	1 группа n=41	2 группа n=68
Активность	4,0±0,2	4,7±0,1 p=0,5807
Симптомы	3,7±0,2	4,6±0,2 p=0,0048
Эмоции	3,8±0,2	4,9±0,5 p=0,0013
Окружающая среда	3,7±0,2	4,4±0,5 p=0,0293
Общее КЖ	4,0±0,1	4,8±0,1 p=0,0002

Известно, что астма в большей степени снижает активную деятельность у лиц физического труда [93]. Анализ анкет показал, что 76% из всех обследованных респондентов были заняты интеллектуальным трудом. Не исключено,

что физическая составляющая КЖ респондентов с таким видом деятельности в меньшей степени попадает под влияние заболевания, чем у лиц с физическим трудом. Также можно предположить, что наличие у пациентов навыков самостоятельного ведения помогает оптимально распределить нагрузку, не исключая её полностью. В этой связи индифферентность домена «Активность» вполне оправдана. Вероятно, осознаваемый существенный физический дискомфорт, повлекший отказ от спортивного досуга, простимулировал повышенное внимание к симптомам астмы в группе с постнагрузочным бронхоспазмом.

По домену «Симптомы» КЖ в этой группе было достоверно хуже, а корреляционный анализ указал на взаимосвязь между данным доменом и работоспособностью ($r=0,23$; $p<0,05$). Оценка эмоциональной озабоченности астмой находилась на «умеренном» и «сильном» уровне в группе с ГДП на физическую нагрузку и была достоверно менее выражена у пациентов с её отсутствием. При этом уровень шкалы эмоций оказался прямо пропорциональным ОФВ₁ на 10 минуте восстановительного периода после физической нагрузки ($r=0,27$; $p<0,01$).

Домен «Окружающая среда» вопросника AQLQ выявил достоверное различие, что заслуживает отдельного внимания, поскольку наши исследования с осмотическими триггерами таких различий не показали. Патологический феномен бронхоконстрикции при интенсивных физических нагрузках спровоцирован гипервентиляцией, приводящей к чрезмерному высушиванию дыхательных путей, и, как следствие, гиперосмолярности, которая формирует осмоиндуцированную реакцию бронхов, в том числе на холодный воздух [59]. Нами выявлены групповые различия по частоте встречаемости холодной ГДП в зависимости от реакции дыхательных путей на физическую нагрузку, которые определялись при помощи статистического критерия χ^2 : в первой группе – у 32 из 41 больных (78%), во второй группе – у 19 из 68 (28%) ($\chi^2=23,82$; $p<0,001$). Также зарегистрирована достоверная корреляционная связь между доменом «Окружающая среда» и изменением ОФВ₁ на 10 минуте

восстановительного периода после физической нагрузки в группе с изменённой реакцией ($r=0,23$; $p<0,05$). Полученные результаты указывают на сочетанное воздействие нескольких триггеров, усиливающих физический дискомфорт пребывания в болезни и выводящих окружающую среду в разряд значимых негативных факторов. Домен «Общее КЖ» является сводным показателем специфического КЖ, по которому констатировано высокодостоверное ухудшение (табл. 10) в первой группе. Здесь же, по данным корреляционного анализа, выявлена тесная связь с изменением $ОФВ_1$ на 1-й минуте восстановительного периода ($r=0,24$, $p<0,05$), свидетельствующая о прямой зависимости данного показателя от физической нагрузки.

Мы не зафиксировали межгрупповых различий в уровне тревоги по шкале HADS. В общей совокупности обследованных пациентов её средний показатель находился на субклиническом уровне. По результатам корреляционного анализа определена прямая зависимость эмоциональной составляющей психического здоровья от уровня тревожности в общем КЖ по шкале РЭ ($r=-0,36$, $p<0,01$) и специфическом КЖ по шкале «Эмоции» ($r=-0,25$, $p<0,01$) в группе с ГДП на физическую нагрузку. При анализе индивидуальных анкет констатировано, что психоэмоциональный фон у респондентов с нормальной реактивностью стабилен, они более уверены в оценке своего эмоционального состояния, определяют его как позитивное и не мешающее осуществлению социальных связей. Общий показатель по шкале «Депрессия» не превышал уровня нормы.

Согласно данным АСТ, в обеих группах контроль над заболеванием был на неудовлетворительном уровне. В общей группе полный контроль отмечен только у 1,8% респондентов. Достоверно худший контроль выявлен в группе больных с изменённой реактивностью на физическую нагрузку ($12,9\pm 0,6$ и $17,6\pm 0,6$ баллов, соответственно, $p=0,0001$), здесь же обнаружена корреляционная зависимость уровня контроля от изменения $ОФВ_1$ после физической нагрузки ($r=0,38$, $p<0,05$). В равной степени низкое качество контроля над заболеванием в группе с гиперреактивностью негативно влияло на психоэмоци-

ональный (РЭ) и физический (ФА) компоненты общего КЖ ($r=0,25$, $p<0,01$; и $r=0,35$, $p<0,001$, соответственно). Выявлены корреляции с показателями АСТ по всем шкалам специфического вопросника AQLQ: «Эмоции» ($r=0,36$, $p<0,01$), «Окружающая среда» ($r=0,23$, $p<0,05$) «Симптомы» ($r=0,35$, $p<0,01$) «Общее КЖ» ($r=0,48$, $p<0,001$), что свидетельствует о серьёзной необходимости повышения контроля над заболеванием. Исключение составил домен «Активность».

Таким образом, наличие ГДП на физическую нагрузку у больных БА накладывает ограничения на все составляющие общего и специфического КЖ. В большей степени изменения подвержены показатели специфического опросника AQLQ. Даже субклинический уровень тревожности по шкале HADS ухудшал эмоциональный тонус, что приводило к негативной самооценке КЖ, в первую очередь, по психосоциальной линейке, и накладывало ограничения на физический компонент общего КЖ у больных с постнагрузочным бронхоспазмом. Низкая самооценка физического состояния напрямую зависела от степени бронхоконстрикции в ответ на физическую нагрузку. Наличие постнагрузочной ГДП существенно ухудшало контроль над БА, от которого достоверно зависела низкая самооценка общего и специфического КЖ.

3.1.4. Сравнительная характеристика качества жизни больных бронхиальной астмой с различными типами гиперреактивности дыхательных путей на физические стимулы

Для решения поставленной задачи проанализированы результаты опроса и обследования 234 больных БА лёгкой и средней степени тяжести, в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил $39,4 \pm 1,3$ лет), из них женщин 156, мужчин 81, постоянно проживающих на территории Амурской области. Длительность заболевания на момент обследования составляла от 1,7 до 24 лет. В зависимости от наличия того или иного типа ГДП были сформированы 4 группы: в 1 группу включены 60 больных с холодовой, во 2 группу – 75 больных с

гипоосмотической, в 3 группу – 35 больных с гиперосмотической, в 4 группу – 64 больных с постнагрузочной ГДП (бронхоконстрикторной реакцией на дозированную физическую нагрузку). Сравнимые группы достоверно не различались по среднему возрасту пациентов, количеству женщин и мужчин.

При сравнении КЖ между группами статистические отличия получены по большинству шкал SF-36 (за исключением доменов РФ и Б), и их наличие и значимость варьировали в зависимости от сопоставляемых видов ГДП (табл. 11). Самые низкие показатели КЖ выявлены в 1 группе больных с холодовой ГДП по доменам ФА, РФ, Б и РЭ. Наименьшие показатели по доменам ОЗ, ЖС и ПЗ обнаружены у респондентов 2 группы. Большинство самых высоких показателей КЖ в сравниваемых группах установлено у больных 4 группы с постнагрузочной ГДП по доменам ФА, РФ, ЖС, РЭ и ПЗ. При проведении сравнительного анализа максимальное количество достоверных различий констатировано между показателями в группах с холодовой и постнагрузочной ГДП.

Линейка статистически значимых различий между группами больных БА с постнагрузочной и гипоосмотической ГДП выглядела менее существенной: ФА, ОЗ, ЖС и СА.

Достоверных различий в показателях КЖ между 1 и 2 группами не было выявлено ни в одном из доменов, несмотря на сильную тенденцию к более низким показателям по шкалам РФ и РЭ в 1 группе. Также не различались между собой по КЖ группы больных с гиперосмотической и постнагрузочной ГДП.

Минимальное количество различий отмечено между группами больных с холодовой и гиперосмотической ГДП. Показатели КЖ были достоверно хуже в 1 группе по доменам ОЗ и РЭ.

Патофизиологический феномен бронхоконстрикции при интенсивных физических нагрузках спровоцирован гипервентиляцией, приводящей к чрезмерному охлаждению и высушиванию дыхательных путей, и, как следствие, гиперосмолярности, то же самое происходит с бронхами в сухой сезон года.

Таблица 11 - Показатели качества жизни по вопроснику SF-36
($M \pm m$, в баллах)

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=75)	3 группа (n=35)	4 группа (n=64)
ФА	56,5±5,1	58,8±2,4 p>0,05	67,8±3,8 p>0,05 p ₁ >0,05	69,2±3,4 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
РФ	35,8±6,8	50,7±4,4 p>0,05	50,0±6,1 p>0,05 p ₁ >0,05	50,8±6,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Б	56,3±4,9	60,1±3,6 p>0,05	67,9±4,8 p>0,05 p ₁ >0,05	65,8±4,8 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ОЗ	40,9±2,2	40,2±2,8 p>0,05	53,2±3,4 p<0,01 p ₁ <0,01	51,5±3,2 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
ЖС	52,1±3,6	49,1±2,7 p>0,05	56,9±3,7 p>0,05 p ₁ >0,05	60,8±3,5 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
СА	55,4±4,4	64,0±2,6 p>0,05	52,4±2,6 p>0,05 p ₁ <0,01	53,5±3,8 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
РЭ	41,7±6,8	54,9±4,8 p>0,05	63,2±5,7 p<0,05 p ₁ >0,05	64,4±6,5 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ПЗ	61,3±3,1	59,6±2,9 p>0,05	68,8±3,2 p>0,05 p ₁ <0,05	69,3±4,0 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание. Здесь и далее: p – достоверность различий с показателями 1 группы, p₁ – с показателями 2 группы, p₂ – с показателями 3 группы.

Но существует принципиальное различие в особенностях действия триггерного фактора: при наличии постнагрузочной ГДП пациент может самостоятельно исключить или ограничить влияние физической нагрузки, в то время как практически невозможно исключить влияние климатических факторов на дыхательную систему в сезоны года с максимальным действием таких физических факторов как низкая температура и повышенная влажность. Этим объясняется более низкий уровень КЖ у больных 1 и 2 групп по сравнению с 4 группой.

В настоящем исследовании, в самооценке общего КЖ наиболее чувствительным оказался критерий «Общее здоровье». Данный домен вопросника SF-36 в значительной степени интегрирует как физическую, так и психосоциальную стороны самооценки здоровья. Его уровень продемонстрировал наибольшую зависимость от типа ГДП. Достоверные различия обнаружены в четырех из шести возможных вариантов сравнения между группами. Компоненты, характеризующие общее здоровье, не отличались значимо у респондентов с гипосмотической и холодовой ГДП, но в обеих группах они были сопоставимо низкими (табл. 11). При этом не было обнаружено корреляционных связей домена общего здоровья с показателями функции внешнего дыхания по данным спирометрии форсированного выдоха, что является свидетельством доминирующего влияния именно ГДП на низкую оценку здоровья. Отмечено, что субъективное восприятие человеком общего состояния здоровья чувствительно ко многим факторам, не всегда связанным с реальными проблемами со здоровьем [276].

По данным корреляционного анализа, при холодовой ГДП жизнеспособность (домен ЖС вопросника SF-36) зависела от уровня бронхиальной проходимости, тестируемой по величине $ОФВ_1$ ($r=0,40$; $p<0,05$), а уровень психического здоровья (домен ПЗ) определяла степень холодовой реактивности мелких дыхательных путей: $\Delta МОС_{50}$ ($r=0,83$; $p<0,05$) и $\Delta МОС_{75}$ ($r=0,80$; $p<0,05$). При гиперосмотической ГДП на оценку общего здоровья (домен ОЗ) влиял физический статус пациентов, оцениваемый по доменам ФА ($r=0,40$; $p<0,01$) и

РФ ($r=0,40$; $p<0,05$), а жизнеспособность (домен ЖС) подавлялась присутствием тревоги ($r=-0,46$; $p<0,01$). В группе больных с гиперосмотической ГДП отчетливое негативное влияние на оценку субъективных болевых ощущений оказывало наличие тревоги ($r=-0,36$; $p<0,05$) и депрессии ($r=0,43$; $p<0,05$), на восприятие общего здоровья влиял физический статус (домен ФА: $r=0,40$; $p<0,05$). Отрицательное влияние эмоциональной экспрессии на субъективную оценку жизненного тонуса определялось наличием достоверной корреляции между шкалой «Депрессия» по HADS и доменом ЖС по SF-36 ($r=-0,46$, $p<0,05$).

Несмотря на отсутствие в группах клинически значимых различий по психосоциальному блоку вопросов, корреляционный анализ продемонстрировал прямое влияние эмоциональных проблем (РЭ) на физическую сторону КЖ у больных с гиперосмотической ГДП ($r=0,40$; $p<0,05$). Показано, что ГДП негативно отражается на особенностях психоэмоциональной сферы пациентов [17], а высокий уровень эмоционально-депрессивных расстройств может сказываться на адекватной оценке больными астмой симптомов заболевания [18].

В группе больных с постнагрузочной ГДП уровень КЖ по домену боли коррелировал с изменением $ОФВ_1$ на 10-й минуте восстановительного периода ($r=0,43$; $p<0,01$). На вопрос о физической боли как эквиваленте дыхательного дискомфорта «слабое» или «очень слабое» её присутствие отметили 86% опрошенных.

Сравнительное исследование КЖ по специальному вопроснику AQLQ продемонстрировало наименьшие показатели по доменам «Активность» и «Симптомы» в 1 и 2 группах больных БА (табл. 12). Кроме того, в группе пациентов с холодовой ГДП были зарегистрированы минимальные значения по домену «Общее КЖ» ($3,6\pm 0,2$ баллов), а во группе пациентов с гипоосмотической ГДП – по домену «Окружающая среда» ($2,9\pm 0,3$ по сравнению с $3,9\pm 0,2$ баллов в 3 группе, $p<0,01$). По данным вопросника, душная погода и влажный воздух были двумя наиболее значимыми причинами постоянного пребывания в помещении и плохого самочувствия у пациентов с гипоосмотической ГДП.

Таблица 12 - Показатели КЖ по вопроснику AQLQ

(M±m, в баллах)

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=75)	3 группа (n=35)	4 группа (n=64)
Активность	3,4±0,2	3,6±0,2 p>0,05	4,1±0,2 p<0,05 p ₁ >0,05	3,8±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Симптомы	3,6±0,2	3,6±0,2 p>0,05	4,4±0,2 p<0,05 p ₁ <0,05	3,8±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Эмоции	3,9±0,2	4,0±0,2 p>0,05	4,2±0,3 p>0,05 p ₁ >0,05	3,9±0,3 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Окружающая среда	3,7±0,3	2,9±0,3 p>0,05	3,9±0,2 p>0,05 p ₁ <0,01	3,7±0,3 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Общее КЖ	3,6±0,2	4,1±0,1 p<0,01	4,1±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05	4,0±0,3 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Согласно исследованиям М.А. Puhan et al. [277], в вопросниках AQLQ и SF-36 прослеживается довольно хорошая внутренняя согласованность компонентов. Между всеми доменами существуют средние и сильные корреляционные связи, несмотря на то, что они оценивают различные аспекты здоровья. Мы обнаружили исчезновение большинства взаимозависимостей показателей КЖ в группах респондентов с холодовой и осмотической ГДП, которые декларировали, соответственно, низкую температуру воздуха и душно-влажный метеофакторы как одни из основных, негативно влияющих на ухудшение их са-

мочувствия. Так, в группе респондентов с гипоосмотической ГДП в душно-влажный сезон года осталось только 7 из 33 (21%) обнаруженных в сухой сезон года коррелятивных зависимостей между различными доменами вопросников. Очевидно, причина заключается в подавляющей роли влияния холода и повышенной влажности воздуха как ключевых триггеров в соответствующие сезоны года на общее и специфическое КЖ пациентов, доминирующих над другими факторами, способными определять уровень КЖ. В то же время, стабильная независимая от сезона года взаимосвязь различных доменов КЖ у больных с гиперосмотической и постнагрузочной ГДП отражает меньшую зависимость данных типов ГДП от климато-погодных факторов.

Следует полагать, что полученная информация по сравнительной характеристике КЖ больных БА с различными типами ГДП может быть интегрирована в клиническую практику для дифференцированного подхода к формированию терапевтических стратегий ведения больных БА в зависимости от характера бронхоконстрикторной реакции на физические факторы окружающей среды.

Данное исследование продемонстрировало многогранное влияние ГДП на связанное со здоровьем КЖ, зависимое от чувствительности к тому или иному физическому стимулу и сезона максимального действия триггера. Субъективная оценка психосоциального функционирования наиболее дифференцирована по домену «Общее здоровье» вопросника SF-36. Наибольшее негативное воздействие на показатели КЖ оказывают холодная и гипоосмотическая ГДП, наименьшее – постнагрузочная ГДП. Оценка КЖ позволяет получить полноценное представление о восприятии уровня здоровья пациента в данный момент и в данных условиях.

3.2. Наследственные детерминанты качества жизни больных бронхиальной астмой

Нами протестировано влияние двух ассоциированных с холодной ГДП

однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPM8* на общее и специфическое КЖ больных бронхиальной астмой с холодовой ГДП. Проведено поперечное наблюдательное исследование «случай-контроль» 278 больных БА с наличием холодовой ГДП в возрасте от 21 до 62 лет. Длительность заболевания составляла от 4 до 23,5 лет.

Выделены 2 группы больных. В 1 группу включены 112 человек, из которых подгруппу 1a составили 38 больных (23 мужчины и 15 женщин), имевших генотипы GC или CC по ОНП rs11562975 гена *TRPM8*, подгруппу 1b – 74 больных с генотипом GG по данному ОНП. Во 2 группу включены 166 человек, из которых подгруппу 2a составили 69 больных (29 мужчин и 40 женщин), имевших генотипы CT или CC по ОНП rs10166942 гена *TRPM8*, а подгруппу 2b – 97 человек с генотипом TT по данному ОНП.

Сравнительный анализ показал, что наличие генотипов GC и CC по ОНП rs11562975 достоверно снижало КЖ по домену общего здоровья (ОЗ) (табл. 13) и, согласно корреляционному анализу, опосредовало ограничение физической активности, поскольку ФА коррелировала с выраженностью реакции мелких бронхов (падение $МОС_{50}$) на холодовую провокацию ($r=-0,37$; $p<0,05$). Носительство генотипов CT и CC по ОНП rs10166942 было ассоциировано с более выраженным негативным влиянием на ОЗ ($45,6\pm 2,7$ баллов во 2a подгруппе и $59,2\pm 2,7$ баллов во 2b подгруппе; $p=0,0009$) и тропностью к домену «Окружающая среда» по вопроснику AQLQ ($3,3\pm 0,2$ и $4,0\pm 0,1$ баллов, соответственно; $p=0,0111$) (табл. 14). В подгруппе 2a зарегистрирована достоверная корреляционная связь шкал «Активность», «Симптомы» и «Общее КЖ» опросника AQLQ с $ОФВ_1$ (соответственно, $r=0,26$, $p<0,05$; $r=0,35$, $p<0,01$; $r=0,31$, $p<0,05$).

Таким образом, генетические детерминанты холодовой гиперреактивности дыхательных путей в виде ОНП rs 11562975 и rs 10166942 гена *TRPM8* формируют негативную оценку общего здоровья, снижают физическое функционирование, оказывают влияние на специфическое КЖ, ассоциированное с функцией внешнего дыхания у больных БА с холодовой ГДП.

Таблица 13 – Сравнение показателей общего КЖ в зависимости от наличия полиморфизмов гена *TRPM8* ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Генотип по ОНП rs11562975 гена <i>TRPM8</i>		Генотип по ОНП rs10166942 гена <i>TRPM8</i>	
	GC+CC n=38	GG n=74	CT+CC n=69	TT n=97
ФА	70,2±4,2	72,0±2,3 p=0,6755	70,4±2,8	71,6±2,0 p=0,7245
РФ	57,9±6,2	66,8±4,2 p=0,2303	60,3±4,6	66,7±3,3 p=0,2433
Б	71,9±4,3	73,4±3,0 p=0,7791	73,0±3,4	73,9±2,5 p=0,8370
ОЗ	46,5±3,3	60,4±3,3 p=0,0079	45,6±2,7	59,2±2,7 p=0,0009
ЖС	66,6±3,3	66,7±2,4 p=0,9802	63,8±2,5	64,6±2,1 p=0,8149
СА	62,2±3,5	56,8±2,6 p=0,2235	63,4±2,8	60,2±2,4 p=0,3854
РЭ	67,0±6,2	63,7±4,0 p=0,6365	62,1±4,8	67,9±2,9 p=0,2787
ПЗ	68,9±2,3	66,6±2,5 p=0,5606	66,8±2,2	67,0±2,1 p=0,9284

Таблица 14 – Сравнение показателей специфического КЖ в зависимости от наличия полиморфизмов гена *TRPM8* ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Генотип по ОНП rs11562975 гена <i>TRPM8</i>		Генотип по ОНП rs10166942 гена <i>TRPM8</i>	
	GC+CC	GG	CT+CC	TT
	n=38	n=74	n=69	n=97
Активность	4,1±0,2	4,2±0,2 p=0,6987	4,1±0,2	4,2±0,1 p=0,6601
Симптомы	4,1±0,2	4,1±0,2 p=0,7970	4,2±0,1	4,2±0,2 p=0,9899
Эмоции	4,3±0,2	4,3±0,2 p=0,9404	4,3±0,2	4,4±0,2 p=0,6638
Окружающая среда	3,4±0,3	3,6±0,2 p=0,4878	3,3±0,2	4,0±0,1 p=0,0111
Общее КЖ	4,1±0,2	4,1±0,1 p=0,8264	4,1±0,2	4,2±0,1 p=0,6006

3.3. Зависимость качества жизни от клеточных паттернов воспаления у больных бронхиальной астмой

Клеточный паттерн воспаления бронхов в значительной степени определяет фенотип БА и существенно влияет на течение заболевания и эффективность проводимой терапии. Для того чтобы выяснить влияние нейтрофильного компонента воспалительного паттерна бронхов на уровень КЖ и контроль болезни, обследованы 51 больных БА в возрасте от 20 до 56 лет (в среднем $38,0 \pm 0,7$ лет), из них 21 мужчин и 35 женщин. У больных оценивали функцию

легких, проводили бронхопровокационную пробу с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ), определяли степень одышки по шкале mMRC. Сбор индуцированной мокроты (ИМ) осуществляли по стандартной методике под спирометрическим контролем.

Больные были распределены в две группы: в первую вошли 30 пациентов с нижней границей содержания нейтрофилов в ИМ не менее 30,5%, во вторую - 21 больной с количеством нейтрофилов в ИМ не выше 15,9%.

По данным спирометрии установлено, что $ОФВ_1$ в 1 и 2 группах не различался ($91,9 \pm 1,4$ и $93,2 \pm 2,1\%$ должного, соответственно, $p=0,0697$). Показатели одышки по шкале mMRC также не выявили достоверных различий ($1,1 \pm 0,7$ и $0,9 \pm 0,1$ баллов, соответственно, $p=0,2442$). Бронхоконстрикторная реакция на бронхопровокационную пробу с холодным воздухом ($\Delta ОФВ_1$) оказалась достоверно выше в 1 группе по сравнению со 2 группой: $-15,3 \pm 1,9$ и $-7,6 \pm 3,1\%$, соответственно ($p=0,0404$).

По вопроснику SF-36 не было выявлено достоверных различий ни по одному из доменов общего КЖ (табл. 15).

В то же время сравнение результатов по специфическому вопроснику AQLQ продемонстрировало достоверное ухудшение по домену «Окружающая среда» в 1-й группе по сравнению со 2-ой ($3,2 \pm 0,2$ и $4,3 \pm 0,3$ баллов, соответственно, $p=0,0028$) (табл. 16).

По данным корреляционного анализа, низкая толерантность респондентов к факторам окружающей среды имела обратную зависимость от содержания нейтрофилов в ИМ ($r=-0,41$, $p=0,0256$) и выраженности одышки по шкале mMRC ($r=0,32$, $p=0,0273$). Существенно более низкий уровень АСТ в 1-й группе ($14,5 \pm 0,6$ и $17,3 \pm 1,0$ баллов, $p=0,0247$) обнаружил прямую корреляционную связь со степенью выраженности основных симптомов заболевания (домен «Симптомы»): $r=0,38$ ($p=0,0085$).

Таким образом, увеличение нейтрофильного компонента воспаления у больных БА ухудшает самооценку специфического КЖ и снижает контроль над заболеванием.

Таблица 15 – Показатели КЖ больных БА по вопроснику SF-36 в зависимости от паттерна бронхиального воспаления

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=21)
ФА	69,9±2,4	66,3±5,0 p=0,4736
РФ	62,5±4,9	69,4±6,8 p=0,4398
Б	75,5±3,2	64,6±5,3 p=0,0766
ОЗ	60,0±3,4	54,8±5,7 p=0,4298
ЖС	67,1±2,7	64,0±4,4 p=0,5585
СА	63,4±3,1	61,7±7,3 p=0,8020
РЭ	67,1±4,1	65,2±7,0 p=0,8141
ПЗ	70,0±2,0	67,6±2,5 p=0,5102

Таблица 16 - Показатели КЖ больных БА по вопроснику AQLQ в зависимости от паттерна бронхиального воспаления

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=21)
Активность	4,0±0,1	4,3±0,2 p=0,3167
Симптомы	4,1±0,1	4,1±0,3 p=0,7483
Эмоции	4,2±0,2	4,7±0,3 p=0,1482
Окружающая среда	3,2±0,2	4,3±0,3 p=0,0028
Общее КЖ	4,0±0,1	4,2±0,3 p=0,5574

3.4. Изменения связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела и ожирением

Опрошены и обследованы 196 больных БА (из них 63 мужчины и 133 женщины) в возрасте от 18 до 63 лет. Пациенты в зависимости от индекса массы тела (ИМТ = масса тела, кг / рост, м²) были распределены в 3 группы. В первую группу включены больные с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², что соответствует норме, во вторую – с избыточной массой (ИМТ 25- 30 кг/м²), и в третью – больные с алиментарно-конституциональным ожирением (ИМТ от 30,1 кг/м² и выше). Клиническая характеристика обследованного контингента приведена в таблице 17.

Таблица 17 - Клиническая характеристика обследованного контингента

Признаки/группы		Нормальный вес	Избыток веса	Ожирение
Пол	Мужчины	31	20	12
	Женщины	40	52	41
Вес, кг		63,6±1,10	76,8±1,10	91,0±1,90
Степень тяжести заболевания	лёгкая	27	25	26
	средняя	40	36	23
	тяжелая	4	14	4
Лечение	монотерапия ИГКС	20	15	10
	комбинированная терапия ГКС+ДДБА	51	57	43
Число обострений в год		0-2	1-3	2-5

При сравнении показателей КЖ при помощи общего вопросника SF-36 в группе пациентов с избыточной массой тела установлено достоверное снижение показателей физической и социальной активности, так же, как и повышение субъективной оценки роли болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (табл. 18).

Таблица 18 – Показатели качества жизни по вопроснику SF-36
($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Группа		
	нормальный вес	избыток веса	ожирение
ФА	73,3±2,5	62,2±2,6 p<0,001	59,5±3,3 p<0,001 p ₁ >0,05
РФ	53,9±4,7	44,7±4,7 p>0,05	45,2±5,7 p>0,05 p ₁ >0,05
Б	74,0±3,1	64,3±3,2 p<0,05	61,2±3,8 p<0,005 p ₁ >0,05
ОЗ	47,3±2,2	47,4±1,8 p>0,05	45,1±2,0 p>0,05 p ₁ >0,05
ЖС	60,4±2,2	55,6±2,3 p>0,05	51,8±3,1 p<0,05 p ₁ >0,05
СА	68,5±2,9	60,2±2,7 p<0,05	60,8±,8 p>0,05 p ₁ >0,05
РЭ	63,1±4,5	50,2±4,9 p>0,05	56,1±4,8 p>0,05 p ₁ >0,05
ПЗ	65,3±2,3	65,0±2,3 p>0,05	59,5±2,9 p>0,05 p ₁ >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий с группой с нормальным весом,
p₁ – с группой с избыточным весом.

У пациентов с ожирением выявлено достоверное ухудшение ЖС и значительное снижение самооценки по доменам физической и социальной активности. Достоверных различий в оценке общего КЖ между группами больных с избыточным весом и ожирением нами не обнаружено.

Использование вопросника AQLQ позволило точнее определить, на какие сферы жизни больных БА в большей степени влияло ожирение (табл. 19).

Таблица 19 – Показатели качества жизни по вопроснику AQLQ
($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Группа		
	нормальный вес	избыток веса	ожирение
Активность	4,2±0,1	3,8±0,2 p>0,05	3,7±0,1 p<0,05 p ₁ >0,05
Симптомы	4,3±0,2	4,2±0,3 p>0,05	4,0±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05
Эмоции	4,4±0,2	4,1±0,2 p>0,05	3,9±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05
Окружающая среда	4,9±0,2	4,0±0,2 p<0,05	3,8±0,2 p<0,001 p ₁ >0,05
Общее КЖ	4,3±0,1	3,9±0,2 p>0,05	3,9±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий с группой с нормальным весом, p₁ – с группой с избыточным весом.

По доменам «Активность» и «Окружающая среда» специфическое КЖ было достоверно выше у респондентов с нормальной массой тела. В группе больных с ожирением наиболее уязвимой оказалась активность, объем ограничений которой варьировал от «умеренного» до «абсолютного», и значительно снижалась оценка КЖ по домену «Окружающая среда». Несмотря на то, что AQLQ не содержит специальных пунктов, позволяющих получить конкретный ответ о влиянии низких температур окружающей среды на самочувствие, пациенты отдельно отмечали именно этот фактор как основную причину дыхательного дискомфорта.

При корреляционном анализе в группе больных с ожирением установлено достоверное негативное влияние ИМТ на домены ФА ($r=-0,37$, $p<0,01$), ЖС ($r=-0,33$, $p<0,05$), СА ($r=-0,36$, $p<0,01$) вопросника SF-36 и на субъективную оценку здоровья по домену «Окружающая среда» ($r=-0,29$, $p<0,05$) вопросника AQLQ.

В группах с нормальным весом и ожирением уровень депрессии ($5,5\pm 0,46$ и $7,2\pm 0,52$ баллов, соответственно, $p<0,05$) по шкале HADS имел достоверное различие. В группе пациентов с избыточным весом сохранялся стабильный психоэмоциональный статус, достоверно не отличавшийся от пациентов с нормальным весом.

Примечательно, что, несмотря на отсутствие различий по показателю тревоги в группах с избыточным весом и ожирением, он находился на клинически значимом уровне в обеих группах ($8,73\pm 0,74$ и $10,49\pm 0,69$ баллов, соответственно, $p>0,05$). Также в общем массиве исследуемых пациентов выявлена достоверная положительная корреляция между уровнями тревоги и депрессии по шкале HADS и ИМТ ($r=0,16$, $p<0,05$ и $r=0,24$, $p<0,01$).

Контроль над заболеванием во всех группах был неудовлетворительным, и достоверной разницы в его уровне между группами нами не выявлено (в 1 группе $15,1\pm 1,18$ баллов, во 2 группе $14,5\pm 0,92$ баллов и в 3 группе $13,1\pm 1,05$ баллов).

Полученные результаты наглядно продемонстрировали негативное

влияние избыточной массы тела и ожирения на КЖ больных БА и состояние психоэмоционального статуса. У пациентов с ожирением достоверно снижались физический и психосоциальный компоненты самооценки здоровья. Среди доменов, имеющих отношение к физическому здоровью, наиболее уязвимыми оказались физическая активность и восприятие боли. Известно, что боль как симптом для астмы не характерна. Но даже незначительный физический дискомфорт в форме затруднённого дыхания, но продолжительный по времени, вербализуется человеком как боль. Вероятно, это можно объяснить отсутствием механизмов адаптации к подобным ощущениям, которые обуславливают высокий уровень тревожности.

Вместе с тем интересно отметить, что, несмотря на повышенную выраженность симптомов и существенное ограничение двигательной активности, эмоциональное состояние у пациентов, согласно вопросам SF-36 и AQLQ, страдало в меньшей степени. Это может свидетельствовать об относительной независимости субъективного самочувствия от общей негативной оценки собственного состояния больными бронхиальной астмой с ожирением. Ранее нами показано, что использование «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» позволяет получить более адекватную характеристику психоэмоционального состояния [54, 56]. В настоящем исследовании, благодаря применению данного инструмента, обнаружен более высокий уровень депрессии в группе больных с ожирением, а также достоверная корреляция уровня тревоги и депрессии с ИМТ. Механизмы негативного влияния избыточной массы тела на психоэмоциональное состояние больных БА требуют специального исследования.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ожирение достоверно снижает уровень общего и специфического КЖ больных БА, главным образом, в сферах физического и социального функционирования. Негативное влияние избыточной массы тела на связанное со здоровьем КЖ ассоциировано с нарастанием тревоги и депрессии у больных БА.

3.5. Особенности клинических проявлений и связанного со здоровьем качества жизни у больных бронхиальной астмой с фиксированным ограничением воздушного потока

Опрошены и обследованы 42 больных БА, в возрасте от 39 до 60 лет, со стажем заболевания от 11 до 34 лет, которые были распределены в две группы: в 1 группу включены 20 больных БА с признаками фиксированной бронхиальной обструкции (постбронходилатационное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$, в среднем $0,67 \pm 0,10$), во 2 группу - 22 больных БА, у которых отсутствовали признаки необратимой бронхиальной обструкции (постбронходилатационное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,70$, в среднем $0,80 \pm 0,10$, $p=0,0001$). Группы были сопоставимы по возрасту ($48,0 \pm 1,9$ и $43,8 \pm 1,7$ лет, соответственно, $p=0,1112$), полу, наличию сопутствующего хронического бронхита (по 11 человек в обеих группах), но имели различия по количеству курящих: в 1 группе 14 курящих пациентов, во второй - 8 ($\chi^2=4,85$, $p<0,05$). Индекс курильщика также был достоверно выше в 1 группе ($9,2 \pm 2,12$ и $3,1 \pm 1,27$ пачек/лет, соответственно, $p=0,0169$). Пациенты, отказавшиеся от курения менее 5 лет назад (по 2 человека в каждой группе), включены в исследование как курящие. Соотношение мужчин и женщин у больных в группе с обратимой обструкцией было одинаково, в группе с необратимой обструкцией – преобладали мужчины.

Основными респираторными симптомами у пациентов обеих групп были кашель с мокротой преимущественно слизистого характера, эпизоды затрудненного дыхания и одышка. Одной из характерных причин дебюта одышки пациенты 1 группы указывали умеренную физическую нагрузку. Далее, по частоте проявлений указывались хрипы, пароксизмы кашля со скудной мокротой, боль в грудной клетке. В контрольной группе причиной затрудненного дыхания больные чаще называли различного рода поллютанты и погодные условия, далее по частоте – кашель и хрипы. Отметим, что одышка описывалась как наиболее частый и худший признак плохого самочувствия в обеих группах. У пациентов 1 группы выраженность одышки по шкале mMRC была

достоверно выше относительно пациентов 2 группы (табл. 20). Количество пациентов с более, чем одним обострением за предшествующие 12 месяцев было достоверно больше в 1 группе ($\chi^2=12,716$; $p<0,001$). Обострения БА у больных 1 группы чаще требовали лечения в условиях стационара (75 и 32% больных, соответственно; $\chi^2=10,025$; $p<0,01$) и были сопряжены с более частым использованием системных глюкокортикостероидов. Больные БА с необратимой бронхиальной обструкцией чаще пользовались короткодействующими бронхолитиками и отмечали неполную их эффективность.

Таблица 20 – Клинико-лабораторные показатели и показатели функции внешнего дыхания ($M\pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	p
Средний возраст, лет	48.05±1,91	41,86±1,88	p<0,01
mMRC, баллы	1,00±0,12	0,62±0,10	p<0,05
ОФВ ₁ , % к долж.	80,7±3,62	98,3±3,17	p=0,0006
ФЖЕЛ, % к долж.	97,2±3,57	108,1±3,27	p=0,0305
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % к долж.	64,1±1,47	74,5±1,18	p<0,001
МОС ₅₀ , % к долж.	48,5±5,12	74,4±4,38	p=0,0005
МОС ₇₅ , % к долж.	36,5±4,27	60,4±4,02	p=0,0002
СОС ₂₅₋₇₅ , % к долж.	45,0±4,71	72,0±3,79	p=0,0001
Общий IgE, МЕ/мл	302,2±71,89	131,0±44,09	p<0,05

Результаты спирометрического исследования показали достоверно более низкие значения объемных и скоростных показателей вентиляционной функции легких у больных 1 группы по сравнению со 2 группой (табл. 20). Через 20 мин после применения бронхолитического препарата достоверного различия анализируемых показателей в обеих группах не было, за исключением отношения ОФВ₁ к ФЖЕЛ ($p<0,001$).

Уровень общего IgE в сыворотке крови больных 1 группы оказался достоверно выше, чем у пациентов 2 группы (табл. 20), при отсутствии досто-

верно значимых различий уровня эозинофилов и нейтрофилов в крови. В то же время в ИМ больных 1 группы по сравнению со 2 группой выявлено увеличение содержания нейтрофилов, клеток бронхиального эпителия и снижение уровня лимфоцитов (табл. 21). Отмечена тенденция к возрастанию среднего цитохимического коэффициента МПО ($102,5 \pm 14,98$ и $78,0 \pm 8,41$ ед. опт. пл., соответственно, $p > 0,05$). Обнаружена обратная корреляция уровня нейтрофилов ИМ с постбронходилатационным значением ФЖЕЛ ($r = -0,59$; $p < 0,01$) и прямая с МПО ($r = 0,75$; $p < 0,01$). Уровень МПО прямо коррелировал с индексом цитолиза клеток ($r = 0,73$; $p < 0,05$).

Пациенты 1 группы по сравнению со 2 группой имели достоверно худший контроль над заболеванием ($14,8 \pm 1,01$ и $18,9 \pm 1,11$ баллов АСТ, соответственно, $p < 0,001$). Уровень контроля астмы в 1 группе имел обратную зависимость от содержания нейтрофилов в ИМ ($r = -0,69$; $p < 0,05$). Во 2 группе данная взаимосвязь не выявлена.

Таблица 21 – Клеточный состав ИМ больных БА ($M \pm m$, в %)

Показатели	1 группа	2 группа	p
Нейтрофилы	$39,9 \pm 4,36$	$26,8 \pm 4,28$	$p < 0,05$
Макрофаги	$37,7 \pm 4,05$	$42,6 \pm 4,41$	$p > 0,05$
Эозинофилы	$16,2 \pm 3,29$	$21,6 \pm 3,64$	$p > 0,05$
Лимфоциты	$3,0 \pm 0,38$	$4,6 \pm 0,67$	$p < 0,05$
Бронхиальный эпителий	$0,7 \pm 0,16$	$1,3 \pm 0,28$	$p < 0,05$

Несмотря на то, что существуют валидизированные и адаптированные вопросники по оценке КЖ при астме и ХОБЛ, аналогичных стандартизированных анкет для контингента больных с АСО (перекрестом БА и ХОБЛ) нет. В нашем исследовании выбор инструментов исследования КЖ продиктован особенностью формирования изучаемых групп. В связи с поставленными задачами мы выбрали общий вопросник SF-36, поскольку он корректен для сравнения различных нозологий, и специфичный для больных БА вопросник AQLQ, так как обе выборки формировались из числа больных БА на основа-

нии данных оценки вентиляционной функции лёгких.

По данным SF-36, только показатель социального функционирования (СА) не выявил достоверной разницы, по остальным доменам констатированы статистические различия с достоверным ухудшением КЖ в 1 группе пациентов (рис. 3).

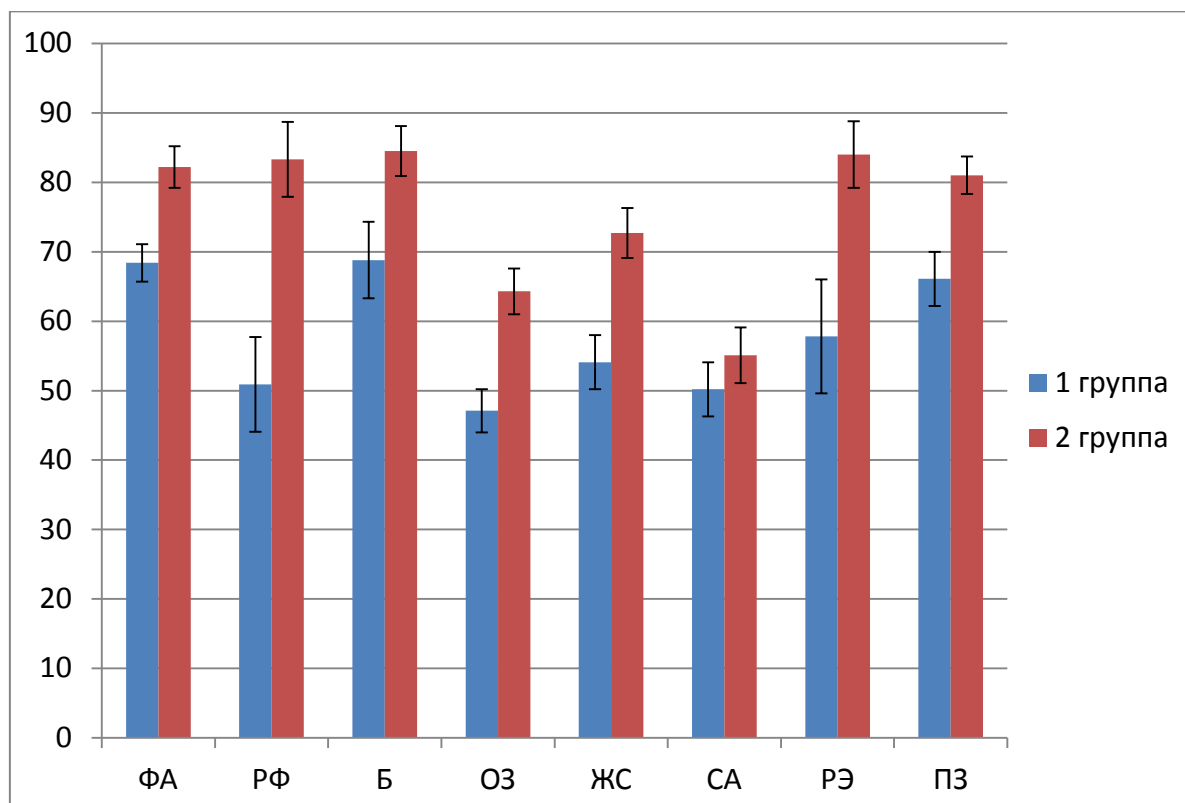


Рисунок 3 – Показатели общего КЖ больных БА, по данным вопросника SF-36, в зависимости от наличия фиксированного ограничения воздушного потока (M±m)

По данным корреляционного анализа, проведенного в 1 группе, обнаружена прямая зависимость ФА от величины $ОФВ_1$ ($r=0,54$, $p=0,0179$). Здесь же найдены статистически достоверные корреляции, указывающие на негативное влияние психологических проблем при самооценке жизнеспособности (ЖС и тревога: $r=-0,75$, $p=0,0003$; ЖС и депрессия: $r=-0,59$, $p=0,0094$) и общего здоровья (ОЗ и тревога: $r=-0,52$, $p=0,0267$). На состояние ментальной сферы (ПЗ) оказывала влияние степень одышки (mMRC): $r=0,67$ ($p=0,0017$).

Вопросник AQLQ также выявил более низкое КЖ по всем доменам у пациентов 1 группы (рис. 4).

Корреляционный анализ показал, что в этой группе пациентов негативная самооценка эмоциональной сферы (домен «Эмоции») ассоциирована со степенью нарушения проходимости мелких бронхов: с $МОС_{75}$ $r=0,58$ ($p=0,0089$) и с $МОС_{50}$ $r=0,55$ ($p=0,0139$). Снижение КЖ по шкале «Активность» в значительной степени обуславливалось величиной падения $ОФВ_1$ в ответ на бронхопровокацию холодным воздухом, отражавшей степень холодовой гиперреактивности дыхательных путей ($r=0,62$, $p=0,0240$), а уровень контроля над заболеванием влиял на самооценку «Общего КЖ» ($r=0,53$, $p=0,0109$).

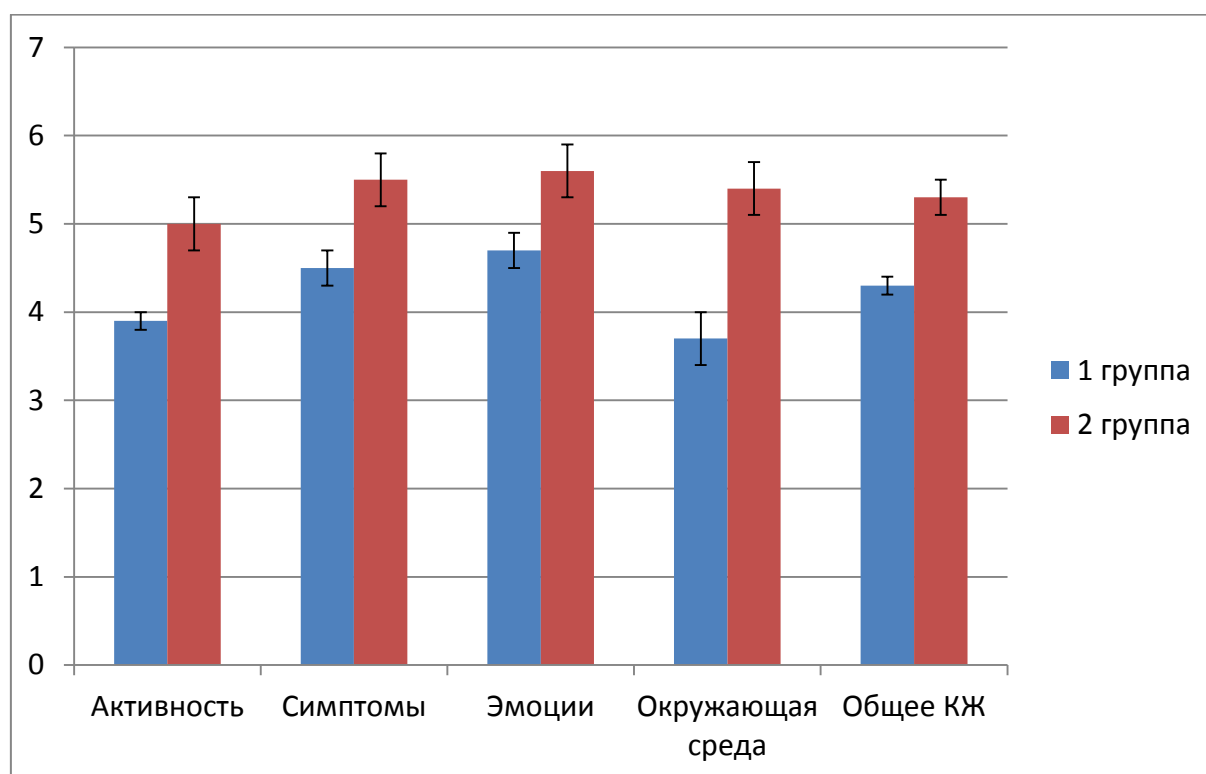


Рисунок 4 – Показатели связанного со здоровьем КЖ больных БА, по данным вопросника AQLQ, в зависимости от наличия фиксированного ограничения воздушного потока ($M \pm m$)

Уровень специфического КЖ по ряду доменов вопросника AQLQ зависел от обратимого компонента нарушений бронхиальной проходимости. Так, выявлена прямая корреляция между доменом «Эмоции» и приростом $ОФВ_1$ в ответ на ингаляцию бронхолитика ($r=0,96$, $p=0,0374$), между доменом «Общее КЖ» и приростом ФЖЕЛ ($r=0,96$, $p=0,0439$), а также между обратимостью обструкции на уровне дистальных бронхов, верифицируемой по приросту

МОС₅₀, и доменами «Эмоции» ($r=0,97$, $p=0,0272$) и «Окружающая среда» ($r=0,98$, $p=0,0180$).

Индекс курения, достоверно более высокий в 1 группе, коррелировал со степенью реакции мелких бронхов в ответ на холодовую бронхопровокацию ($r=0,55$, $p=0,0390$). Неконтролируемое течение астмы в этой группе сочеталось с достоверно более выраженной психологической нестабильностью: уровень депрессии по шкале HADS составил $4,7 \pm 0,7$ баллов по сравнению с $1,9 \pm 0,6$ баллов во 2 группе ($p=0,00810$).

Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии фиксированного ограничения воздушного потока, обусловленного развивающимся ремоделированием дыхательных путей, на клиническое течение и особенности связанного со здоровьем КЖ. Одним из возможных факторов следует признать более высокую частоту табакокурения у больных с функциональными признаками АСО. Известно, что табакокурение способствует дисбалансу протеаз и антипротеаз в легочной ткани и развитию системного окислительного стресса, усиливающего воспаление и ремоделирование дыхательных путей [92].

Одним из признаков, характеризующих более тяжелое течение заболевания у больных с АСО, является количество обострений и госпитализаций за последний год. По данным литературы, при АСО обострения заболевания отмечаются в 2,5 раза чаще [260]. В настоящем исследовании число больных с частыми обострениями было достоверно выше в группе пациентов с фиксированным ограничением воздушного потока, чем среди больных с обратимой обструкцией. При этом степень бронходилатационной реакции в ответ на ингаляцию β_2 -агониста достоверно не отличалась между группами обследованных и, следовательно, не может быть критерием АСО и сопряженного с ним более тяжелого течения БА. Основным критерием выделения данной группы пациентов следует считать величину постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$.

Уровень общего IgE в сыворотке ассоциируется с симптомами астмы и гиперчувствительностью дыхательных путей [308] и, по некоторым данным,

повышен при АСО по сравнению с ХОБЛ [201]. В ряде работ показано, что курение влияет на повышение уровня общего IgE в сыворотке [120, 230, 308], однако диагностическая значимость IgE может быть снижена у пожилых людей, поскольку он уменьшается с возрастом [205]. В нашем исследовании достоверно значимых корреляций между ИК и повышенным уровнем IgE у пациентов 1 группы не было выявлено.

Обращает на себя внимание изменение клеточного паттерна бронхиального воспаления у больных с фиксированной обструкцией, характеризовавшегося относительным увеличением содержания нейтрофилов в ИМ. В литературе имеются данные, что количество эозинофилов ИМ напрямую отражает тяжесть воспаления дыхательных путей, показывает значительные ассоциации с клиническими симптомами, дисфункцией легких и гиперчувствительностью дыхательных путей [339]. Однако вопрос об уровне нейтрофилов и его значимости в мокроте больных БА с необратимой бронхообструкцией в современной литературе отражен слабо. Можно предположить, что у больных БА роль нейтрофилов и их активность, проявляющаяся возрастанием уровня МПО, ассоциируется с формированием необратимого компонента обструкции.

Сравнительный анализ продемонстрировал существенное влияние бремени болезни на КЖ у больных БА с признаками необратимой обструкции. По результатам анализа данных SF-36, среди доменов, характеризующих физическое здоровье, наиболее уязвимыми оказались физическая активность (ФА), которая напрямую зависела от степени функциональных нарушений дыхания, и восприятие боли (Б). Известно, что боль как симптом для астмы не характерна, но в данном исследовании интервьюеры с признаками частично обратимой обструкции использовали определение «боль» для отражения её физической составляющей, сформированной из навязчивого кашля с приступами удушья. Очевидно, что значимо более высокий показатель курения утяжеляет симптоматику и приводит к ухудшению физического здоровья, о чем также свидетельствует увеличение роли физических проблем в повседневной деятельности (РФ). Достоверно более низкие сравнительные показатели по доме-

нам «Симптомы» и «Активность» опросника AQLQ подтверждают установленную зависимость. Повседневная линейка ограничения активности была от «умеренной» до «очень сильной», выраженность симптомов астмы отмечалась «почти всё время» или «большую часть времени».

Чувствительной к влиянию фиксированной обструкции оказалась и ментальная сфера респондентов. С позиции личной значимости для пациента это проявилось достоверным снижением КЖ по доменам жизнеспособности (ЖС) и общего здоровья (ОЗ) по вопроснику SF-36 (рис. 3) и по шкалам «Эмоции» и «Общее КЖ» вопросника AQLQ (рис. 4), объективно - наличием корреляционных зависимостей: домена психического здоровья от степени одышки, домена жизнеспособности от уровней тревоги и депрессии, домена «Эмоции» от проходимости дистальных бронхов. Показано, что депрессия отмечается как наиболее часто встречающееся эмоциональное расстройство [56, 240], связанное с хронической бронхиальной обструкцией. Такие симптомы как пессимизм, безнадежность и безысходность указываются практически всеми исследователями психологических аспектов ХОБЛ [240]. Выраженная психологическая нестабильность, как известно, снижает контроль над БА [56, 50].

Наиболее достоверное различие отмечено по домену «Окружающая среда» опросника AQLQ, которое представляет отдельный интерес. Анализ ответов показал, что 93% респондентов первой группы отмечали появление симптомов астмы при любой неблагоприятной атмосферной обстановке. Они не определяли конкретных поллютантов, и, субъективно, любой резкий запах становился причиной тяжелого кашля и провоцировал чувство нехватки воздуха. Как следствие, высокая озабоченность возможным отсутствием лекарств от астмы, использование которых декларировалось как более частое, но малоэффективное (корреляция со степенью обратимости бронхиальной обструкции $\Delta\text{МОС}_{50}$). Примечательно, что ни один из курящих респондентов данной группы не отметил сигаретный дым как причину ухудшения состояния.

Отсутствие достоверной разницы и низкие абсолютные показатели социальной активности (СА) по соответствующему домену общего КЖ свиде-

тельствует о значительности когнитивных запретов в отношении этой сферы активности. Так, 81% респондентов первой группы умеренные ограничения социальных коммуникаций объясняли плохим самочувствием, которое было продиктовано текущим состоянием, о чем свидетельствовала прямая корреляционная зависимость ФА и РФ от показателей бронхиальной обструкции. В группе сравнения большинство пациентов также ограничивали линейку общения, но превентивно - из опасения, что их состояние ухудшится. Подобный поведенческий паттерн пациентов 2 группы, возможно, способствует поддержанию необходимого контроля над заболеванием.

Таким образом, проведенное исследование показало, что наличие признаков фиксированной обструкции дыхательных путей у больных БА снижает все компоненты общего и специфического КЖ, которое зависит от проходимости дистальных бронхов и в значительной степени опосредуется нарушениями в эмоциональной сфере. Альянс с курением и депрессией у таких больных препятствует контролю над заболеванием. Измерение связанного со здоровьем КЖ обеспечивает полноценный индивидуальный мониторинг состояния пациента, является важным для оценки текущего состояния, динамики заболевания и может служить индикатором необходимости использовать другие виды терапии, которые будут способствовать повышению контроля над заболеванием и предупреждать его прогрессирование.

3.6. Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой

Обследованы и анкетированы 360 больных с легким и среднетяжелым течением БА в возрасте от 18 до 62 лет, находившихся под наблюдением и получавших стандартную базисную терапию, соответствующую рекомендациям Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА [168]. Обследованные пациенты были распределены в 2 группы: без сопутствующих заболеваний (n=193), в том числе 72 мужчин, 121 женщин), и с наличием коморбидных

состояний (n=167), в том числе 59 мужчин, 108 женщин. Сравнительный анализ показал в группах различие по возрасту ($32,5 \pm 0,7$ и $35,8 \pm 0,8$ лет; $p=0,0015$), а также выявил достоверное снижение функции внешнего дыхания в группе пациентов с наличием коморбидной патологии по уровню $ОФВ_1$ ($p=0,0375$).

Частота встречаемости сопутствующей патологии у обследованных больных БА приведена в табл. 22.

Таблица 22 – Структура сопутствующей патологии

Нозологическая форма	Число больных	% к общему числу больных с коморбидностью
Атопические расстройства (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопическая экзема/дерматоз)	44	26,3
Хронический риносинусит	56	33,5
Полипы носа	8	4,7
Артериальная гипертензия	12	7,1
Ожирение/избыточный вес	40	24
Заболевания почек	21	12,5
Сахарный диабет	10	5,9
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	29	17,3
Заболевания костно-суставной системы	12	7,1
Эндемический зоб	26	15,5
Хронический холецистит	17	10,1
Язвенная болезнь	2	1,1
Ишемическая болезнь сердца	9	5,3
Хронический бронхит	13	7,7
ХОБЛ	4	2,4
Хроническое легочное сердце	2	1,1

Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний следует отметить

хронический риносинусит, атопические состояния, ожирение или избыточный вес, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, болезни гормональной системы. Из 167 больных БА с наличием сопутствующих заболеваний у 107 было выявлено одно, а у 60 – два и более коморбидных состояний.

Анализ общего КЖ по вопроснику SF-36 (табл. 23) продемонстрировал единственное статистически достоверное различие, характеризующее физический компонент здоровья (ФА): пациенты с наличием сопутствующей патологии отмечали более значительные ограничения в выполнении интенсивных и длительных физических нагрузок, чем пациенты без коморбидных состояний.

Таблица 23 – Показатели КЖ больных БА по вопроснику SF-36

Показатель	Отсутствие коморбидности n=193	Наличие коморбидности n=167
ФА	76,5±1,3	70,2±1,6 p=0,0029
РФ	65,8±2,5	61,0±2,7 p=0,1938
Б	75,0±1,9	73,3±1,9 p=0,5278
ОЗ	56,7±1,6	53,2±1,7 p=0,1462
ЖС	61,5±1,5	66,1±4,0 p=0,2794
СА	59,6±1,6	58,4±1,6 p=0,6087
РЭ	67,6±2,4	66,4±2,5 p=0,7204
ПЗ	67,8±1,2	67,3±1,4 p=0,8081

При анализе специфического КЖ по вопроснику AQLQ достоверное различие установлено по домену «Активность», уровень которого был ниже в

группе больных с коморбидностью (табл. 24).

Таблица 24 – Показатели КЖ больных БА по вопроснику AQLQ

Показатель	Отсутствие коморбидности n=193	Наличие коморбидности n=167
Активность	4,39±0,09	4,13±0,09 p=0,0391
Симптомы	4,42±0,10	4,34±0,10 p=0,5662
Эмоции	4,54±0,11	4,48±0,11 p=0,6756
Окружающая среда	4,17±0,12	4,08±0,13 p=0,6096
Общее КЖ	4,48±0,09	4,31±0,09 p=0,1830

В обеих группах обследованных уровень контроля над заболеванием, по данным АСТ, был низким и достоверно не различался: 15,4±0,3 и 15,0±0,4 баллов, соответственно (p=0,4647). Однако корреляционный анализ в первой группе продемонстрировал зависимость контроля от ОФВ₁ (r=0,17; p<0,05) и проходимости мелких бронхов: МОС₅₀ (r=0,22; p<0,05) и МОС₇₅ (r=0,15; p<0,05). В этой же группе установлены достоверные корреляции ряда доменов общего и специфического КЖ с функцией внешнего дыхания (ОФВ₁): ФА (r=0,19; p<0,05), «Активность» (r=0,22; p<0,01), «Симптомы» (r=0,25; p<0,001), «Окружающая среда» (r=0,27; p<0,001), «Общее КЖ» (r=0,30; p<0,001).

В группе с наличием коморбидных состояний из 95 возможных корреляционных связей шкал КЖ и АСТ с функциональными показателями не было выявлено ни одной. Это свидетельствовало о том, что присоединение сопутствующей патологии нивелирует влияние нарушений функции внешнего дыхания у больных БА на КЖ и контроль астмы.

Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что наличие коморбидных со-

стояний у больного БА увеличивает вероятность снижения КЖ по домену физической активности в 2,7 раза:

ОШ = 2,745 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,474–5,112], стандартная ошибка (S) 0,317 ($p < 0,05$).

При этом ОШ для одного коморбидного состояния равно 2,094 [95% ДИ: 1,029–4,260], $S=0,362$ ($p < 0,05$), а для двух и более коморбидных состояний ОШ = 8,471 [95% ДИ: 4,157–17,258], $S=0,363$ ($p < 0,05$). Это означает, что сочетание двух и более коморбидов повышает вероятность снижения КЖ по домену физической активности как минимум в 4 раза по сравнению с одним сопутствующим заболеванием.

Сравнительный анализ не продемонстрировал достоверных различий в уровне тревожности, которая в обеих группах приближалась к субклиническому порогу, но пациенты с наличием сопутствующей патологии чаще отмечали у себя состояние внутреннего напряжения, неопределенного беспокойства, неуверенности. В этой группе, в отличие от группы без сопутствующих заболеваний, уровень тревоги прямо коррелировал со степенью одышки по шкале mMRC ($r=0,25$; $p < 0,01$). В то же время, если в отсутствие сопутствующей патологии тревога, по данным корреляционного анализа, негативно влияла на все шкалы общего и специфического КЖ, за исключением СА, в группе больных с коморбидностью исчезала зависимость от тревоги таких доменов КЖ как РФ, ОЗ и ЖС. Вероятно, характерная для БА тесная взаимосвязь эмоционального состояния и различных аспектов связанного со здоровьем КЖ нивелировалась присоединением коморбидных состояний.

Глава 4. ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

4.1. Сезонные изменения качества жизни больных с гиперреактивностью дыхательных путей на физические стимулы

4.1.1. Сезонные особенности качества жизни больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

У лиц с наличием гипоосмотической гиперреактивности дыхательных путей следует ожидать изменение КЖ в сезоны года с высокой влажностью воздуха. В результате анкетирования и клинического обследования сформирована выборка из 65 больных БА в возрасте от 18 до 62 лет, проживающих на территории Амурской области, имевших длительность заболевания от 1,5 до 25 лет. По признаку наличия или отсутствия гипоосмотической ГДП сформированы две группы. В первую вошли 35 пациентов (из них 16 мужчин, 19 женщин), во вторую 30 (11 мужчин и 19 женщин). Средний возраст пациентов составил $39,1 \pm 1,3$ лет.

С целью выявления особенностей в динамике КЖ в душно-влажный (июль-август) и сухой (апрель, май, октябрь) сезоны года анкетирование и обследование в обеих группах проводилось дважды, в соответствующие сезоны. Сезоны с контрастной влажностью выделены по данным Амурского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточное управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды».

Сравнительный анализ показателей общего КЖ у больных с наличием гипоосмотической ГДП выявил достоверные сезонные различия по всем доменам, за исключением шкалы «Боль» (табл. 25). Констатировано, что наибольшее снижение КЖ вызывали физические проблемы и ограничение социальной активности в душно-влажный климатический сезон. Так, согласно вопроснику

SF-36, 67% респондентов охарактеризовали свое здоровье как «плохое» и 33% как «посредственное». Сильно ограничивали состояние здоровья даже средние физические нагрузки, приводившие к существенному сужению линейки повседневной деятельности. Обращает внимание, что в душно-влажный период года у 46% респондентов происходило ограничение и низких физических нагрузок (наклон, приседание на корточки). Уменьшение социальной активности выражалось в вынужденном отказе проводить время с семьей, друзьями или в коллективе.

Таблица 25 – Показатели общего КЖ больных БА в зависимости от наличия гипоосмотической ГДП ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Наличие осмотической ГДП		Отсутствие осмотической ГДП	
	Сухой сезон	Душно-влажный	Сухой сезон	Душно-влажный
ФА	81,1±5,2	56,9±5,2 p=0,019	78,3±4,0	77,6±5,9 p=0,913
РФ	85,8±5,1	62,8±5,7 p=0,007	73,1±8,0	77,6±5,1 p=0,597
Б	70,8±7,4	56,3±6,2 p=0,018	74,3±7,6	76,9±5,9 p=0,749
ОЗ	74,4±5,4	52,0±6,0 p=0,023	59,9±5,9	70,6±6,7 p=0,263
ЖС	67,8±6,4	48,8±6,1 p=0,049	71,6±4,0	68,3±4,6 p=0,650
СА	77,4±5,3	47,1±4,7 p=0,002	79,8±6,2	59,8±7,5 p=0,105
РЭ	72,5±3,7	56,7±5,1 p=0,021	79,9±8,2	63,8±6,0 p=0,083
ПЗ	68,4±4,1	56,1±4,0 p=0,023	75,4±5,4	56,5±3,2 p=0,026

Несмотря на отсутствие достоверных различий по шкале «боль», нами выявлены клинические различия между группами: в душно-влажный период пациенты с гипоосмотической ГДП чаще характеризовали интенсивность боли от умеренной до очень сильной. В данном случае боль не выражает физических ощущений, но как критерий КЖ в первую очередь характеризует эмоциональные переживания по поводу дыхательного дискомфорта. Эти ощущения в альянсе с достоверно более низким уровнем жизнеспособности можно рассматривать как фактор риска развития психоэмоциональных нарушений, что подтверждается субъективно низкой оценкой больными своего психического здоровья ($56,1 \pm 4,0$ баллов, $p < 0,05$), то есть, степени спокойствия, уверенности и эмоциональной бодрости. Об этом же свидетельствует выявленная нами достоверная разница в уровнях тревоги ($5,24 \pm 0,7$ и $8,12 \pm 0,7$ баллов, $p = 0,053$) и депрессии ($3,06 \pm 0,3$ и $4,0 \pm 0,3$ баллов, $p = 0,016$) в группе больных с гипоосмотической ГДП в контрастные сезоны года (соответственно, в сухой и влажный). Исследования, проведённые нами ранее, также показали, что тревожные и депрессивные расстройства независимо влияют на ухудшение КЖ при БА [54].

У респондентов, не имевших гипоосмотическую ГДП, достоверные сезонные различия в общем КЖ обнаружены только в ментальной сфере. В душно-влажный период года уровень спокойствия и уверенности у них был ниже. Примечательно, что при этом на вопросы об ожиданиях в ухудшении здоровья 82% опрошенных дали отрицательный ответ.

Более чувствительным к влиянию неблагоприятных метеофакторов оказался специализированный вопросник AQLQ (табл. 26). У больных с отсутствием гипоосмотической ГДП сезонного изменения активности не выявлено, тогда как в группе с наличием ГДП широкий спектр повседневной деятельности пациентов значительно сужался: от «умеренного» до «абсолютного».

По доменам «Симптомы», «Эмоции» и «Окружающая среда» респонденты как с наличием гипоосмотической ГДП, так и без неё демонстрировали одинаковую незащищенность от негативного влияния высокой влажности.

Однако в специфическом КЖ больных БА без гипоосмотической ГДП негативное влияние влажности на эмоциональную сферу ($4,0 \pm 0,3$ баллов, $p=0,0006$) и симптоматику ($4,2 \pm 0,118$ баллов, $p=0,001$) оказалось более выраженным, чем в группе с гипоосмотической ГДП: $4,0 \pm 0,3$ баллов ($p=0,026$) и $3,6 \pm 0,3$ баллов ($p=0,011$), соответственно. Одним из вариантов объяснения может служить тот факт, что многие симптомы тревоги (например, одышка, гипервентиляция и головокружение) частично совпадают с симптомами астмы, восполняя картину восприятия болезни, делая её более точной и легче поддающейся самовосприятию. Это уникальная возможность пациентов с тревожными расстройствами [221].

Таблица 26 – Показатели специфического КЖ больных БА в зависимости от наличия гипоосмотической ГДП ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Наличие осмотической ГДП		Отсутствие осмотической ГДП	
	Сухой сезон	Душно-влажный	Сухой сезон	Душно-влажный
Активность	$4,9 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$ $p=0,012$	$4,9 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$ $p=0,089$
Симптомы	$4,7 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,2$ $p=0,011$	$5,4 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2$ $p=0,001$
Эмоции	$5,0 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$ $p=0,026$	$5,7 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$ $p=0,0006$
Окружающая среда	$4,8 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,3$ $p=0,003$	$5,6 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,2$ $p=0,013$
Общее качество жизни	$6,9 \pm 2,1$	$4,1 \pm 0,1$ $p=0,325$	$5,2 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,2$ $p=0,357$

По домену «Окружающая среда» в обеих группах выявлено достоверное снижение КЖ, с наибольшим ухудшением в группе с гипоосмотической ГДП. По данным опросника, душная погода и влажный воздух – две наиболее значимые причины постоянного пребывания в помещении и плохого самочув-

ствия. Сезонной разницы по домену «Общее КЖ» вопросника AQLQ ни в одной из групп нами не выявлено, но, согласно предыдущему исследованию, в общей группе больных БА с гипоосмотической ГДП качество жизни по данному домену оценивалось респондентами достоверно хуже, чем в группе с её отсутствием.

По данным М.А. Puhan et al. [277], в вопросниках AQLQ и SF-36 прослеживается хорошая внутренняя согласованность доменов, между которыми существуют средние и сильные корреляционные связи, несмотря на то, что они оценивают различные аспекты здоровья. Одним из недостатков своего исследования М.А. Puhan et al. [277] считали неиспользование шкалы HADS (или аналогичных методик) для диагностики психологических нарушений. В нашей работе достоверность тревожно-депрессивного состояния подтверждалась применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. В сухой сезон в группе больных БА с гипоосмотической ГДП отмечалось достоверное отрицательное воздействие повышенного уровня тревоги на все составляющие компоненты общего и специфического КЖ.

В процессе дальнейшего исследования мы обнаружили исчезновение большинства взаимозависимостей показателей КЖ в группе респондентов с гипоосмотической ГДП в сезон с высокой влажностью воздуха (табл. 27, 28). Осталось только 7 из 33 (21%) коррелятивных зависимостей между доменами вопросников в душно-влажный сезон. Более того, полностью нивелировалось влияние тревоги на самооценку КЖ. Очевидно, причина заключается в подавляющей роли повышенной влажности воздуха как ключевого триггера в душно-влажный сезон года на общее и специфическое КЖ пациентов с гипоосмотической ГДП, доминирующего над другими факторами, способными определять уровень КЖ.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что КЖ у больных БА с наличием гипоосмотической ГДП подвержено сезонным колебаниям и в сухой период года достоверно выше, чем в душно-влажный период.

Таблица 27 - Матрица корреляций показателей КЖ при наличии гипоосмотической ГДП в сухой сезон года

Показатель	ФА	РФ	Б	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ	А	С	Э	ОС	ОКЖ
ФА	+	+		+	+	+			+	+		+	
РФ		+		+		+			+	+		+	
Б			+	+					+	+		+	
ОЗ				+					+	+		+	
ЖС					+	+				+		+	
СА						+			+	+	+	+	
РЭ							+	+					
ПЗ								+					
А									+	+	+	+	+
С										+	+	+	
Э											+	+	
ОС												+	
ОКЖ													+

Примечание: ФА – физическая активность, РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭ – роль эмоций, ПЗ – психическое здоровье, А- активность, С – симптомы, Э – эмоции, ОС – окружающая среда, ОКЖ – общее КЖ.

Таблица 28 - Матрица корреляций показателей КЖ при наличии гипоосмотической ГДП во влажный сезон года

Показатель	ФА	РФ	Б	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ	А	С	Э	ОС	ОКЖ
ФА	+						+						+
РФ		+	+										
Б			+	+									
ОЗ				+									-
ЖС					+								
СА						+							
РЭ							+						
ПЗ								+		+			
А									+				
С										+	+		
Э											+		
ОС												+	
ОКЖ													+

Примечание: ФА – физическая активность, РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭ – роль эмоций, ПЗ – психическое здоровье, А- активность, С – симптомы, Э – эмоции, ОС – окружающая среда, ОКЖ – общее КЖ.

По данным общего вопросника SF-36, в душно-влажный период негативному влиянию на самооценку КЖ подвержены как физический, так и социально-психологический компоненты здоровья. Специфический вопросник AQLQ более чувствителен к влиянию неблагоприятных метеофакторов при самооценке связанного с болезнью КЖ. Тревожные расстройства оказывают доминирующее влияние на оценку больными БА с наличием гипоосмотической ГДП своего КЖ в сухой сезон года и подавляют роль функциональных показателей в самооценке состояния. Наличие гипоосмотической ГДП выводит климатические факторы (высокая температура при высокой влажности) на передний план в низкой оценке больными БА своего КЖ в душно-влажный период года, нивелирует зависимость отдельных компонентов общего и специфического КЖ друг от друга и полностью подавляет влияние тревоги на самооценку здоровья.

4.1.2. Сезонная динамика качества жизни больных бронхиальной астмой с флюктуирующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей

В зимний и летний сезоны года опрошены и обследованы 51/47 больных БА лёгкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил $37,2 \pm 1,1$ лет), имевших длительность заболевания от 6 до 23 лет. Отбор осуществлялся с учётом результатов многократных исследований функции внешнего дыхания, вследствие чего констатировано, что имевшаяся у больных холодовая ГДП проявлялась нерегулярно и носила флюктуирующий характер.

Мы не выявили сезонной разницы по степени падения $ОФВ_1$ в ответ на холодовую бронхопровокацию ($-12,2 \pm 1,8$ и $-13,0 \pm 1,3$, соответственно, $p=0,7164$). Анализ общего КЖ по вопроснику SF-36 показал, что чувствительным к наличию флюктуирующей ГДП оказался критерий «Жизнеспособность» (ЖС), который в зимний сезон года продемонстрировал достоверное снижение (табл. 29).

Таблица 29 – Показатели качества жизни по вопроснику SF-36

(M±m, в баллах)

Показатель	Зима n=51	Лето n=47
ФА	70,0±5,6	77,6±6,8 p=0,4328
РФ	60,6±9,6	69,2±9,0 p=0,3532
Б	80,3±6,7	78,3±6,8 p=0,7938
ОЗ	48,7±6,1	57,5±3,7 p=0,2396
ЖС	55,1±5,2	76,0±4,0 p=0,0048
СА	73,6±6,4	74,3±8,6 p=0,9453
РЭ	64,1±10,6	81,1±6,3 p=0,1665
ПЗ	63,0±3,7	71,9±5,7 p=0,1617

При анализе утверждений отмечено, что потеря жизненного тонуса выражалась в частом ограничении общения пациентов с родственниками, коллективом на работе, соседями. Респонденты были более осторожны в оценке происходящего и более реалистичны в восприятии будущего. Зимой показатель ЖС, будучи более низким, напрямую зависел от тревоги ($r=-0,58$, $p<0,001$), уровень которой в холодное время года приближался к клинически значимому ($7,94\pm 1,6$ баллов). Известно, что длительный стаж (от 5 и более лет) пребывания в болезни уменьшает негативное влияние БА на психику больного. Освоение пациентом навыков самоведения и самоконтроля над заболева-

нием снижает уровень тревоги [93]. В нашем случае наличие нестабильной холодной ГДП, напротив, формировало у больных БА зимой ситуационно обусловленную тревожность, о чем свидетельствовало наличие достоверной разницы по шкале «Тревога» опросника HADS в контрастные сезоны года ($7,94 \pm 1,6$ и $3,6 \pm 0,5$ баллов, $p=0,03195$). По остальным доменам общего КЖ статистических различий нами не выявлено, но корреляционный анализ продемонстрировал влияние тревожных расстройств на низкую физическую активность (ФА) респондентов в зимний сезон года ($r=-0,46$, $p<0,05$). В целом, шкалы социально-психологического компонента здоровья (ОЗ, РЭ, ПЗ) по общему вопроснику SF-36 имели более низкие показатели, чем физического.

Единственное близкое к значимому снижение КЖ по специализированному вопроснику AQLQ продемонстрировал домен «Окружающая среда» (табл. 30), что не соотносится с результатами наших предыдущих исследований холодной ГДП, где респонденты с её наличием показывали сезонное ухудшение КЖ по всем доменам, за исключением домена «Окружающая среда» [53].

Таблица 30 – Показатели качества жизни по вопроснику AQLQ
($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Зима n=51	Лето n=47
Активность	$4,1 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,3$ $p=0,1445$
Симптомы	$4,4 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$ $p=0,1419$
Эмоции	$4,6 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,6$ $p=0,2596$
Окружающая среда	$3,7 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,4$ $p=0,0580$
Общее КЖ	$4,4 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,6$ $p=0,1206$

Очевидной причиной такого несоответствия является именно нестабильность признака холодной ГДП, которая в данном случае и формирует особенности индивидуальной реакции пациента на болезнь. Так, анализ анкет показал, что в летний сезон наиболее значимыми факторами плохого самочувствия являлись посторонние запахи и загрязнённость воздуха. Их присутствие отмечалось «всё время» или «почти всё время» у 72% опрошенных. В зимний сезон года к вышеназванным в равной мере прибавились ещё и погодные факторы, особенностями которых для Дальневосточного региона являются порывистые ветра и низкая температура воздуха. Очевидно, что появление дополнительного блока триггеров в зимний климатический период ухудшало самочувствие и обеспечивало достоверность сезонной разницы. Домен «Окружающая среда» продемонстрировал корреляционную зависимость от уровня тревоги в зимний сезон года ($r=-0,43$, $p<0,05$), что также позволяет говорить о негативном взаимовлиянии флюктуирующей холодной ГДП и тревоги на специфическое КЖ.

Согласно данным АСТ, контроль над заболеванием в контрастные сезоны года имел высокодостоверные различия ($14,84\pm 1,2$ и $20,05\pm 0,5$ баллов, $p=0,00028$). Несмотря на то, что в летний сезон пациентам удавалось хорошо контролировать заболевание, полный контроль зафиксирован лишь у 6% больных БА. В зимнее время года уровень контроля над заболеванием снижался до неудовлетворительного. В этот же период, по данным корреляционного анализа, отмечено существенное влияние тревожного состояния на уровень контроля ($r=-0,48$; $p<0,01$), и это в значительной степени негативно отражалось на общем и специфическом КЖ. Низкий уровень контроля, отягощённый высокой тревожностью в зимний сезон года, ухудшал как психоэмоциональный (РЭ), так и физический (ФА) компоненты общего КЖ ($r=0,56$, $p<0,01$ и $r=0,54$, $p<0,01$, соответственно), и выводил «Окружающую среду» ($r=0,60$, $p<0,001$), как причину снижения специфического КЖ, на доминирующие позиции.

Таким образом, наличие нестабильной холодной ГДП у больных БА в зимний период года ограничивает жизнеспособность и физическую активность, и определяет факторы окружающей среды как главные триггеры ухуд-

шения самочувствия и появления тревожности в зимний период. В альянсе с тревожной флюктуирующей холодовой ГДП в холодный сезон года препятствует достижению контроля над заболеванием. Плохой контроль над БА, в свою очередь, негативно влияет на физическую и психосоциальную стороны общего и связанного со здоровьем КЖ.

4.2. Влияние табакокурения на связанное со здоровьем качество жизни больных бронхиальной астмой

Опрошены и обследованы 96 больных БА (из них 65 женщин и 31 мужчина) в возрасте от 19 до 58 лет, имевших длительность заболевания от 3 до 24 лет. Среди обследованных больных не было курящих пациентов, страдавших тяжелой формой БА. В этой связи группы были сформированы из больных легкой и среднетяжелой БА. Все пациенты, в зависимости от пристрастия к табаку, распределились в 3 группы. В первую группу включены некурящие, во вторую – бросившие курить (бывшие курильщики), в третью – курящие (активные курильщики). Бывшими курильщиками считались пациенты, отказавшиеся от привычки к табакокурению менее чем 5 лет назад. Трое респондентов, которые декларировали отказ от курения на протяжении последних трех месяцев от момента обследования, были включены в группу активных курильщиков. В группе курящих был один больной с ХОБЛ. Индекс курения (ИК) рассчитывали по формуле: $ИК (\text{пачек-лет}) = \text{количество выкуриваемых сигарет в сутки, деленное на } 20 \text{ и умноженное на стаж курения}$. В группе курящих ИК варьировал от 1,2 до 35 пачек-лет, в среднем $12,9 \pm 1,9$ пачек-лет.

Клиническая характеристика обследованного контингента больных представлена в табл. 31. При сравнении показателей КЖ при помощи общего вопросника SF-36 в группе курящих пациентов по сравнению с некурящими установлено достоверное снижение физической и социальной, уменьшение субъективной оценки жизнеспособности, а роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности значительно повышалась (табл. 32).

Таблица 31 – Клиническая характеристика обследованных групп больных

Признаки		Некурящие (n=46)	Бросившие курить (n=22)	Курящие (n=29)
Пол	мужчины	13	7	17
	женщины	33	15	12
Возраст, лет		19-56	21-57	23-58
Вес, кг		53-110	47-106	49-105
Степень тяжести заболевания	легкая	13	6	10
	средняя	33	16	19
Лечение	монотерапия ИГКС	23	14	16
	комбинация ИГКС+ДДБА	23	8	13
Число обострений в год		1-2	1-3	3-6

При сравнительном анализе общего КЖ у бывших курильщиков и никогда не куривших пациентов не было обнаружено статистически значимых различий. В то же время у экс-курильщиков в сравнении с активно курящими больными БА, по данным SF-36 прослеживался существенно более высокий уровень КЖ. Значительно выше была самооценка по доменам ФА и ОЗ, и, в меньшей степени, но достоверно выше были ЖС и СА.

Использование специализированного вопросника AQLQ позволило более точно определить, на какие сферы жизни больных БА в большей степени влияло табакокурение (табл. 33). По всем доменам AQLQ, кроме домена «Окружающая среда», специфическое КЖ было достоверно выше у некурящих. В группе курящих наиболее уязвимой оказалась «Активность», объем ограничений которой варьировал от «умеренного» до «абсолютного», и общее КЖ, одной из наиболее значимых причин снижения которого была озабоченность из-за возможного отсутствия лекарств для лечения БА.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика КЖ, по данным
общего вопросника SF-36 ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	Некурящие	Бросившие курить	Курящие
ФА	78,3±2,4	78,9±3,9 p>0,05	57,9±4,5 p<0,001; p ₁ <0,01
РФ	79,8±3,9	72,3±6,3 p>0,05	64,0±8,0 p>0,05; p ₁ >0,05
Б	82,8±3,5	73,1±6,1 p>0,05	61,4±7,6 p<0,001; p ₁ >0,05
ОЗ	56,8±2,7	57,7±4,7 p>0,05	38,7±2,6 p<0,001; p ₁ <0,01
ЖС	60,4±3,3	64,6±5,0 p>0,05	47,5±5,1 p<0,05; p ₁ <0,05
СА	73,2±3,4	75,3±5,3 p>0,05	56,7±6,1 p<0,05; p ₁ <0,05
РЭ	84,3±3,9	80,6±6,4 p>0,05	73,6±10,6 p>0,05; p ₁ >0,05
ПЗ	70,2±2,7	69,8±4,6 p>0,05	62,7±4,3 p>0,05; p ₁ >0,05

Примечание: здесь и далее p – достоверность различия показателей в сравнении с группой некурящих; p₁ – между группами курящих и бросивших курить.

При сравнительном анализе специфического КЖ у никогда не куривших пациентов и бывших курильщиков не было обнаружено статистически значимых различий. При этом по сравнению с курящими пациентами самооценка статуса здоровья по вопроснику AQLQ у бывших курильщиков была достоверно выше по доменам «Ограничение активности» и «Общее КЖ». В группах курящих и некурящих пациентов уровни тревоги (9,8±1,1 и 5,7±0,4 баллов, соответственно, p<0,001) и депрессии (7,7±1,0 и 3,7±0,3 баллов, соответственно,

$p < 0,001$) по шкале HADS имели высокодостоверные различия. В группе бывших курильщиков сохранялся стабильный психоэмоциональный статус, достоверно не отличавшийся от некурящих пациентов: уровень тревоги составил $5,0 \pm 0,6$ баллов ($p > 0,05$), уровень депрессии – $3,7 \pm 0,7$ баллов ($p > 0,05$).

При этом в группе курящих пациентов выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем тревоги по шкале HADS и доменами «Роль физической активности» ($r = -0,59$, $p < 0,05$), и «Боль» ($r = -0,55$, $p < 0,05$) вопросника SF-36, а также всеми доменами вопросника AQLQ: ограничением активности ($r = -0,67$, $p < 0,01$), симптоматикой ($r = -0,51$, $p < 0,05$), эмоциональной сферой ($r = -0,67$, $p < 0,01$), окружающей средой ($r = 0,69$, $p < 0,01$) и общим КЖ ($r = -0,63$, $p < 0,01$). Уровень депрессии у курящих также коррелировал с доменами «Физическая активность» ($r = -0,46$, $p < 0,05$) и «Жизнеспособность» ($r = -0,50$, $p < 0,05$) вопросника SF-36 и всеми доменами AQLQ: ограничением активности ($r = -0,65$, $p < 0,01$), симптоматикой ($r = -0,54$, $p < 0,05$), эмоциональной сферой ($r = -0,69$, $p < 0,01$), окружающей средой ($r = -0,64$, $p < 0,01$) и общим КЖ ($r = -0,63$, $p < 0,01$).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика КЖ у больных БА, по данным специализированного вопросника AQLQ ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	Некурящие	Бросившие курить	Курящие
Активность	$4,8 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$3,8 \pm 0,3$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$
Симптомы	$4,7 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$3,9 \pm 0,3$ $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$
Эмоции	$4,9 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$3,8 \pm 0,5$ $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$
Окружающая среда	$4,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$4,0 \pm 0,4$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$
Общее КЖ	$4,8 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$3,8 \pm 0,3$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$

В результате анализа функциональных показателей выявлено более значительное нарушение бронхиальной проходимости в группе курящих, о чем свидетельствовало достоверное снижение ОФВ₁/ЖЕЛ по сравнению с никогда не курившими пациентами (соответственно, $65,0 \pm 2,9$ и $74,4 \pm 1,6\%$, $p < 0,01$), а также падение максимальных скоростей в конце форсированного выдоха, характеризующих проходимость дистальных бронхов: МОС₅₀ ($52,8 \pm 4,0$ и $63,8 \pm 3,6\%$ от должной величины, $p < 0,05$) и МОС₇₅ ($44,1 \pm 3,9$ и $56,1 \pm 3,8\%$ от должной величины, $p < 0,05$).

Функциональные показатели проходимости дистальных бронхов у экс-курящих были достоверно выше, чем у курильщиков (МОС₅₀, соответственно, $73,5 \pm 8,1\%$ от должной величины, $p < 0,05$). По данным корреляционного анализа уровень тревоги по шкале HADS в группе курящих пациентов достоверно зависел от МОС₅₀ ($r = -0,47$, $p < 0,05$) и МОС₇₅ ($r = -0,44$, $p < 0,05$), как и уровень депрессии ($r = -0,46$, $p < 0,05$ и $r = -0,45$, $p < 0,05$, соответственно).

Несмотря на то, что контроль над заболеванием во всех группах был неудовлетворительным, у некурящих пациентов он оказался достоверно выше, чем у активных курильщиков ($16,8 \pm 0,8$ и $12,4 \pm 1,0$ баллов АСТ, соответственно, $p < 0,05$). Уровень контроля над заболеванием в группе бросивших курить приближался к показателям никогда не куривших ($15,3 \pm 1,2$ баллов, $p > 0,05$). На момент обследования в группе никогда не куривших только 4 человека достигли полного контроля над астмой, у 8 пациентов был отмечен частичный контроль. Среди активных курильщиков лишь у 2 зарегистрирован полный контроль и у 1 – частичный. В группе экс-курильщиков у 2 отмечен полный контроль БА, у 1 – частичный. Уровень контроля по АСТ в группе курящих пациентов прямо коррелировал с МОС₇₅ ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и обратно зависел от уровня тревоги ($r = -0,52$, $p < 0,05$) и депрессии ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

Полученные результаты наглядно продемонстрировали негативное влияние курения на КЖ больных БА и контроль над заболеванием. У активно курящих пациентов в равной мере снижаются физический и психосоциальный компоненты самооценки здоровья. Среди доменов, имеющих отношение к фи-

зическому здоровью, наиболее уязвимыми оказались физическая активность и восприятие боли, несмотря на то, что боль как симптом для астмы нехарактерна. Вероятно, под определением «боль» вербализована широкая гамма негативных переживаний, которая не во всех случаях отражает физическое ощущение боли. Так, активные курильщики имели больше проблем с ночным кашлем, часто приводящим к пробуждению, отмечали ощущение нехватки воздуха. У них отмечено в два раза большее количество годовых обострений БА, а низкий средний балл по домену «Симптомы» вопросника AQLQ доказывает, что активное курение напрямую связано с ухудшением симптоматики и снижением КЖ.

Чувствительной к альянсу астма-курение оказалась и психосоциальная сфера пациентов. Зафиксировано достоверное снижение показателей жизнеспособности и социальной активности вопросника SF-36. Достоверная разница по домену «Эмоциональная сфера» вопросника AQLQ между курящими и некурящими раскрывает выраженное негативное действие табакокурения на психосоциальный компонент специфического КЖ. Стойкое снижение жизнеспособности следует рассматривать как фактор риска появления тревожно-депрессивных состояний, которые являются частым спутником БА. По мнению S.Chapman [130], у курящего человека присутствует твердое убеждение в том, что никотин оказывает на психику антистрессовое воздействие. Результаты настоящего исследования демонстрируют обратное: в группе курящих степень выраженности как тревожных, так и депрессивных расстройств существенно увеличивалась по сравнению с группой никогда не куривших пациентов.

Примечательно, что те же клинически значимые различия наблюдались при сравнении групп курящих и бывших курильщиков – у последних показатели уровней тревоги и депрессии были достоверно ниже, чем у курильщиков, что, согласно шкале HADS, свидетельствует об уменьшении тревожно-депрессивной симптоматики и улучшении психоэмоционального фона.

Несмотря на отсутствие достоверных различий в самооценке общего и

специфического КЖ у некурящих пациентов и отказавшихся от пристрастия к табакокурению, следы негативного влияния последнего прослеживались по результатам самооценки специфического КЖ (AQLQ). Бывшие курильщики имели достоверно лучшие показатели по шкалам «Общая активность» и «Общее КЖ», но самооценка симптомов и эмоциональный фон этих респондентов не обнаруживали различий по сравнению с активными курильщиками. Ранее нами показано, что существует прямая зависимость уровня КЖ от функциональных показателей дыхания у больных БА [267]. В настоящем исследовании в группе некурящих пациентов данная зависимость в виде множества корреляционных связей с параметрами форсированного выдоха сохранялась, тогда как у бросивших курить подобных взаимосвязей не было обнаружено. У курильщиков выявлялась достоверная единичная зависимость КЖ от проходимости дистальных бронхов. В то же время обращает на себя внимание большое количество корреляционных связей параметров КЖ у активных курильщиков и бросивших курить с уровнем тревоги и депрессии по HADS, существенно превышающих подобные зависимости у некурящих больных. Таким образом, следует признать, что влияние табакокурения на связанное со здоровьем КЖ зависит от проходимости дистальных бронхов и в значительной степени опосредуется нарушениями в эмоциональной сфере.

Обращает внимание отсутствие ожидаемых различий по домену «Окружающая среда» между всеми группами. Известно, что анкета AQLQ более точно оценивает изменение самочувствия пациентов, зависящее, в том числе, и от степени влияния различных поллютантов, таких как сигаретный дым. При изучении анкет отмечено, что активные курильщики появление симптомов астмы в результате воздействия дыма не отмечали, но такие факторы как пыль и изменение погодных условий считали причиной ухудшения состояния. И, напротив, никогда не курившие пациенты обозначали присутствие сигаретного дыма как самую частую причину плохого самочувствия. Табакокурение весьма существенно препятствует достижению контроля над заболеванием. Несмотря на неудовлетворительный уровень контроля во всех трех группах, у

никогда не куривших пациентов он был достоверно выше, чем у активных курильщиков. По данным корреляционного анализа, уровень контроля болезни напрямую зависел от проходимости дистальных бронхов и находился в обратной зависимости от показателей тревоги и депрессии, высокая степень выраженности которых, как показано нами ранее [56], приводит к снижению КЖ.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что табакокурение достоверно снижает уровень общего и специфического КЖ больных БА в сферах физического, психического и социального функционирования. Негативное влияние табакокурения на связанное со здоровьем КЖ больных БА зависит от проходимости дистальных бронхов и в значительной степени опосредуется нарушениями в эмоциональной сфере. Прекращение табакокурения сопровождается достоверным улучшением КЖ и стабилизацией психоэмоционального состояния больных БА.

4.3. Гендерные различия в качестве жизни больных бронхиальной астмой

Опрошены и обследованы 352 больных БА, имевших длительность заболевания от 1,5 до 28 лет. В 1 группу включены 205 женщин от 18 до 64 лет, во 2 группу – 147 мужчин от 19 до 68 лет. При сравнении сформированных групп в соответствии с принятой возрастной периодизацией их возрастной спектр признан сопоставимым на основании отсутствия достоверных различий по критерию χ^2 (табл. 34).

Частота основных коморбидных состояний также не выявила достоверных различий в сравниваемых группах. Количество курильщиков и индекс курения были достоверно большими в группе мужчин, что сопровождалось более низкими значениями ОФВ₁/ФЖЕЛ. Остальные спирографические показатели в группах не различались. Несмотря на достоверную разницу по весу, показатели индекса массы тела в группах мужчин (ИМТ 26,5 кг/м²) и женщин (ИМТ 25,7 кг/м²) не отличались.

Клинико-функциональная характеристика обследованных групп

Показатель	1 группа (n=205)	2 группа (n=147)	p
Возраст (лет)	34,7±0,7	33,5±0,8	0,2441
18-20 лет (кол-во)	13	9	>0,05
21-40 лет (кол-во)	131	92	>0,05
41-60 лет (кол-во)	73	44	>0,05
свыше 60 лет (кол-во)	1	2	>0,05
Вес (кг)	69,6±1,1	82,3±1,4	0,0001
Курение:			
текущий курильщик	29	76	<0,001
бывший курильщик	14	40	<0,001
ИК (пачка/лет)	2,14±0,37	7,55±0,73	0,0001
Сопутствующие заболевания:			
сердечно-сосудистые	28	13	>0,05
хронический ринит	61	39	>0,05
хронический синусит	23	14	>0,05
носовые полипы	2	5	>0,05
гастроэзофагеальная рефлюкс- ная болезнь	24	12	>0,05
ожирение	17	9	>0,05
ХОБЛ	6	7	>0,05
ОФВ ₁ (%)	92,1±1,2	89,7±1,6	0,2262
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (%)	88,5±0,8	85,3±1,1	0,0180
ПОС (%)	92,0±1,4	91,6±1,9	0,6739
МОС ₅₀ (%)	64,2±1,6	64,4±2,2	0,9247
МОС ₇₅ (%)	56,3±1,7	56,2±2,5	0,5915
mMRC (баллы)	0,91±0,05	0,90±0,06	0,9001
АСТ (баллы)	14,9±0,33	15,8±0,42	0,0716

Выборки формировались из пациентов с лёгкой и среднетяжелой астмой, получавших стандартное базисное лечение. Все пациенты работающие, за исключением 12 пенсионеров по возрасту. Критериями исключения являлись инвалидизирующая коморбидная патология и наличие психических заболеваний.

У женщин по вопроснику SF-36 психологический профиль здоровья был хуже, чем у мужчин. По шкалам ЖС ($58,3 \pm 1,5$ и $67,8 \pm 4,8$ баллов; $p=0,0323$), РЭ ($62,8 \pm 2,3$ и $72,7 \pm 2,6$ баллов; $p=0,0056$) и ПЗ ($65,7 \pm 1,2$ и $69,8 \pm 1,4$ баллов; $p=0,0272$) зафиксировано достоверное снижение показателей КЖ (рис. 5).

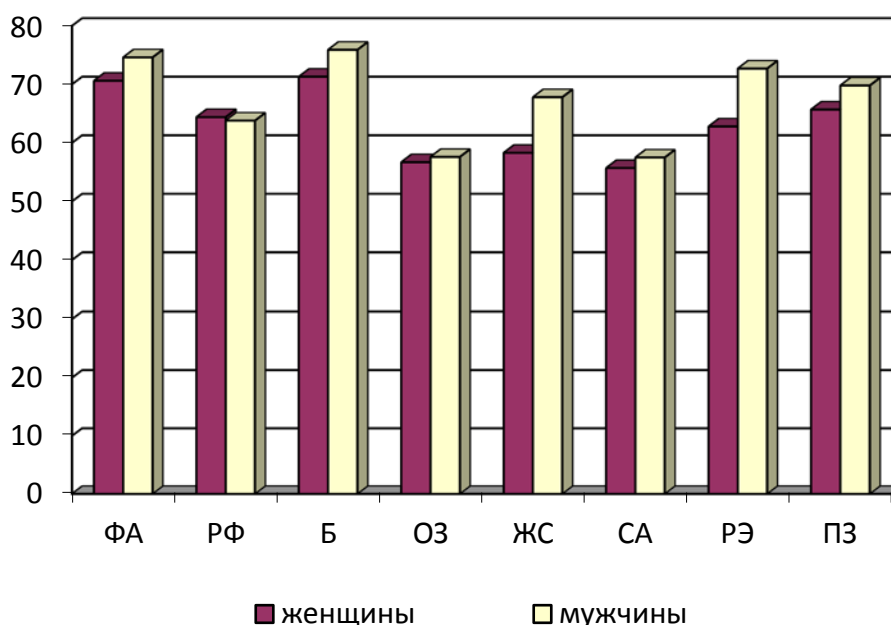


Рисунок 5 – Показатели связанного со здоровьем КЖ больных БА, по данным вопросника SF-36, в зависимости от пола

Согласно вопроснику SF-36, нестабильное эмоциональное состояние требовало дополнительных усилий в процессе осуществления привычной повседневной работы, на этом фоне присутствовало ожидание ухудшения здоровья. По остальным доменам достоверных различий не отмечено. Показатели социального функционирования (СА) в обеих группах имели низкие значения ($55,7 \pm 1,4$ и $57,4 \pm 1,8$ баллов; $p=0,4547$). Согласно полученным данным, 27% женщин и 20% мужчин «иногда» или «редко» ограничивали объём своей со-

циальной активности. Возможно, подобные поведенческие установки носят компенсаторный характер, направленный на достижение контроля над заболеванием. Корреляционный анализ обозначил негативное влияние социальной активности на достижение контроля астмы у женщин ($r=0,18$; $p=0,0107$).

Сравнительный анализ КЖ по вопроснику AQLQ (рис. 6) не выявил гендерных различий, но корреляционный анализ показал отрицательную взаимосвязь одышки с доменами «Эмоции» ($r=0,44$; $p=0,0001$) и «Симптомы» ($r=-0,32$; $p=0,0001$) у женщин и сильное влияние уровня контроля над заболеванием на «Общее КЖ» ($r=0,4$; $p=0,0001$) у мужчин.

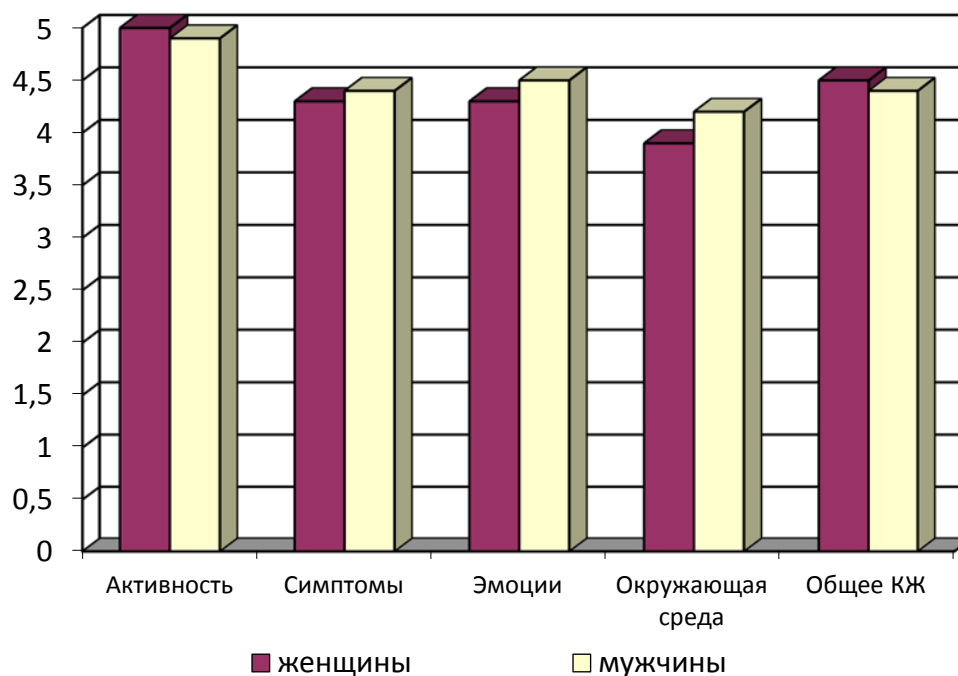


Рисунок 6 – Показатели связанного со здоровьем КЖ больных БА, по данным вопросника AQLQ, в зависимости от пола.

Психологические особенности реагирования на болезнь у женщин были выражены сильнее, чем у мужчин, о чем свидетельствовали более высокие уровни тревоги ($7,9\pm0,3$ и $6,7\pm0,3$ баллов; $p=0,0049$) и депрессии ($5,5\pm0,2$ и $4,7\pm0,3$ баллов; $p=0,0310$). Женщины декларировали более тяжелую одышку, несмотря на примерно одинаковый уровень $ОФВ_1$ (табл. 34) по сравнению с мужчинами, что, по-видимому, связано с более негативной самооценкой своего состояния. Субъективное восприятие одышки по шкале mMRC у них зави-

село от степени выраженности тревоги ($r=0,20$; $p=0,0030$) и депрессии ($r=0,30$; $p=0,0001$), а также от внешних причин, о чём свидетельствовала достоверная отрицательная корреляция с доменом «Окружающая среда» ($r=-0,32$; $p=0,0001$) по вопроснику AQLQ. Возможно, женский гормональный фон является важным фактором, влияющим на эти результаты [229]. В литературе имеются данные о том, что женский пол и более низкое КЖ являются независимыми предикторами повышенного восприятия одышки у астматиков [132]. В нашем исследовании впервые выявлены конкретные сферы субъективной оценки КЖ, влияющие на гендерные различия в восприятии одышки.

У мужчин восприятие одышки зависело от степени ограничения физического функционирования (ФА) ($r=-0,20$; $p=0,0029$), они использовали определение «боль» как отражение физической составляющей дискомфорта. Вероятно поэтому, согласно вопроснику, они чаще, чем женщины прибегали к стратегии избегания физических нагрузок, игнорируя стратегию достижения контроля над заболеванием. Об этом свидетельствует наличие у них прямой взаимосвязи контроля над заболеванием с ФА ($r=0,30$; $p=0,0003$). Таким образом, в группе мужчин первоочередное влияние на формирование КЖ оказывают проблемы физического функционирования.

Выявлены значимые различия во взаимосвязях контроля астмы с параметрами КЖ. Так, у мужчин, по данным корреляционного анализа, контроль над астмой, помимо взаимосвязи с ФА, зависел от параметров бронхиальной проходимости: $ОФВ_1$ ($r=0,23$; $p=0,0059$) и $МОС_{50}$ ($r=0,29$; $p=0,0003$). У женщин отсутствовала зависимость контроля астмы от функциональных показателей дыхания, но была отмечена более широкая зависимость, чем у мужчин, от физических и психосоциальных параметров КЖ: ФА ($r=0,37$; $p=0,0001$), РФ ($r=0,32$; $p=0,0018$), ЖС ($r=0,20$; $p=0,0049$), СА ($r=0,18$; $p=0,0107$), ПЗ ($r=0,22$; $p=0,0017$). В ряде крупных исследований получены данные о худшем контроле над астмой и более высоком уровне тревожности у женщин [135, 241]. С другой стороны, результаты наблюдательного исследования PROXIMA в когорте итальянских пациентов, направленного на оценку гендерных различий в усло-

виях реальной практики, свидетельствуют, что женщины хуже воспринимают симптомы БА, несмотря на то, что имеют аналогичные исходную тяжесть и уровень контроля болезни [140]. Полученные нами данные позволили количественно оценить взаимовлияние контроля над заболеванием и физических и психосоциальных шкал КЖ у женщин, в то время как у мужчин уровень контроля оказывал сильное влияние лишь на ФА (SF-36) и «Общее КЖ» (AQLQ).

Отдельно следует остановиться на роли табакокурения, которое, как показано нами выше, достоверно снижает уровень общего и специфического КЖ больных БА в сферах физического, психического и социального функционирования. При этом негативное влияние табакокурения на КЖ в значительной степени опосредуется нарушениями в эмоциональной сфере, более выраженными у лиц женского пола, что определяет меньшую значимость фактора курения у мужчин, несмотря на его высокую распространенность в данной гендерной группе.

В результате исследования установлено, что у больных легкой и среднетяжелой БА имеются отчетливые гендерно-специфические особенности связанного со здоровьем КЖ. Больные женского пола характеризуются более низким уровнем общего КЖ и неблагоприятным психоэмоциональным фоном, влияющим как на контроль над заболеванием, так и на формирование общего КЖ. У мужчин первоочередное влияние на формирование КЖ оказывают проблемы физического функционирования. Половой диморфизм БА необходимо учитывать при измерении КЖ больных для повышения точности оценки динамики и результатов лечения.

4.4. Особенности формирования качества жизни и достижения контроля астмы у больных, проживающих в городской и сельской местности

Опрошены и обследованы 351 больной лёгкой и среднетяжелой БА в возрасте от 18 до 68 лет, впервые взятых под наблюдение и имевших длительность заболевания от 1,5 до 28 лет. Из них 222 городских жителя (1 группа) и

129 жителей сельской местности (2 группа). Среди респондентов мужчины составили 38,3%, женщины 61,7%. Среднее образование имели 17,1% горожан и 20,1% селян; среднее специальное 38,7% и 55,0%, соответственно, высшее 44,2% и 24,0%, соответственно. Клинико-функциональная характеристика больных обследованных групп представлена в табл. 35.

Таблица 35 – Клинико-функциональная характеристика обследованных групп
(M±m)

Показатель	1 группа (n=222)	2 группа (n=129)
Возраст (лет)	33,7±0,7	34,9±0,8 p=0,6734
Вес (кг)	74,9±1,2	73,3±1,4 p=0,4077
ОФВ ₁ (%)	90,2±1,2	91,1±1,7 p=0,6734
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (%)	87,2±0,8	87,1±1,2 p=0,3302
ПОС (%)	92,0±1,5	89,9±1,9 p=0,3985
МОС ₅₀ (%)	64,0±1,6	64,1±2,5 p=0,7837
МОС ₇₅ (%)	57,3±1,8	55,8±2,6 p=0,6258
Потребность в β ₂ -агонистах (ингаляций/сутки)	2,7±0,3	4,2±0,6 p=0,0221
ИК (пачка/лет)	4,03±0,45	5,77±0,89 p=0,0528
mMRC (баллы)	0,89±0,05	0,94±0,06 p=0,4774
АСТ (баллы)	15,3±0,36	14,8±0,41 p=0,4168

Большее количество баллов по шкалам вопросника SF-36 у городских жителей соответствовало более высокому уровню КЖ (табл. 36). Однако достоверную разницу сравнительный анализ выявил только по шкале эмоциональных проблем (РЭ), которая была ниже у пациентов из сельской местности по сравнению с городскими жителями ($59,3 \pm 3,1$ и $70,4 \pm 2,3$ баллов, соответственно, $p=0,0042$). В анкетах они характеризовали собственное здоровье как посредственное, не имевшее годовой динамики или ухудшавшееся, отмечали частую смену настроения и наличие умеренной физической боли. В этой группе корреляционный анализ продемонстрировал отчетливое влияние эмоциональной экспрессии (РЭ) на самооценку физического статуса КЖ: ФА ($r=0,35$; $p=0,0001$) и РФ ($r=0,45$; $p<0,0001$).

Таблица 36 – Показатели КЖ по вопроснику SF-36 ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	1 группа (n=222)	2 группа (n=129)
ФА	$73,2 \pm 1,43$	$71,7 \pm 1,76$ $p=0,0504$
РФ	$65,3 \pm 2,46$	$57,5 \pm 3,11$ $p=0,0536$
Б	$73,3 \pm 1,79$	$71,0 \pm 2,50$ $p=0,4558$
ОЗ	$57,1 \pm 1,52$	$54,3 \pm 2,04$ $p=0,2675$
ЖС	$60,9 \pm 1,40$	$66,2 \pm 5,75$ $p=0,2703$
СА	$56,3 \pm 1,55$	$56,6 \pm 1,88$ $p=0,1964$
РЭ	$70,4 \pm 2,30$	$59,4 \pm 3,10$ $p=0,0042$
ПЗ	$67,8 \pm 1,23$	$67,3 \pm 1,57$ $p=0,7687$

У городских резидентов эмоциональная составляющая общего КЖ влияла на оценку не только физического, но и психосоциального благополучия, о чём свидетельствовали высокодостоверные корреляции РЭ с доменами ЖС ($r=0,29$; $p<0,0001$) и ОЗ ($r=0,19$; $p=0,0086$).

Обе группы продемонстрировали низкую социальную активность: СА у горожан $56,3\pm 0,4$ баллов; у селян $56,6\pm 1,8$ баллов. Обращает внимание, что в группе сельских жителей социальное функционирование коррелировало только с доменом общего здоровья ($r=0,21$; $p=0,0228$). Городские пациенты, напротив, продемонстрировали тесную корреляционную связь социальной активности как с физическим – ФА - ($r=0,20$; $p=0,0048$), так и с психическим компонентами КЖ: ПЗ ($r=0,23$; $p=0,0032$), ЖС ($r=0,27$; $p=0,0002$), а также с глубиной эмоциональных нарушений: тревогой ($r=-0,17$; $p=0,0158$) и депрессией ($r=-0,18$; $p=0,0210$).

Сравнительный анализ КЖ по вопроснику AQLQ не выявил достоверных различий (табл. 37).

Таблица 37 – Показатели КЖ по вопроснику AQLQ ($M\pm m$, в баллах)

Показатель	1 группа (n=222)	2 группа (n=129)
Активность	4,3±0,09	4,2±0,10 p=0,2645
Симптомы	4,4±0,10	4,2±0,12 p=0,3443
Эмоции	4,6±0,11	4,3±0,13 p=0,1587
Окружающая среда	4,0±0,12	4,0±0,15 p=0,8643
Общее КЖ	4,4±0,09	4,3±0,09 p=0,4227

Однако в группе городских жителей уровень ограничения активности

коррелировал со всеми доменами опросника SF-36 и показателями психологических особенностей реагирования на болезнь: тревогой ($r=-0,4$; $p=0,0001$) и депрессией ($r=-0,48$; $p=0,0001$). Сельские жители не продемонстрировали наличия взаимосвязей домена «Активность» ни с одним из доменов общего и специфического КЖ.

На рис. 7 приведены статистически достоверные корреляции показателей КЖ по вопросам SF-36 и AQLQ с уровнем контроля астмы (АСТ) и индексом курения. У больных БА, проживавших в городе, общее количество взаимосвязей исследуемой совокупности параметров КЖ было существенно выше, чем у жителей сельской местности (84 и 38, соответственно).

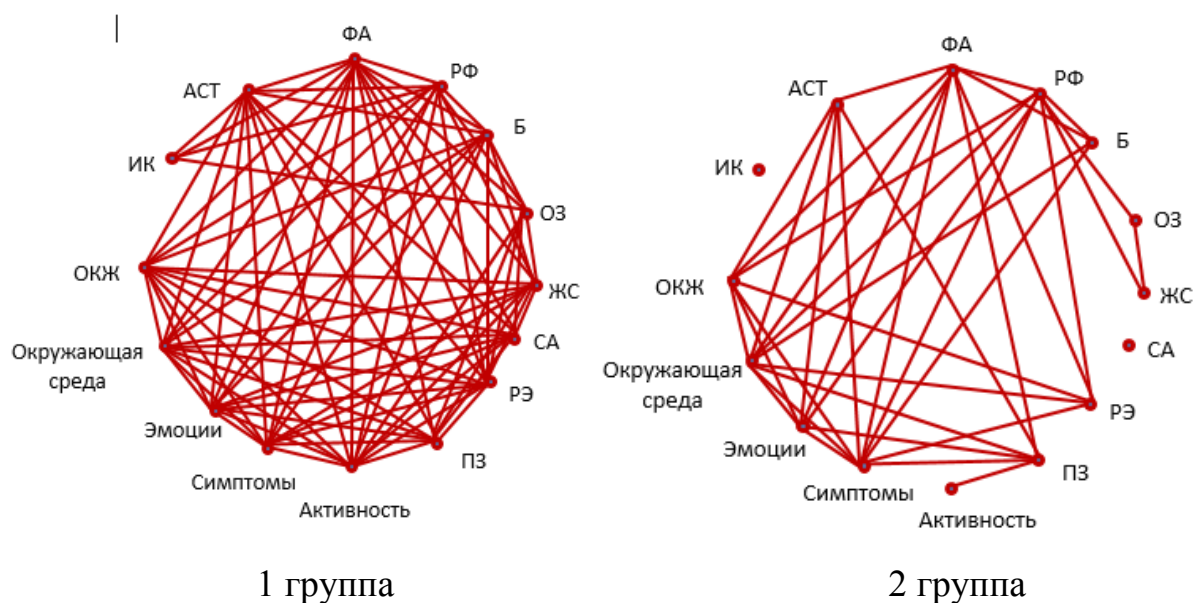


Рисунок 7 – Корреляционные взаимосвязи доменов КЖ по вопросам SF-36 и AQLQ, индекса курения и контроля астмы в когорте городских (1 группа) и сельских жителей (2 группа)

Мы не зафиксировали различий по уровню тревоги и депрессии по шкале HADS. В общей совокупности обследованных средний показатель тревоги находился на субклиническом уровне ($7,2 \pm 0,29$ баллов у горожан и $7,7 \pm 0,35$ баллов у селян; $p=0,2758$). Количество городских жителей с клинически значимым уровнем тревожности оказалось меньшим (25,2%) по сравнению с

сельскими жителями (34,8%; $\chi^2=34,08$; $p<0,001$). При анализе индивидуальных анкет констатировано, что психоэмоциональный фон у городских респондентов был стабилен, они были более уверены в оценке своего эмоционального состояния, определяли его как позитивное и не мешавшее осуществлению социальных связей. Сельские респонденты чаще демонстрировали эмоциональную нестабильность с преобладанием тревожности. Общий показатель по шкале «Депрессия» не превышал уровня нормы ни у городских, ни у сельских жителей: $4,9\pm 0,25$ и $5,4\pm 0,32$ баллов, соответственно ($p=0,2707$). Корреляционный анализ обнаружил в когорте городских жителей с БА наличие достоверных отрицательных зависимостей всех шкал SF-36 и AQLQ от уровня тревоги и депрессии, за исключением домена ОЗ. В когорте сельских жителей корреляционные связи тревоги с доменами РФ, ЖС, СА, «Активность» исчезали.

Изучение стажа и интенсивности курения показало, что 57% больных БА в городе и 46% в деревне активно курили ($\chi^2=3,54$; $p>0,05$). Индекс курения был невысоким: в городе в среднем $4,0\pm 0,4$, на селе $5,7\pm 0,9$ пачка/лет ($p>0,05$), но и средний возраст респондентов в обеих группах не превышал 35 лет ($33,7\pm 0,7$ и $34,9\pm 0,8$ лет, соответственно). Однако у городских курящих корреляционный анализ демонстрировал негативное влияние табакокурения на оценку общего здоровья (ОЗ) ($r=-1,6$; $p=0,0312$), физической активности (ФА) ($r=-0,23$; $p=0,0014$) и повседневной деятельности (РФ) ($r=-0,21$; $p=0,0041$) по вопроснику SF-36.

Степень одышки по шкале mMRC имела прямую зависимость от индекса курения как у городских ($r=0,22$; $p=0,0025$), так и у сельских жителей ($r=0,20$; $p=0,0286$). Участие одышки в формировании оценки специфического КЖ отмечено по всем доменам AQLQ у городских резидентов: «Активность» ($r=-0,32$; $p<0,0001$), «Симптомы» ($r=-0,22$; $p=0,0027$), «Эмоции» ($r=-0,30$; $p=0,0027$), «Окружающая среда» ($r=-0,32$; $p<0,0001$), «Общее КЖ» ($r=-0,29$; $p=0,0001$), а также по 5 из 8 доменов вопросника SF-36 (ФА, РФ, Б, РЭ, ПЗ). У сельских жителей выявлены аналогичные зависимости с доменами «Симптомы» ($r=-0,43$; $p<0,0001$), «Эмоции» ($r=-0,30$; $p=0,0013$), «Окружающая среда»

($r=-0,32$; $p=0,0040$) и «Общее КЖ» ($r=-0,46$; $p<0,0001$), а также с 3 доменами SF-36 (ФА, ЖС, ПЗ).

Контроль астмы в обеих группах был низкий (в городе $15,3\pm 0,3$ баллов АСТ; в сельской местности $14,8\pm 0,4$) и взаимосвязан с ПЗ (в когорте городских жителей $r=0,23$; $p=0,0014$, в когорте сельских жителей $r=0,20$; $p=0,0347$) и ФА (в когорте городских жителей $r=0,46$; $p=0,0001$, в когорте сельских жителей $r=0,25$; $p=0,0063$). У городских жителей контроль астмы отчетливо зависел также от курения ($r=-0,19$; $p=0,0089$), уровня тревоги ($r=-0,24$; $p=0,0101$) и депрессии ($r=-0,30$; $p=0,0001$).

Ранее более низкий уровень КЖ был продемонстрирован у проживающих в сельской местности пожилых людей [246], больных с гипертонией [228], болезнями полости рта [162]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что социальные факторы, к которым следует отнести место постоянного проживания, вносят значительный вклад в формирование особенностей КЖ у больных БА, проживающих в городской и сельской местности. Бремя болезни оказывало более существенное влияние на КЖ сельских резидентов. Наиболее важной причиной существующих различий следует считать более низкий уровень доступности медицинской помощи в сельских местностях Российской Федерации, который не дает возможности пациентам с БА всесторонне оценить состояние своего самочувствия, проанализировать существующие риски по его ухудшению. Напротив, относительно высокий уровень медицинской информированности и готовности к здоровьесбережению формирует более высокое КЖ городских жителей, страдающих БА.

Как следует из рис. 7, корреляционный анализ продемонстрировал существенное обеднение поля корреляционных связей у сельских жителей, больных БА, по сравнению с городскими жителями. Исчезновение взаимосвязей отдельных доменов КЖ у сельских жителей можно расценить как разобщение физической, психологической и социальной сторон жизни, что негативно отражается на уровне КЖ при БА.

Тревога и депрессия являются распространенными и актуальными со-

путствующими заболеваниями у амбулаторных больных астмой и связаны с неконтролируемым течением болезни и снижением КЖ [135, 167]. Между общей оценкой качества жизни и тревожностью больных астмой отмечена достоверная обратная корреляция [167]. В настоящем исследовании психоэмоциональные характеристики по-разному формировали КЖ больных БА в зависимости от постоянного местожительства. У горожан присутствие лёгкой тревоги можно рассматривать как нормативное явление, обеспечивающее адаптивное пребывание в болезни. Известно, что невысокая тревожность обеспечивает прогностическую компетентность, выполняя, таким образом, адаптивную функцию [75]. Состояние тревоги — явление не только эмоциональное; оно включает в себя также когнитивные и мотивационные составляющие, формирующие те или иные формы поведения. Наличие корреляционных связей с доменами КЖ свидетельствовало о том, что невысокий уровень тревоги стимулирует горожан к сохранению достойного уровня КЖ путём поиска оптимальных возможностей пребывания в социуме, несмотря на имеющиеся информационные и интеллектуальные перегрузки. В то же время у жителей сельской местности тревога может выступать в качестве одного из основных факторов психологической дизадаптации. Сельские респонденты чаще демонстрировали эмоциональную нестабильность с преобладанием тревожности и ментальную индифферентность, о чем свидетельствовало отсутствие ряда корреляционных связей с доменами КЖ.

Фактор курения у горожан оказывал значимое влияние как на показатели отдельных доменов КЖ, так и на уровень АСТ, в отличие от сельских жителей. Прежние исследования показали, что существует статистически значимая связь между курением и КЖ [216, 280, 337]. В то же время у жителей сельских районов Японии такая связь не была выявлена [161]. Отсутствие в нашем исследовании корреляционных связей фактора курения с доменами общего КЖ у жителей села свидетельствовало об их более рискованном поведении в отношении собственного здоровья. Это возможно, когда курение не осознано как триггерный фактор плохого самочувствия по причине дефицита общения с

врачом, низкой информированности и плохой доступности медицинской помощи, характерных для сельской местности Российской Федерации.

По данным корреляционного анализа, нами отмечено, что одышка в большей степени принимает участие в формировании оценки специфического КЖ у городских жителей. Одним из объяснений может быть различное воздействие на сельских и городских жителей факторов бытовой среды, присутствие животных в домашнем хозяйстве, а также меньшее использование поддерживающих лекарств.

Плохой контроль астмы, наряду с пожилым возрастом и более низким уровнем образования, отмечен как один из факторов снижения КЖ [170]. В настоящем исследовании контроль астмы у жителей города и села был низким и достоверно не различался в исследованных когортах. В обеих группах он влиял как на уровень физического функционирования, так и на ментальное здоровье по шкалам SF-36. В свою очередь уровень контроля астмы у городских жителей, в отличие от сельских жителей, достоверно зависел от фактора курения и расстройств эмоциональной сферы.

Таким образом, бремя болезни оказывает более существенное влияние на КЖ сельских резидентов, страдающих БА. Существующий уровень доступности медицинской помощи в сельской местности не дает возможности пациентам с БА всесторонне оценить состояние своего самочувствия, проанализировать существующие риски по его ухудшению. Напротив, высокий уровень медицинской информированности и готовности к здоровьесбережению формирует более высокое общее КЖ городских астматиков. Физический дискомфорт селяне подавляют необоснованным применением короткодействующих бронхолитиков. Сельские респонденты чаще демонстрировали эмоциональную нестабильность с преобладанием тревожности и ментальную индифферентность, о чем свидетельствовало отсутствие ряда корреляционных связей с доменами КЖ. Показатели связанного со здоровьем КЖ различных групп населения следует рассматривать как один из важных критериев лечебно-оздоровительных и профилактических программ.

4.5. Влияние базисной терапии бронхиальной астмы на качество жизни

4.5.1. Сравнительный анализ изменения качества жизни и достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии будесонидом/формотеролом и экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом

Несмотря на очевидные успехи применения современных комбинированных препаратов при лечении бронхиальной астмы (БА), контроля над заболеванием достигают далеко не все пациенты. Среди причин недостаточной эффективности терапии при БА выделяют и уровень поражения дыхательных путей, в том числе вовлечение в патологический процесс бронхов среднего и мелкого диаметра. Показано, что воспаление затрагивает не только центральные, но и периферические отделы бронхиального дерева [223, 268]. Фиксированная комбинация, содержащая в составе экстрамелкодисперсный аэрозоль ингаляционного глюкокортикостероида (беклометазон) и длительно действующего β_2 -агониста (формотерол) (Фостер[®]) позволяет осуществлять терапевтическое воздействие наряду с крупными и средними бронхами и на уровне дистальных отделов дыхательных путей, что предоставляет дополнительные возможности в достижении контроля БА.

Известно участие мелких бронхов в генерации констрикторного ответа на вдыхание холодного и/или влажного воздуха у больных, соответственно, с холодовой и/или осмотической ГДП [64]. Вместе с тем до настоящего времени не изучено влияние терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом на КЖ больных БА с холодовой и/или осмотической ГДП и достижение ими контроля над заболеванием. Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния применения экстрамелкодисперсного беклометазона/формотерола на общее и специфическое КЖ больных БА с холодовой и/или осмотической ГДП и достижение контроля над заболеванием.

Опрошены и обследованы 68 больных БА лёгкой и средней степени тяжести в возрасте от 20 до 59 лет (средний возраст составил $39,4 \pm 1,1$ лет),

имевших длительность заболевания от 5 до 23,5 лет. У всех больных, включенных в исследование, была диагностирована холодовая и/или осмотическая ГДП по результатам бронхопровокационных проб с ИГХВ и ИДВ. В выборку не включались пациенты с тяжелой астмой, органическими психическими расстройствами и находившиеся на лечении у психолога или психотерапевта. Больные были рандомизированы в 2 группы: первая (37 пациентов) в течение 12 недель получала экстрамелкодисперсный беклометазон/формотерол (Фостер[®]), вторая (22 пациентов) – группа сравнения – комбинированный препарат будесонид/формотерол (Симбикорт[®]) в дозах, соответствующих тяжести заболевания. Анкетирование осуществлялось дважды: перед началом приема препарата и спустя 3 месяца после лечения. Все пациенты находились под постоянным наблюдением.

По окончании срока наблюдения показатели общего КЖ в 1 группе достоверно увеличились по двум доменам: «Физическая активность» (с $83,2 \pm 2,6$ до $86,6 \pm 2,7$ баллов; $p=0,0470$) и «Общее здоровье» (с $54,5 \pm 2,2$ до $61,1 \pm 2,4$ баллов; $p=0,0134$). Показатели специфического КЖ существенно возросли по всем шкалам вопросника AQLQ: «Активность» (с $5,0 \pm 0,2$ до $5,9 \pm 1,1$ баллов; $p=0,0001$), «Симптомы» (с $5,1 \pm 0,2$ до $6,2 \pm 0,2$ баллов; $p=0,0001$), «Эмоции» (с $5,2 \pm 0,2$ до $6,3 \pm 0,1$ баллов; $p=0,0001$), «Окружающая среда» (с $4,9 \pm 0,2$ до $5,8 \pm 0,2$ баллов; $p=0,0002$), «Общее КЖ» (с $5,1 \pm 0,2$ до $6,0 \pm 0,1$ баллов; $p=0,0001$).

Негативное влияние холодовой ГДП на самооценку КЖ проявлялось наличием корреляционных связей степени падения ФЖЕЛ в ответ на холодовую бронхопровокацию (Δ ФЖЕЛ_{хв}) с доменами общего и специфического КЖ: «Боль» ($r=0,46$; $p=0,0088$), «Общее КЖ» ($r=0,36$; $p=0,0498$), «Окружающая среда» ($r=0,39$; $p=0,0301$). До начала лечения была выявлена корреляция степени падения МОС₇₅ (Δ МОС_{75хв}) в ответ на холодовую бронхопровокацию с доменами «Симптомы» ($r=0,38$; $p=0,0362$) и «Общее КЖ» ($r=0,36$; $p=0,0484$), свидетельствовавшая о значимой роли холодовой гиперреактивности дистальных бронхов. После курса лечения экстрамелкодисперсным беклометазо-

ном/формотеролом указанные корреляции исчезли, что отражало эффективность препарата с точки зрения его влияния на устанение зависимости показателей КЖ от холодовой гиперреактивности дыхательных путей по мере ее аттенуации.

Психоэмоциональное состояние больных 1 группы не претерпевало достоверной динамики. Судя по шкалам HADS, уровень тревоги до и после лечения составил $4,6 \pm 0,6$ и $3,7 \pm 0,5$, соответственно ($p=0,1042$), депрессии – $3,4 \pm 0,5$ и $3,1 \pm 0,6$, соответственно ($p=0,5701$). Если до начала лечения экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом были выявлены зависимости контроля астмы от психоэмоционального состояния пациента ($r=-0,43$ между АСТ и тревогой, $p=0,0096$; $r=-0,33$ между АСТ и депрессией, $p=0,0484$), то к концу 12-недельного курса лечения они исчезали.

Полный контроль над заболеванием был достигнут у 29% пациентов. Его средний уровень достоверно увеличился с $17,9 \pm 0,9$ до $21,6 \pm 0,6$ баллов АСТ ($p=0,0025$). Терапия экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом устраняла зависимость контроля астмы от холодовой ГДП, о чем свидетельствовало исчезновение корреляций между АСТ и степенью падения скоростных показателей форсированного выдоха в ответ на холодовую бронхопровокацию, которые имели место до начала терапии: с $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$ $r=0,52$ ($p=0,0023$); с $\Delta\text{ФЖЕЛ}_{\text{хв}}$ $r=0,43$ ($p=0,0128$); с $\Delta\text{МОС}_{75\text{хв}}$ $r=0,59$ ($p=0,0003$).

В результате сравнительного анализа общего и специфического КЖ в контрольной группе больных, получавших терапию будесонидом/формотеролом, не было выявлено достоверной динамики ни по одному из доменов. Через 12 недель полного контроля над заболеванием достигли лишь 13% пациентов. Средний уровень АСТ вырос с $18,2 \pm 1,3$ до $20,3 \pm 1,0$ баллов ($p=0,0267$). Следует отметить достоверное уменьшение уровня депрессии с $4,9 \pm 0,8$ до $3,1 \pm 0,8$ баллов ($p=0,0146$) в результате постоянного наблюдения и регулярной базисной терапии, на что указывала обнаруженная корреляционная связь между доменом «Роль эмоций» вопросника SF-36 и уровнем контроля

над заболеванием спустя 12 недель от начала приёма препарата ($r=0,83$, $p=0,0001$).

Таким образом, базисная терапия БА экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом достоверно улучшает специфическое КЖ, положительно влияет на динамику общего КЖ у больных с холодовой и/или осмотической ГДП, улучшает контроль над заболеванием и нивелирует влияние тревоги и депрессии на его достижение.

4.5.2. Влияние базисной терапии бронхиальной астмы с использованием монтелукаста на качество жизни больных с холодовой ГДП

С целью изучения влияния антилейкотриенового препарата монтелукаста на общее и специфическое КЖ больных БА с холодовой ГДП проведено обследование 27 больных БА в возрасте 20-45 лет (средний возраст $35,6 \pm 1,9$ лет) с неконтролируемым течением БА (АСТ в среднем $15,3 \pm 1,2$ баллов), получавших базисную противоастматическую терапию будесонидом/формотеролом в дозе 160/4,5 мкг по 2 ингаляции утром и вечером. В течение 12 недель в зимний период года базисная терапия была дополнена препаратом монтелукаст натрия в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

По окончании срока наблюдения показатели общего КЖ существенно увеличились по всем шкалам, кроме шкал ПС и РЭ (табл. 38). Это вполне соотносится с отмеченным относительно низким уровнем тревоги и депрессии у пациентов. Достоверной динамики эмоционального состояния по параметрам шкалы HADS не выявлено (тревога - $6,5 \pm 0,8$ и $3,7 \pm 1,3$ баллов, $p > 0,05$; депрессия - $4,0 \pm 0,9$ и $3,0 \pm 0,6$ баллов, $p > 0,05$).

В специфическом КЖ достоверное улучшение констатировано по доменам «Активность», «Симптомы» и «Эмоции» (табл. 39). В то же время не отмечено существенной динамики с точки зрения влияния факторов окружающей среды на субъективную оценку течения заболевания. Достоверно улучшилась оценка общего КЖ по одноимённому домену AQLQ. После курса ле-

чения монтелукастом исчезла корреляционная зависимость между уровнем общего КЖ по шкале ЖС и Δ ОФВ₁ и Δ МОС₅₀, отражающими степень выраженности холодовой ГДП, а также между шкалой «Симптомы» AQLQ и показателями проходимости дистальных бронхов (МОС₅₀ и МОС₇₅). По окончании исследования достижение полного контроля над астмой зарегистрировано только у 3 пациентов, в то же время в среднем по группе его уровень оказался достоверно выше исходного ($15,2 \pm 1,2$ и $20,2 \pm 0,8$ баллов АСТ, $p < 0,01$).

Таблица 38 – Динамика общего КЖ больных БА при лечении монтелукастом

Показатели	Исходные	Через 3 мес.	p
ФА	68,7 \pm 4,42	80,8 \pm 4,7	0,0187
РФ	60,9 \pm 7,1	78,2 \pm 4,2	0,0181
Б	70,2 \pm 5,3	88,1 \pm 3,6	0,0008
ОЗ	49,3 \pm 3,4	59,8 \pm 3,6	0,0017
ЖС	58,0 \pm 3,8	73,0 \pm 3,9	0,0040
СА	71,4 \pm 4,1	84,1 \pm 3,4	0,0040
РЭ	75,3 \pm 6,2	87,0 \pm 5,3	0,1257
ПЗ	72,1 \pm 3,7	73,9 \pm 5,3	0,7206

Таблица 39 – Динамика специфического КЖ больных БА

Показатели	Исходные	Через 3 мес.	p
Активность	4,3 \pm 0,2	5,5 \pm 0,2	0,0002
Симптомы	4,4 \pm 0,2	5,6 \pm 0,2	0,00001
Эмоции	4,4 \pm 0,3	5,7 \pm 0,3	0,00001
Окружающая среда	4,5 \pm 0,3	5,3 \pm 0,3	0,0504
Общее КЖ	4,5 \pm 0,2	5,3 \pm 0,3	0,0404

Таким образом, дополнение монтелукастом комбинированной базисной терапии БА в зимний период года достоверно улучшает общее и специфическое КЖ больных с холодовой ГДП, в большей степени ее физический компонент.

Глава 5. ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

5.1. Годовая динамика связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой

Для оценки годовой динамики КЖ обследованы 30 больных БА (22 женщины и 8 мужчин) легкой и средней тяжести, находившихся на диспансерном наблюдении в клинике ДНЦ ФПД. Все пациенты получали стандартную базисную терапию, соответствующую рекомендациям GINA [168]. Общее и специфическое КЖ изучали с использованием вопросников SF-36 и AQLQ.

Для оценки кооперативности использовали оригинальную анкету, состоящую из 21 утверждения, на которые пациент отвечал утвердительно или отрицательно (Приложение 3). Утверждения сгруппированы в 5 блоков, которые характеризуют дисциплину лечения, удовлетворенность проводимым лечением, комплаенс больного, мнение больного о заболевании, преодоление болезни. С учетом полученных отрицательных и утвердительных ответов обследованный контингент был разделен на 2 группы с целью выявления возможного влияния кооперативности на годовую динамику КЖ: 15 человек с высокой кооперативностью и 15 с низкой.

С целью выявления влияния эмоционального статуса больных БА на годовую динамику КЖ по результатам тестирования тревожно-депрессивных расстройств при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) дополнительно были сформированы две группы. В первую вошли 14 пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами различной степени выраженности, во вторую – 16 больных без проявлений тревоги и депрессии. Поскольку мы не ставили задачи изучить отдельно влияние тревоги или депрессии на динамику КЖ, больные с высокими показателями обеих подшкал были объединены в одну группу. Среди пациентов первой группы только 4 человека характеризовались высокой кооперативностью.

Для исследования влияния на годовую динамику КЖ холодовой ГДП по результатам холодовой бронхопровокационной пробы также были выделены 2 группы: 15 человек вошли в группу с наличием холодовой ГДП, и 15 пациентов – в группу с ее отсутствием.

Достоверных различий в годовой динамике КЖ в общей совокупности больных не было выявлено (табл. 40, 41). При этом 27% респондентов оценили свое здоровье в целом несколько лучше, чем год назад, у 60% оно было примерно таким, как год назад, и 13% отметили некоторое ухудшение самочувствия.

Таблица 40 – Годовая динамика общего КЖ
больных БА ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	Исходные	Через 1 год
ФА	55,4±6,7	63,8±4,7 p>0,05
РФ	48,9±13,3	57,0±12,0 p>0,05
Б	58,0±8,0	60,2±6,4 p>0,05
ОЗ	48,7±3,8	42,5±4,7 p>0,01
ЖС	53,2±5,1	59,5±5,4 p>0,05
СА	55,8±6,5	62,8±5,2 p>0,05
РЭ	64,9±11,2	57,6±13,1 p>0,05
ПЗ	70,8±4,1	72,7±3,6 p>0,05

Таблица 41 – Годовая динамика специфического КЖ
больных БА ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	Исходные	Через 1 год
Активность	3,5±0,2	3,8±0,3 p>0,05
Симптомы	3,7±0,3	4,1±0,3 p>0,05
Эмоции	4,0±0,3	3,9±0,4 p>0,05
Окружающая среда	3,1±0,5	3,3±0,4 p>0,05
Общее КЖ	4,4±0,4	4,8±0,3 p>0,05

В группе пациентов с высокой кооперативностью, несмотря на тенденцию к повышению большинства показателей физического и психологического компонентов здоровья, достоверных изменений КЖ по обоим вопросам не было установлено (табл. 42, 43). По данным АСТ, уровень контроля над заболеванием в данной группе в течение года также не изменился ($15,8 \pm 1,6$ баллов исходно и $15,4 \pm 1,3$ баллов через год, $p > 0,05$). В группе больных с низкой кооперативностью исходные показатели общего и специфического КЖ были существенно ниже, чем у высококооперативных пациентов, что обеспечило возможность достоверного прироста уровня КЖ по домену социальной активности общего вопросника SF-36 с $46,2 \pm 3,8$ до $56,5 \pm 5,7$ баллов ($p < 0,05$). В этой же группе достоверно улучшились показатели по шкалам активности (с $3,1 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 0,2$ баллов, $p < 0,05$) и симптомов (с $2,8 \pm 0,2$ до $3,7 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,05$) специфического КЖ (вопросник AQLQ). При этом через год уровень контроля над заболеванием достоверно повысился с $10,8 \pm 1,4$ до $14,7 \pm 1,3$ баллов ($p < 0,01$).

Таблица 42 – Годовая динамика общего КЖ больных БА в зависимости от их кооперативности ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	С высокой кооперативностью (n=15)		С низкой кооперативностью (n=15)	
	исходные	через 1 год	исходные	через 1 год
ФА	63,5±6,7	71,3±6,4 p>0,05	46,0±7,4	54,1±6,8 p>0,05
РФ	51,9±13,1	70,8±10,2 p>0,05	46,0±13,2	46,6±14,0 p>0,05
Б	65,7±8,8	75,5±6,3 p>0,05	48,3±6,1	48,2±6,1 p>0,05
ОЗ	46,8±2,6	44,4±4,3 p>0,05	35,6±3,7	44,3±5,5 p>0,05
ЖС	64,8±10,6	72,2±10,1 p>0,05	47,8±2,6	47,1±4,8 p>0,05
СА	64,6±7,7	73,6±6,5 p>0,05	46,2±3,8	56,5±5,7 p<0,05
РЭ	60,2±12,1	72,0±9,9 p>0,05	33,2±15,4	51,5±15,3 p>0,05
ПЗ	61,7±6,6	71,1±4,2 p>0,05	58,3±4,3	61,2±4,8 p>0,05

Таблица 43 – Годовая динамика специфического КЖ больных БА в зависимости от их кооперативности ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	С высокой кооперативностью (n=15)		С низкой кооперативностью (n=15)	
	исходные	через 1 год	исходные	через 1 год
Активность	4,5±0,3	4,9±0,3 p>0,05	3,1±0,2	3,4±0,2 p<0,05
Симптомы	4,6±0,4	4,8±0,3 p>0,05	2,8±0,2	3,7±0,3 p<0,05
Эмоции	4,8±0,4	4,7±0,4 p>0,05	3,3±0,2	3,4±0,4 p>0,05
Окружающая среда	4,7±0,5	4,7±0,4 p>0,05	2,7±0,3	2,2±0,3 p>0,05
Общее КЖ	4,4±0,4	4,8±0,3 p>0,05	2,7±0,2	2,5±0,3 p>0,05

Наличие холодовой ГДП у больных БА ограничивало положительный тренд в годовой динамике показателей КЖ. Нами не выявлено достоверного улучшения самооценки жизнедеятельности респондентов ни по одному из доменов вопросника SF-36 (табл. 44).

В специфическом КЖ больных с холодовой ГДП изменилась субъективная оценка общего уровня ограничений по домену общего КЖ (табл. 45). По данным вопросника AQLQ, она варьировала от незначительной до минимальной, и через год достоверно улучшилась. Необходимо отметить, что в этой группе респондентов оказалось всего 13% больных с наличием высокого уровня тревожно-депрессивных состояний. Возможно, это повлияло на позитивное восприятие и высокую оценку всех сторон жизнедеятельности. Уровень контроля над заболеванием в этой группе больных в течение года достоверно не изменился ($13,2 \pm 1,7$ до $13,6 \pm 1,2$ баллов АСТ, $p > 0,05$).

У пациентов с отсутствием холодовой ГДП через год наблюдения стабилизировалось эмоциональное состояние, положительная динамика в общем КЖ была достоверной по шкале эмоций (РЭ) и в специфическом КЖ – по шкале «Активность». Уровень контроля над заболеванием в этой группе больных достоверно увеличился с $11,9 \pm 1,6$ до $14,3 \pm 1,2$ баллов АСТ ($p < 0,05$).

Таблица 44 – Годовая динамика общего КЖ больных БА в зависимости от наличия холодовой ГДП ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	С наличием холодовой ГДП		С отсутствием холодовой ГДП	
	исходные	через 1 год	исходные	через 1 год
ФА	$53,4 \pm 6,9$	$63,4 \pm 5,1$ $p > 0,05$	$59,8 \pm 8,0$	$66,8 \pm 6,9$ $p > 0,05$
РФ	$47,5 \pm 14,5$	$57,7 \pm 13,2$ $p > 0,05$	$43,6 \pm 11,7$	$57,1 \pm 12,4$ $p > 0,05$
Б	$55,6 \pm 8,3$	$59,6 \pm 6,9$ $p > 0,05$	$58,8 \pm 9,1$	$58,3 \pm 7,5$ $p > 0,05$
ОЗ	$46,6 \pm 3,4$	$42,2 \pm 5,1$ $p > 0,01$	$39,0 \pm 3,3$	$47,4 \pm 4,6$ $p > 0,05$
ЖС	$52,3 \pm 5,4$	$59,1 \pm 5,8$ $p > 0,05$	$62,9 \pm 12,2$	$64,2 \pm 12,5$ $p > 0,05$
СА	$53,3 \pm 6,8$	$63,9 \pm 5,5$ $p > 0,05$	$60,8 \pm 7,1$	$69,0 \pm 6,5$ $p > 0,05$
РЭ	$64,9 \pm 12,4$	$53,8 \pm 13,8$ $p > 0,05$	$30,0 \pm 11,6$	$65,7 \pm 11,0$ $p < 0,05$
ПЗ	$70,2 \pm 4,5$	$72,8 \pm 3,9$ $p > 0,05$	$54,2 \pm 7,0$	$64,7 \pm 4,8$ $p > 0,05$

Таблица 45 – Годовая динамика специфического КЖ больных БА в зависимости от наличия холодовой ГДП ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	С наличием холодовой ГДП		С отсутствием холодовой ГДП	
	исходные	через 1 год	исходные	через 1 год
Активность	3,5±0,3	3,8±0,3 p>0,05	3,9±0,4	4,4±0,4 p<0,05
Симптомы	3,7±0,4	4,1±0,3 p>0,05	3,8±0,4	4,0±0,4 p>0,05
Эмоции	4,0±0,4	3,9±0,4 p>0,05	4,2±0,4	4,2±0,6 p>0,05
Окружающая среда	3,1±0,6	3,4±0,5 p>0,05	3,6±0,5	3,7±0,5 p>0,05
Общее КЖ	3,5±0,4	4,2±0,3 p<0,05	3,6±0,3	3,9±0,4 p>0,05

По данным психологического тестирования с использованием шкалы HADS, исследуемые пациенты организованы в две группы: с наличием тревожно-депрессивных расстройств и без них. В обеих группах отмечена положительная динамика в оценке сферы социальной активности (СА) по вопросу SF-36: уменьшались проблемы эмоциональной и физической способности к общению с другими людьми (табл. 46). У больных с наличием психологических проблем возросла толерантность к физическим нагрузкам по домену физической активности (ФА), в этой же группе появилась сильная тенденция к снижению тревожности (с $10,2 \pm 0,7$ до $8,3 \pm 1,1$ баллов по шкале HADS), что, как известно, позитивно влияет на адекватную оценку больными астмой своего физического состояния [282]. Применение специального вопросника AQLQ показало существенное улучшение годовой динамики общего КЖ в группе пациентов без тревоги и депрессии по сравнению с группой больных, имевших психологические проблемы (табл. 47).

Таблица 46 – Годовая динамика общего КЖ больных БА в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Отсутствие тревоги и депрессии		Наличие тревоги и депрессии	
	исходные	через 1 год	исходные	через 1 год
ФА	69,1±4,8	72,7±4,6 p>0,05	43,5±7,2	56,1±5,5 p<0,05
РФ	64,6±12,1	78,0±9,0 p>0,05	24,2±8,4	37,7±9,8 p>0,05
Б	73,7±7,3	75,9±5,3 p>0,05	47,7±5,7	51,8±5,3 p>0,05
ОЗ	47,2±4,9	46,2±4,8 p>0,05	41,2±3,7	45,9±3,4 p>0,05
ЖС	56,2±5,0	72,2±10,5 p>0,05	49,9±4,7	51,9±6,0 p>0,05
СА	57,7±4,9	73,8±5,8 p<0,05	48,2±5,2	58,3±6,3 p<0,05
РЭ	78,8±9,4	74,4±10,2 p>0,05	38,0±10,4	58,0±9,4 p>0,05
ПЗ	67,4±5,9	69,5±4,6 p>0,05	61,6±3,2	69,4±4,0 p>0,05

С целью разработки способа прогнозирования КЖ нами использована методология ретроспективного применения дискриминантного анализа [34]. По данным годичной динамики КЖ, все больные были разделены на две группы: в первую вошли пациенты, у которых общее КЖ улучшилось, во вторую – у которых КЖ не изменилось или ухудшилось. В результате проведенного дискриминантного анализа определены предикторы улучшения КЖ в течение года у больных БА на фоне базисной терапии ингаляционными стероидами и

их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами. Дискриминантное уравнение имеет вид:

$$D = 6.234 \times OC + 2,274 \times T,$$

где D – дискриминантная функция, OC – значение шкалы «Окружающая среда» по вопроснику SF-36, T – уровень тревоги по вопроснику HADS.

Граничное значение дискриминантной функции составляет 45,97. При значении дискриминантной функции выше граничного прогнозируется улучшение КЖ в течение года с точностью 78%.

Таблица 47 – Годовая динамика специфического больных БА в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств ($M \pm m$, в баллах)

Показатель	Отсутствие тревоги и депрессии		Наличие тревоги и депрессии	
	исходные	через 1 год	исходные	через 1 год
Активность	4,3±0,3	4,8±0,4 p>0,05	3,4±0,3	3,6±0,2 p>0,05
Симптомы	4,1±0,4	4,7±0,3 p>0,05	3,2±0,4	3,7±0,3 p>0,05
Эмоции	4,4±0,3	4,6±0,5 p>0,05	3,7±0,3	4,2±0,3 p>0,05
Окружающая среда	4,2±0,5	4,6±0,4 p>0,05	2,8±0,5	2,9±0,4 p>0,05
Общее КЖ	4,1±0,3	4,8±0,3 p<0,05	3,4±0,3	3,9±0,2 p>0,05

Проведенное нами исследование показало, что годовая динамика КЖ у больных БА в условиях проведения поддерживающей базисной терапии ингаляционными стероидами и комбинированными препаратами зависит от уровня кооперативности, наличия холодовой ГДП и тревожно-депрессивных расстройств. При наличии холодовой ГДП у больных БА улучшение связанного

со здоровьем КЖ отмечено лишь по домену «Общее КЖ» специфического вопросника AQLQ. Холодовая ГДП негативно влияет на достижение контроля над астмой. У больных БА с наличием психоэмоциональных проблем в течение года сохраняется стабильно низкий уровень общего и специфического КЖ и отсутствует качественный контроль над заболеванием. Разработанная дискриминантная модель позволяет по исходному уровню тревоги (по вопроснику HADS) и шкале «Окружающая среда» вопросника AQLQ прогнозировать улучшение КЖ больных БА в течение года при проведении стандартной базисной терапии.

5.2. Многолетняя динамика связанного со здоровьем качества жизни больных бронхиальной астмой

Под динамическим наблюдением в течение 7,5-10 лет находились 32 больных лёгкой и среднетяжелой БА (21 женщины и 11 мужчин). На начало наблюдения длительность заболевания составляла от 1,5 до 20 лет. Все больные получали стандартную базисную терапию, соответствующую рекомендациям Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы [168]. Средний возраст больных в начале наблюдения составил $40,8 \pm 1,7$ лет, в конце исследования $48,2 \pm 1,8$ лет. 13 человек включены в группу с наличием холодовой ГДП, и у 19 пациентов ее не было выявлено. В основу оценки кооперативности пациентов была положена частота состоявшихся плановых визитов в клинику за всё время наблюдения, поскольку показано, что регулярные визиты к врачу способствуют сокращению частоты случаев пропуска приёма лекарственных препаратов [283]. На этом основании сформированы 2 группы: с низкой кооперативностью - от 6 до 16 визитов включительно, с высокой кооперативностью - свыше 16 визитов.

За период наблюдения в общей группе обследованных пациентов произошло изменение степени тяжести БА. Так, частота легкого течения достоверно уменьшилась с 25 до 12 ($\chi^2=9,22$; $p<0,01$), а среднетяжёлого достоверно

возросла с 7 до 20 ($\chi^2=5,77$; $p<0,05$). При этом уровень контроля над заболеванием достоверно возрос с $13,2\pm 1,0$ баллов АКГ до $19,7\pm 1,1$ баллов АКГ ($p=0,00003$). ОФВ₁ в процентах от должной величины в среднем по группе достоверно не изменился к концу наблюдения ($90,1\pm 3,3$ и $89,5\pm 3,1\%$, $p=0,1653$).

Многолетняя динамика показателей КЖ, по данным вопросника SF-36 (рис. 8), в общей группе пациентов продемонстрировала достоверное ухудшение лишь в домене социальной активности (СА), по остальным доменам достоверных различий в самооценке общего КЖ не было выявлено. При этом установлена отрицательная корреляция СА с величиной ОФВ₁ в процентах от должного ($r=-0,39$; $p=0,0391$), отсутствовавшая в начале наблюдения.

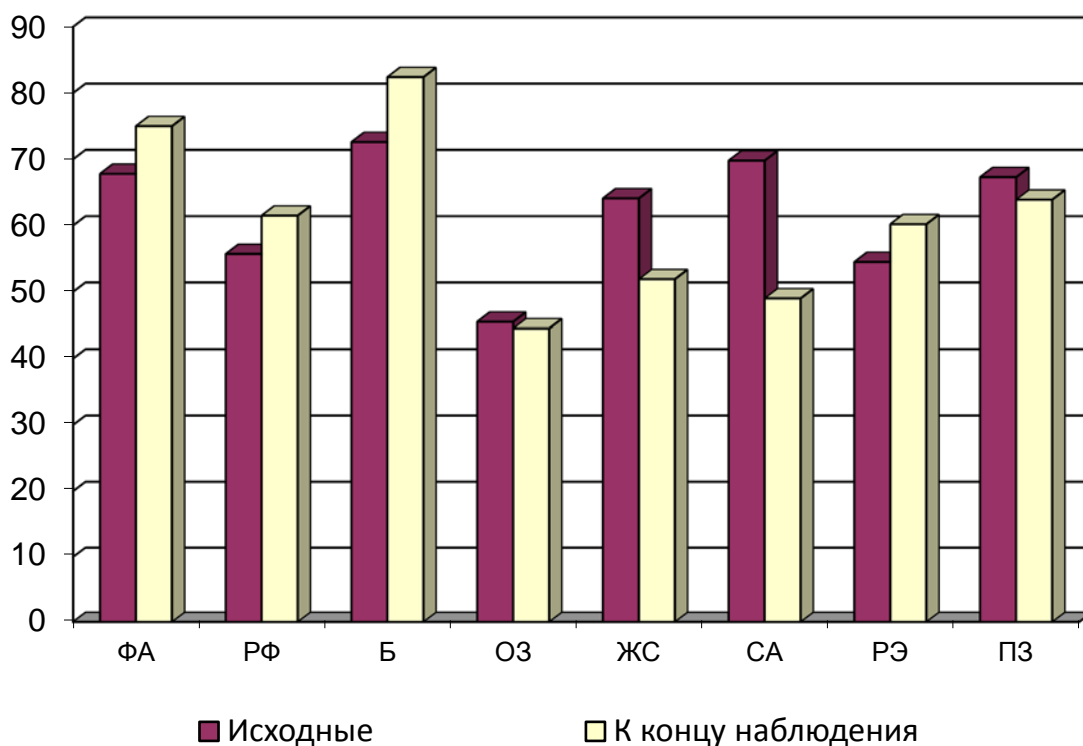


Рисунок 8 – Многолетняя динамика общего качества жизни больных БА, по данным вопросника SF-36.

Специфический вопросник AQLQ обнаружил достоверную положительную динамику по шкалам «Активность», «Симптомы» и «Общее КЖ» (рис. 9). Более выраженное улучшение отмечено по шкале «Активность». По данным корреляционного анализа, установлено, что к концу наблюдения сформирова-

лась достоверная зависимость всех доменов специфического КЖ по вопроснику AQLQ от уровня контроля астмы по АСТ: «Активности» ($r=0,45$; $p=0,0091$), «Симптомов» ($r=0,63$; $p=0,0001$), «Эмоций» ($r=0,42$; $p=0,0173$), «Окружающей среды» ($r=0,43$; $p=0,0129$), «Общего качества жизни» ($r=0,51$; $p=0,0026$). Из шкал вопросника SF-36 лишь ФА оказалась зависимой от уровня контроля болезни ($r=0,54$; $p=0,0015$).

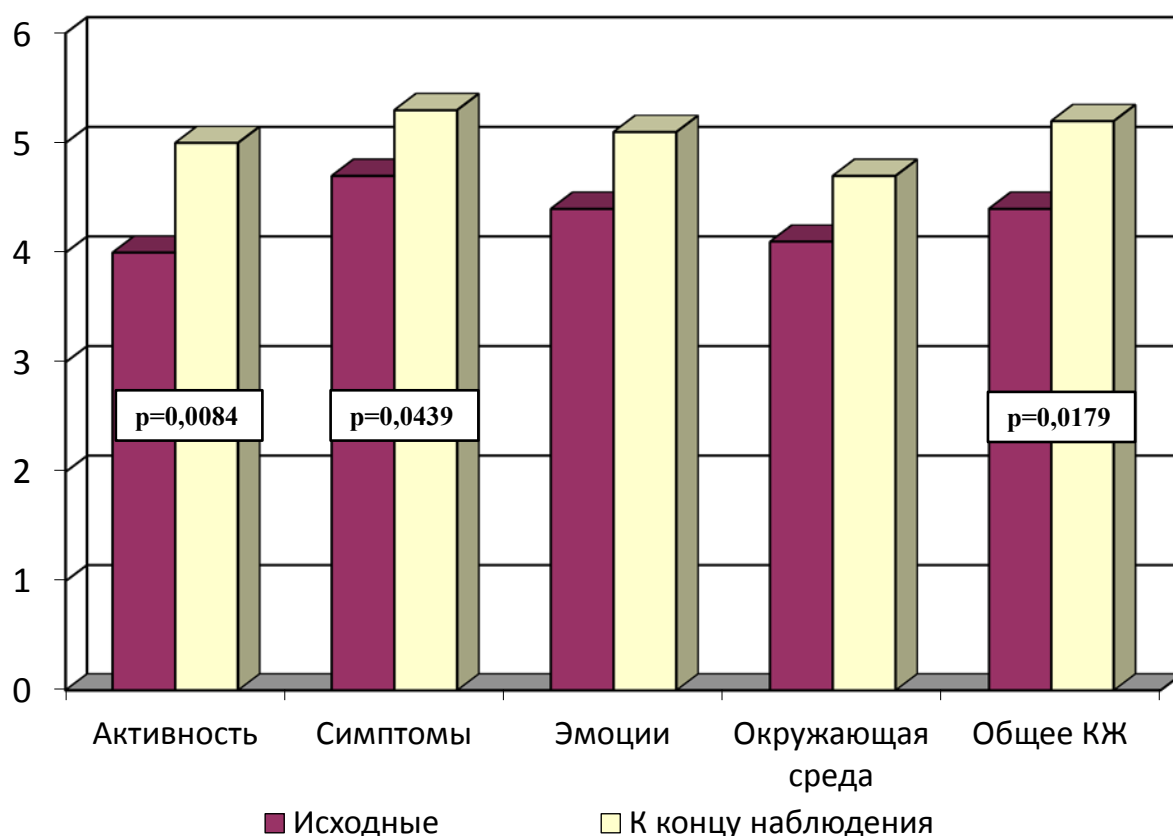


Рисунок 9 – Многолетняя динамика специфического качества жизни больных БА, по данным вопросника AQLQ.

Известно, что длительное пребывание в болезни вносит определённые ограничения и изменения в исходные потребности человека, приводя к стойкому ухудшению психоэмоционального статуса. По мере прогрессирования хронического заболевания тяжесть его усугубляется, усиливается негативное влияние соматических расстройств на психику человека [111]. Однако совре-

менные достижения в фармакотерапии БА формируют новые закономерности в самооценке больными КЖ, зависящие не столько от степени тяжести болезни, сколько от достигнутого уровня ее контроля. Результаты проведенного нами сравнительного анализа демонстрируют, что длительная адекватная фармакологическая коррекция астмы обеспечивает положительную самооценку пребывания в болезни и достоверно снижает уровни тревоги (с $8,9 \pm 1,2$ до $5,7 \pm 1,6$ баллов, $p=0,0325$) и депрессии (с $5,9 \pm 0,8$ до $2,8 \pm 0,5$ баллов, $p=0,0025$).

Поскольку уровень контроля астмы к концу наблюдения прямо коррелировал с числом визитов к врачу ($r=0,57$; $p=0,0007$), нами предпринята попытка проследить зависимость многолетней динамики КЖ от кооперативности больных БА. Для этого вся совокупность обследованных пациентов была разделена на 2 группы в зависимости от приверженности к плановым посещениям врача.

Изучение многолетней динамики в группе больных с высокой кооперативностью продемонстрировало существенную стабилизацию психологического здоровья, выразившуюся в снижении показателей тревоги (с $9,1 \pm 1,2$ до $4,6 \pm 0,9$ баллов, $p=0,0290$) и депрессии (с $5,9 \pm 1,2$ до $2,3 \pm 0,7$ баллов, $p=0,0272$). При оценке общего КЖ по большинству шкал вопросника SF-36, за исключением СА, не было выявлено достоверной динамики. Представляется противоречивым ухудшение социального функционирования (снижение СА в среднем с $70,4 \pm 5,9$ до $49,2 \pm 4,7$ баллов, $p=0,0116$) в этой группе (табл. 48). Сама по себе высокая (позитивная) кооперативность, несомненно, способствует положительной динамике соматического состояния и повышению самооценки КЖ. Однако установлено, что наибольшее влияние на формирование высокого уровня кооперативности оказывает потребность в безопасности [49]. Не исключено, что сознательное смещение поведенческих установок в сторону заботы о собственном здоровье, осознанная необходимость страховки организма приводят к обоснованно жесткому ограничению различных форм социальной коммуникации: профессиональной деятельности, досуга, родственных связей, и как следствие, осознанному отказу от жизненной активности, трудно сопоставимой с принципом солидарной ответственности за своё здоровье.

Таблица 48 – Многолетняя динамика общего КЖ в зависимости от кооперативности больных БА ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	С высокой кооперативностью (n=16)		С низкой кооперативностью (n=16)	
	исходные	через 10 лет	исходные	через 10 лет
ФА	67,3±6,0	76,2±6,1 p=0,2015	70,7±5,3	70,0±5,2 p=0,9206
РФ	52,2±12,8	52,7±10,7 p=0,7151	68,7±9,4	61,2±8,3 p=0,4305
Б	73,0±7,0	66,5±12,1 p=0,6293	66,7±8,6	74,8±6,5 p=0,4269
ОЗ	53,1±4,5	48,2±6,3 p=0,4759	44,9±3,5	43,3±4,7 p=0,7648
ЖС	63,6±5,0	51,2±5,3 p=0,1821	52,0±7,5	65,1±6,2 p=0,1531
СА	70,4±5,9	49,2±4,6 p=0,0116	50,4±2,6	69,2±5,6 p=0,0056
РЭ	53,6±11,1	50,2±11,8 p=0,7824	68,1±10,9	52,2±10,7 p=0,2879
ПЗ	70,3±5,7	59,2±5,5 p=0,2085	69,4±4,5	66,8±4,2 p=0,6230

Различий в специфическом КЖ (вопросник AQLQ), по результатам многолетней динамики, в этой группе не обнаружено (табл. 49). При сравнительной оценке контроля над заболеванием отмечен его достоверный рост с $14,3 \pm 1,4$ до $21,6 \pm 0,6$ баллов АСТ ($p=0,0004$).

Более выраженные изменения в динамике КЖ произошли в группе некооперативных пациентов. Так, показатель социального функционирования (СА) к концу наблюдения, вопреки ожиданиям, стал достоверно выше исходного

(69,3±5,6 и 50,4±2,6 баллов, соответственно, $p=0,0056$).

Таблица 49 – Многолетняя динамика специфического КЖ в зависимости от кооперативности больных БА ($M\pm m$, в баллах)

Показатели	С высокой кооперативностью (n=16)		С низкой кооперативностью (n=16)	
	исходные	через 10 лет	исходные	через 10 лет
Активность	3,8±0,3	4,7±0,4 $p=0,10669$	5,3±0,3	4,2±0,2 $p=0,03302$
Симптомы	4,9±0,3	5,3±0,4 $p=0,3548$	5,3±0,3	4,6±0,8 $p=0,1052$
Эмоции	5,1±0,7	5,1±0,3 $p=0,9333$	5,1±0,4	3,9±0,4 $p=0,0334$
Окружающая среда	4,3±0,4	4,5±0,6 $p=0,7291$	5,0±0,5	4,1±0,5 $p=0,1913$
Общее КЖ	4,6±0,3	5,3±0,4 $p=0,1781$	5,2±0,3	4,3±0,3 $p=0,0610$

Длительная динамика специфического КЖ продемонстрировала ухудшение по шкалам «Активность» и «Эмоции». Показатель тревоги в этой группе в среднем сохранялся на субклинической ступени (7,4±0,8 и 8,2±1,8 баллов, соответственно, $p=0,7112$). Чрезмерная тревожность оказалась зависимой от степени нарушений бронхиальной проходимости, верифицируемой по величине $ОФВ_1$ ($r=-0,67$, $p=0,0016$). Уровень депрессии к окончанию наблюдения стал достоверно выше (с 2,2±0,5 до 4,2±0,6 баллов, $p=0,0354$), однако не пересекал субклиническую черту. Уровень контроля над астмой в группе некооперативных больных, по данным многолетнего наблюдения, снизился с 18,5±1,8 до 12,2±1,1 баллов АСТ ($p=0,0022$). Известно, что наличие фоновой тревожности формирует чрезмерную бдительность к физическим ощущениям (например, одышке), приводящую к необоснованному использованию препаратов,

что снижает уровень контроля над заболеванием [221]. Очевидно, достоверно повышенная самооценка социальной активности (СА) в этой группе является следствием отсутствия полноправного партнёрства «врач-больной» и персональной ответственности за собственное здоровье, в результате чего формируется компенсаторная деструктивная установка на социальную независимость в ущерб приверженности к лечению, эмоциональной стабильности и свободе других форм активности.

Таким образом, длительно сохраняющаяся низкая кооперативность в большей мере снижает показатели специфического КЖ, препятствует контролю над заболеванием, формирует негативный эмоциональный фон и деструктивные формы поведения.

Чтобы оценить, какое влияние оказывает холодовая ГДП на КЖ при длительном пребывании в болезни, мы сравнили группы больных с её наличием и отсутствием в начале и в конце наблюдения. Распределение лиц с высокой и низкой кооперативностью в данных группах достоверно не различалось: в группе с наличием холодовой ГДП оказалось 49% кооперативных больных и 51% некооперативных, в группе с отсутствием холодовой ГДП - 48 и 52%, соответственно. Тяжесть заболевания имела следующую динамику: в группе с наличием холодовой ГДП частота лёгкого течения достоверно уменьшилась с 11 до 2 ($\chi^2=9,85$; $p<0,01$), а среднетяжёлого достоверно возросла с 3 до 10 ($\chi^2=5,54$; $p<0,05$). У больных без холодовой ГДП достоверных динамических изменений по частоте распределения лёгкого ($\chi^2=0,42$; $p>0,05$) и среднетяжёлого течения БА ($\chi^2=0,42$; $p>0,05$) не выявлено.

Отмечено, что наличие холодовой ГДП у больных БА (табл. 50) достоверно ограничивало тренд социальной активности (СА) в многолетней динамике показателей общего КЖ.

В специфическом КЖ больных с холодовой ГДП изменилась субъективная оценка повседневной активности. По данным вопросника AQLQ, степень её ограничения варьировала в начале от очень сильной до умеренной и к окончанию наблюдения была минимальной или вообще отсутствовала (табл. 51).

Таблица 50 – Многолетняя динамика общего КЖ больных БА в зависимости от наличия холодовой ГДП ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	С наличием холодовой ГДП (n=13)		С отсутствием холодовой ГДП (n=19)	
	исходные	через 10 лет	исходные	через 10 лет
ФА	68,5±6,92	74,9±5,5 p=0,2230	69,0±5,0	71,8±5,7 p=0,7366
РФ	68,7±9,4	70,4±11,0 p=0,8867	48,2±10,1	54,8±9,3 p=0,5141
Б	79,7±6,4	73,6±11,2 p=0,6250	69,7±6,6	61,1±79,0 p=0,4422
ОЗ	49,6±5,6	43,8±3,9 p=0,3757	46,1±4,8	48,4±4,8 p=0,6750
ЖС	75,3±5,7	58,4±7,8 p=0,1774	56,5±4,7	46,3±10,1 p=0,1464
СА	77,8±5,7	52,7±3,7 p=0,0012	63,4±5,0	47,6±3,2 p=0,0252
РЭ	59,7±11,3	60,0±12,5 p=0,89250	47,5±10,4	60,3±10,9 p=0,37211
ПЗ	71,7±5,7	67,9±5,6 p=0,5932	65,8±4,2	65,6±4,7 p=0,6453

Необходимо отметить, что у респондентов данной группы существенно стабилизировался эмоциональный фон: уровень депрессии снизился с $6,7 \pm 1,5$ до $2,3 \pm 0,4$ баллов ($p=0,04193$), уровень тревоги - с $10,6 \pm 2,0$ до $5,6 \pm 1,0$ баллов ($p=0,06475$), что, как известно, позитивно влияет на адекватную оценку больными БА своего физического состояния [56], смягчает клинические проявления заболевания и повышает адаптационные возможности. Очевидно, именно это и отразилось на уровне контроля над заболеванием, который достоверно

вырос с $14,3 \pm 1,6$ до $20,7 \pm 1,3$ баллов АСТ ($p=0,00612$).

Таблица 51 – Многолетняя динамика специфического КЖ больных БА в зависимости от наличия холодовой ГДП ($M \pm m$, в баллах)

Показатели	С наличием холодовой ГДП (n=13)		С отсутствием холодовой ГДП (n=19)	
	исходные	через 10 лет	исходные	через 10 лет
Активность	$4,0 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,4$ $p=0,0183$	$4,0 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,3$ $p=0,1335$
Симптомы	$5,0 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,3$ $p=0,1415$	$4,6 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,4$ $p=0,2776$
Эмоции	$4,2 \pm 0,5$	$5,2 \pm 1,3$ $p=0,0623$	$4,8 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,4$ $p=0,4995$
Окружающая среда	$4,4 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,5$ $p=0,2891$	$4,1 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,5$ $p=0,5349$
Общее КЖ	$4,6 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,4$ $p=0,0662$	$4,4 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,4$ $p=0,1387$

Наличие холодовой ГДП ставило в прямую зависимость достижение нового, более высокого уровня контроля над болезнью от кооперативности пациентов. Об этом свидетельствовала прямая корреляция числа баллов АСТ с количеством визитов к врачу за длительный период наблюдений ($r=0,58$, $p=0,0493$). При этом установлена обратная корреляция числа визитов с уровнем тревоги к концу наблюдения ($r=-0,60$, $p=0,0390$) и РЭ ($r=-0,77$, $p=0,0036$), отражавшая тесную взаимосвязь долговременных изменений эмоционального состояния пациентов с холодовой ГДП с их кооперативностью.

У пациентов с отсутствием холодовой ГДП самооценка социальной активности по вопроснику SF-36 также снижалась, но в меньшей степени. По остальным доменам SF-36 и по всем доменам вопросника AQLQ достоверной динамики не продемонстрировано. Изменений в психосоматическом состоянии также не прослеживалось. В то же время достоверно улучшился контроль

над БА (с $12,7 \pm 1,0$ до $20,0 \pm 1,2$ баллов АСТ, $p=0,00015$).

Полученные данные свидетельствуют, что в отличие от очевидного влияния холодовой ГДП на сезонную динамику КЖ [266], зависимую от действия внешнего триггера (низкой температуры воздуха в зимнее время года), многолетняя динамика КЖ существенно меньше зависит от наличия или отсутствия данного синдрома, по сравнению с влиянием кооперативности пациентов.

Результаты данного исследования показали, что длительное пребывание в болезни ограничивает социальные связи больных БА и сопровождается улучшением специфического КЖ. Долговременная динамика контроля астмы и КЖ зависит от кооперативности пациентов и связана с изменениями в эмоциональной сфере. Длительная высокая приверженность больных БА к лечению, дисциплина и соблюдение врачебных рекомендаций стабилизируют психоэмоциональное состояние и обеспечивают многолетнее повышение контроля над заболеванием. Общий тренд уменьшения социальной активности у длительно болеющих астмой является компенсаторным механизмом поддержания других видов активности и адекватной самооценки длительного пребывания в болезни. Наличие холодовой ГДП приводит к более значительной потере социальных связей, формируя, согласно специфическому вопроснику AQLQ, положительную динамику физической активности. Проведенное исследование показало, что вопросник AQLQ более чувствителен в оценке многолетних изменений связанного со здоровьем КЖ по сравнению с вопросником SF-36.

Глава 6. СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

6.1. Системный анализ взаимосвязи контроля бронхиальной астмы и параметров связанного со здоровьем качества жизни

Оценка уровня контроля заболевания часто не совпадает у пациента и врача вследствие различной трактовки термина. Для оценки контроля симптомов астмы выясняют за последние 4 недели частоту появления симптомов (в днях за неделю), ночных пробуждений из-за астмы и ограничения активности, частоту использования препаратов неотложной помощи для устранения симптомов. Таким образом, оценка контроля астмы основывается на субъективной информации, идущей от пациента, которая приближена к оценке связанного со здоровьем КЖ. Последнее представляет собой существенно более широкую концепцию, отражающую влияние на здоровье совокупности социальных, физических и психологических факторов. В этой связи представляет особый интерес взаимосвязь КЖ и контроля астмы. Поиск и моделирование данной взаимосвязи могут оказаться весьма полезными в пульмонологической практике.

Цель настоящего раздела исследования заключалась в применении для решения подобной задачи корреляционной матрицы и регрессионного анализа с использованием большой базы данных.

Комплексное клинико-функциональное обследование выполнено у 377 больных БА различной степени тяжести в возрасте от 18 до 72 лет. Для анализа взаимосвязи показателей КЖ, функции внешнего дыхания, реактивности дыхательных путей и контроля астмы по данным АСТ использовали корреляционный анализ. Полное наименование и средние значения оцениваемых параметров представлены в табл. 52. Из-за большого количества параметров результат анализа удобно демонстрируется на тепловой карте (рис. 10). На оси абсцисс изображены показатели КЖ и контроля астмы, а на оси ординат – дополнительно результаты спирометрии и mMRC.

Таблица 52 - Полное описание исследуемых параметров.

Сокращение наименование	Полное наименование	Среднее значение
Возраст	возраст пациента, лет	34,36±10,23
Рост	рост пациента, см	169,3±9,451
Вес	вес пациента, кг	75,05±17,17
ЖЕЛ	жизненная емкость легких, л	4,385±1,175
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду, л	3,172±0,933
%ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду, % от должных значений	90,48±19,41
%ИТ	индекс Тиффно (ОФВ ₁ /ЖЕЛ), % от должных значений	86,85±14,01
%ПОС	пиковая объемная скорость выдоха, % от должных значений	91,98±22,87
%МОС50	мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ, % от должных значений	64,67±25,36
%МОС75	мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ, % от должных значений	58,64±52,65
%МОС2575	средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ, % от должных значений	60,90±29,32
%ФЖЕЛхв	изменения ФЖЕЛ после бронхопровокационной пробы ИГХВ, %	-8,556±9,255
%ОФВ1хв	изменения ОФВ ₁ после бронхопровокационной пробы ИГХВ, %	-13,64±11,7
%ИТхв	изменения ИТ после бронхопровокационной пробы ИГХВ, %	-5,959±9,51
%ПОСхв	изменения ПОС после бронхопровокационной пробы ИГХВ, %	-13,80±14,13
%МОС50хв	изменения МОС ₅₀ после бронхопровокационной пробы ИГХВ, %	-21,22±18,68
%МОС75хв	изменения МОС ₇₅ после бронхопровокационной пробы ИГХВ, %	-17,22±26,65
%ОФВ1дв	изменения ОФВ ₁ после бронхопровокационной пробы с дистиллированной водой, %	-7,629±15,58
%ИТдв	изменения ИТ после бронхопровокационной пробы с дистиллированной водой, %	-2,033±11,05
%ПОСдв	изменения ПОС после бронхопровокационной пробы с дистиллированной водой, %	-8,259±15,73
%МОС50дв	изменения МОС ₅₀ после бронхопровокационной пробы с дистиллированной водой, %	-10,35±20,66
%МОС75дв	изменения МОС ₇₅ после бронхопровокационной пробы с дистиллированной водой, %	-10,09±27,36

%ОФВ ₁ фнв	изменения ОФВ ₁ на 1-й минуте после бронхопровокационной пробы с ДФН, %	-1,199±8,048
%ОФВ ₁ ф10	изменения ОФВ ₁ на 10-й минуте после бронхопровокационной пробы с ДФН, %	-5,549±11,36
SaO ₂ фн5	насыщение артериальной крови кислородом на 10-й минуте после бронхопровокационной пробы с ДФН, %	97,83±1,94
%ОФВ ₁ ГР	изменения ОФВ ₁ после бронхопровокационной пробы с гипертоническим раствором, %	-4,511±15,5
%ИТГР	изменения ИТ после бронхопровокационной пробы с гипертоническим раствором, %	0,602±14,26
%ПОСГР	изменения ПОС после бронхопровокационной пробы с гипертоническим раствором, %	-3,894±16,15
%МОС ₅₀ ГР	изменения МОС ₅₀ после бронхопровокационной пробы с гипертоническим раствором, %	-7,354±17,12
%МОС ₇₅ ГР	изменения МОС ₇₅ после бронхопровокационной пробы с гипертоническим раствором, %	-4,763±24,3
%МОС ₂₋₇ ГР	изменения СОС ₂₅₋₇₅ % после бронхопровокационной пробы с гипертоническим раствором, %	-8,781±18,36
тревога	степень выраженности тревожных расстройств, оцениваемых по шкале HADS	7,444±3,96
депрессия	степень выраженности депрессивных расстройств по шкале HADS	5,156±3,48
ФА	физическая активность	72,83±19,97
РФ	роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	64,97±39,19
Б	субъективные болевые ощущения респондента	74,61±25,57
ОЗ	общее здоровье	57,14±21,97
ЖС	жизнеспособность	62,77±38,14
СА	социальная активность	58,09±22,08
РЭ	роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	67,28±32,30
ПЗ	психическое здоровье	67,56±17,63
А	ограничение повседневной активности	4,902±6,913
С	симптомы	4,399±1,377
Э	эмоциональная сфера	4,452±1,534
ОС	окружающая среда	4,188±1,697
ОКЖ	общий (сводный) показатель уровня специфического КЖ	4,337±1,333
ИК	индекс курильщика	4,129±7,149
ММRC	степень одышки по шкале mMRC	0,885±0,69
АСТ	тест по контролю за астмой	15,38±4,936



Рисунок 10 - Тепловая карта исследуемых параметров.

Тепловая карта позволяет графически представить индивидуальные значения коэффициентов корреляции при помощи цвета, что даёт возможность визуально определить наиболее значимые зависимости. Для отображения коэффициента корреляции используется серый цвет. Если коэффициент корреляции положительный, то цвет более светлый, а если отрицательный, то более темный. Черным цветом на тепловой карте показаны недостоверные значения коэффициента корреляции ($p > 0,05$). Из тепловой карты видно, что многие параметры КЖ коррелируют с результатами спирометрии, наибольшая взаимосвязь наблюдается в доменах физической активности, окружающей среды и в тесте по контролю над астмой (коэффициент корреляции имеет значения в диапазоне от -0,4 до 0,4). На рис. 11 графически представлены зависимости АСТ от указанных параметров.

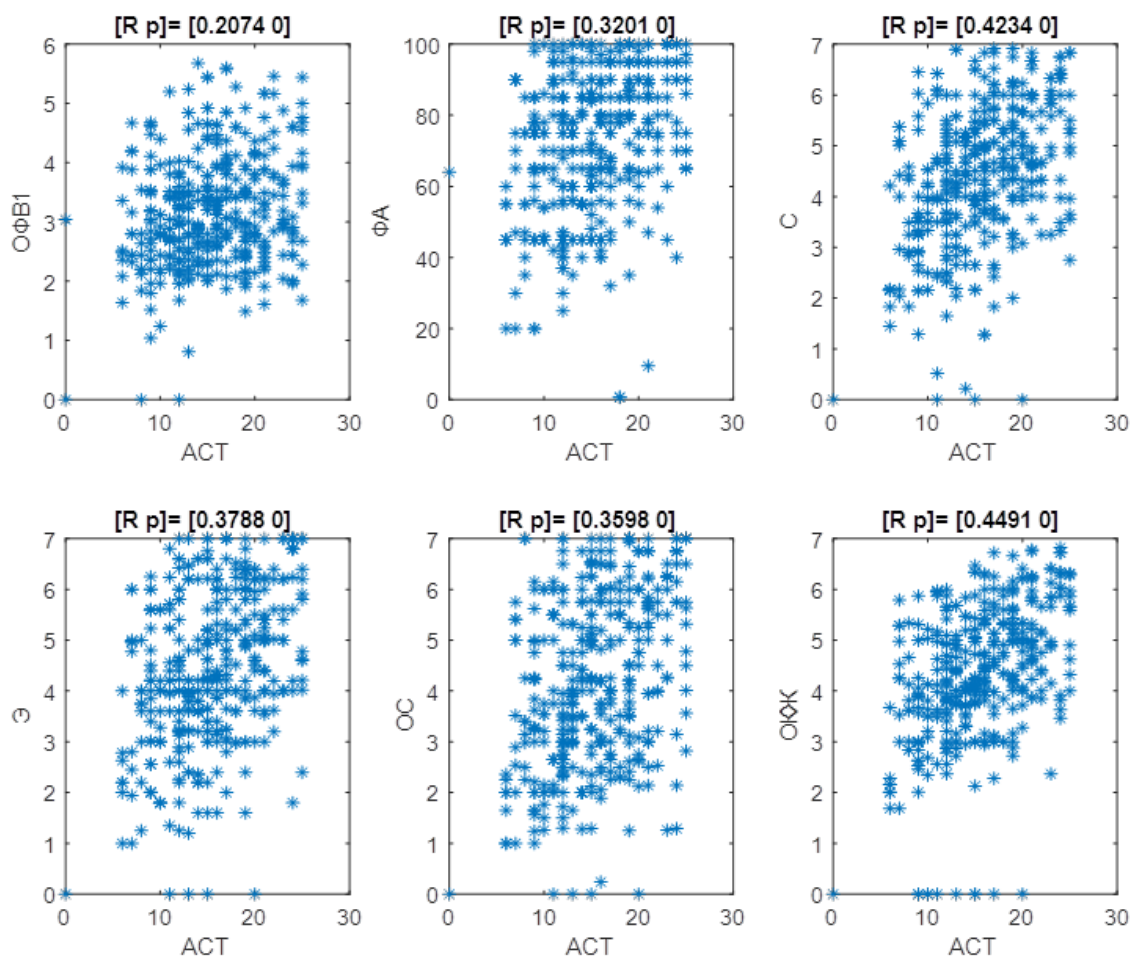


Рисунок 11 – Зависимость результата тестирования по контролю над астмой от параметров спирометрии и качества жизни

На основании количественного анализа полученных данных построена регрессионная модель прогнозирования уровня контроля БА (в виде значения АСТ) по $ОФВ_1$ и показателям общего и специфического КЖ (физическая активность, симптомы, эмоциональная сфера, окружающая среда, общее КЖ):

$$АСТ = 3,22 + 0,61 \times ОФВ_1 + 0,033 \times ФА + 0,69 \times \text{Симптомы} + 0,22 \times \text{Эмоции} + 0,045 \times \text{Окружающая среда} + 0,8 \times \text{общее КЖ}$$

Модель построена на 377 наблюдениях, имеет среднеквадратичную ошибку 4,38 и коэффициент детерминации 0,26 ($p < 0,0001$).

Таким образом, контроль БА тесно взаимосвязан с общим и специфическим КЖ. Его уровень с высокой степенью точности может быть предсказан на основании предложенной регрессионной модели по параметрам вентиляционной функции легких и ряду доменов вопросников SF-36 и AQLQ.

Важным для целей персонализированной клинической практики следует считать прогнозирование различных аспектов КЖ больных БА. С использованием множественного регрессионного анализа нами разработана система уравнений, позволяющих прогнозировать КЖ и его отдельные составляющие на основании уровня текущего контроля над заболеванием, эмоционального состояния и реактивности дыхательных путей на физические стимулы, которые служат основными триггерами бронхоконстрикции и ухудшения течения болезни в климатических условиях Дальневосточного региона. Так, общее КЖ (по вопросу AQLQ) можно предсказывать по следующему уравнению:

$$\text{Общее КЖ} = 3,9 = 0,082 \times АСТ + 0,095 \times \text{Тревога} + 0,0038 \times \Delta ОФВ_{1дв},$$

где Общее КЖ – соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, Тревога – значение по вопросу HADS, $\Delta ОФВ_{1дв}$ – падение $ОФВ_1$ (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИДВ. Регрессия значима с вероятностью 100%, коэффициент детерминации 0,27.

Влияние окружающей среды на ограничение жизнедеятельности больных БА можно прогнозировать с помощью следующей регрессионной модели:

$$\text{Окружающая среда} = 2,3 + 0,13 \times АСТ + 0,019 \times \Delta ОФВ_{1хв},$$

где Окружающая среда – соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ. Регрессия значима с вероятностью 100%, коэффициент детерминации 0,19.

Влияние симптомов болезни на ограничение жизнедеятельности можно прогнозировать решением следующего уравнения регрессии:

$$\text{Симптомы} = 2,4 + 0,12 \times \text{АСТ} - 0,0034 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}},$$

где Симптомы - соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ. Регрессия значима с вероятностью 100%, коэффициент детерминации 0,19.

Физический аспект КЖ прогнозируется следующим регрессионным уравнением:

$$\text{ФА} = 69 + 1,1 \times \text{АСТ} - 1,7 \times \text{Тревога} + 0,026 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}},$$

где ФА – соответствующий домен вопросника SF-36, АСТ – значение теста контроля над астмой, Тревога – значение по вопроснику HADS, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ. Регрессия значима с вероятностью 100%, коэффициент детерминации 0,21.

6.2. Прогнозирование контроля бронхиальной астмы в зависимости от условий проживания и качества жизни

Обширные исследования показали глубокое влияние неблагоприятных экологических, социальных и поведенческих условий на здоровье человека, подчеркнув важность социальных детерминант здоровья. Выяснение особенностей связанного со здоровьем КЖ может раскрыть социально детерминированные причины существующих различий в течении БА у жителей городской и сельской местности. Моделирование взаимосвязи КЖ с его социальными детерминантами позволит обеспечить прогнозирование контроля БА в зависимости от условий проживания и качества жизни

Опрошены и обследованы 351 больных лёгкой и среднетяжелой БА в возрасте от 18 до 68 лет, впервые взятых под наблюдение и имевших длительность заболевания от 1,5 до 28 лет. Из них 222 городских жителя и 129 жителей сельской местности, 38% - мужчины, 62% - женщины.

Для анализа взаимосвязи показателей КЖ и контроля над БА использовали корреляционный анализ. В таблицах 53 и 54 приведены матрицы корреляций показателей КЖ по вопросам SF-36, AQLQ с уровнем контроля (АСТ) и индексом курения. У больных БА, проживающих в городе, количество взаимосвязей параметров КЖ как между собой, так и с АСТ было существенно выше, чем у жителей сельской местности. У горожан фактор курения оказывал значимое влияние как на показатели отдельных доменов КЖ, так и на уровень АКТ, в отличие от сельских жителей.

Пошаговый регрессионный анализ выявил значимые регрессионные зависимости, позволившие построить формализованные модели прогноза уровня контроля астмы:

для городских жителей

$$\text{АСТ} = 4,2 + 1,9 \times \text{общее КЖ} + 0,047 \times \text{ФА} - 0,12 \times \text{ИК} \quad (4)$$

для сельских жителей

$$\text{АСТ} = 6,9 + 0,41 \times \text{общее КЖ} + 1,1 \times \text{С} + 0,41 \times \text{ОС} \quad (5)$$

Как следует из прогнозных моделей, влияние общего КЖ на уровень контроля астмы существенно выше у городских жителей по сравнению с сельскими, о чем свидетельствует почти в 5 раз больший коэффициент регрессии ОКЖ в уравнении (4). Обращает на себя внимание значимое влияние фактора курения в формировании неконтролируемого течения БА у жителей города, в то время как у жителей села оно поглощается общим влиянием окружающей среды.

Таким образом, контроль БА может быть социально детерминирован и ассоциируется с общим и специфическим КЖ. Установлены домены КЖ, позволяющие дифференцированно прогнозировать уровень контроля БА у городских и сельских жителей на основании предложенных регрессионных моделей.

Таблица 53 – Матрица корреляций показателей КЖ, индекса курения и уровня контроля астмы у городских жителей

Показатель	ФА	РФ	Б	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ	А	С	Э	ОС	ОКЖ	ИК	АСТ
ФА	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
РФ		+	+	+	+		+		+	+	+	+	+	-	+
Б			+	+	+		+		+	+	+	+	+		+
ОЗ				+	+	+	+	+	+					-	
ЖС					+	+	+	+	+	+	+	+	+		
СА						+		+	+	+	+	+	+		+
РЭ							+	+	+	+	+	+	+		+
ПЗ								+	+	+	+	+	+		+
А									+	+	+	+	+		+
С										+	+	+	+		+
Э											+	+	+		+
ОС												+	+		+
ОКЖ													+		+
ИК														+	-
АСТ															+

Примечание: А – активность, С – симптомы, Э – эмоции, ОС – окружающая среда, ОКЖ – общее КЖ.

Таблица 54 – Матрица корреляций показателей КЖ, индекса курения и уровня контроля астмы у сельских жителей

Показатель	ФА	РФ	Б	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ	А	С	Э	ОС	ОКЖ	ИК	АСТ
ФА	+	+	+				+	+		+	+	+	+		+
РФ		+	+	+	+		+			+	+	+	+		
Б			+							+		+			
ОЗ				+	+										
ЖС					+										
СА						+									
РЭ							+			+		+	+		
ПЗ								+	+	+	+	+			+
А									+						
С										+	+	+	+		+
Э											+	+	+		+
ОС												+	+		+
ОКЖ													+		+
ИК														+	
АСТ															+

Примечание: А – активность, С – симптомы, Э – эмоции, ОС – окружающая среда, ОКЖ – общее КЖ.

6.3. Системный анализ качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотический стимул

Гиперреактивность дыхательных путей на повышенную влажность воздуха имеет значительную распространённость в популяции больных БА и хроническим бронхитом [7]. Выше нами продемонстрировано существенное снижение КЖ у больных с наличием осмотической ГДП. Моделирование многообразных взаимосвязей параметров КЖ с функциональными и эмоциональными характеристиками человека требует использования методологии системного анализа.

Проведено комплексное клинико-функциональное обследование 176 больных БА в возрасте от 18 до 62 лет с длительностью заболевания от 1,5 до 25 лет, проживающих на территории Амурской области. В зависимости от наличия или отсутствия осмотической ГДП были сформированы две группы. В первую вошли 78 пациентов с осмотической ГДП (28 мужчин, 50 женщин), во вторую – 98 пациентов без осмотической ГДП (36 мужчин, 62 женщин).

При сравнительном кросскорреляционном анализе параметров общего КЖ констатированы существенные различия в частоте достоверных корреляционных связей между доменами вопросника SF-36 в 1 и 2 группах больных. В 1 группе выявлено 24 корреляции, в то время как во 2 группе – лишь 17. При анализе корреляционной матрицы, составленной из доменов вопросника AQLQ, никаких различий между группами не было выявлено. Все параметры КЖ достоверно коррелировали между собой. Очевидно, что вопросник AQLQ, специально разработанный для оценки связанного со здоровьем КЖ у больных БА, оказывается более чувствительным к изменениям КЖ, ассоциированным с болезнью. В то же время наличие осмотической ГДП является интегрирующим фактором в возникновении корреляций между доменами общего вопросника SF-36, отражающими физические и психические аспекты КЖ, а также между ними и доменами вопросника AQLQ. Подтверждением этого является обнаружение большого количества взаимосвязей (16 корреля-

ций) между доменами обоих вопросников в 1 группе больных, в то время как во 2 группе не было зарегистрировано ни одной.

Важным для понимания некоторых особенностей характера изменений КЖ у больных БА с осмотической ГДП служит существенно большее количество достоверных корреляций большинства параметров КЖ с уровнями тревоги депрессии у больных 1 группы по сравнению со 2 группой: 10 и 2, соответственно. Это свидетельствует о большой роли расстройств эмоциональной сферы в генезе формирования низкого уровня КЖ у больных с осмотической ГДП. С другой стороны, наличие достоверных корреляций степени тревоги по шкале HADS с доменами ОЗ ($r=-0,46$), ЖС ($r=-0,38$), СА ($r=-0,23$), РЭ ($r=-0,39$), ПЗ ($r=-0,50$) позволило оценить возможность моделирования прогноза уровня тревоги от параметров КЖ. По данным множественного регрессионного анализа обнаружено, что наиболее значимые регрессии тревоги имелись по переменным РЭ (вероятность 98,48%) и ПЗ (99,92%).

На основании регрессионного анализа выведено уравнение, позволяющее определять степень тревоги по уровню РЭ и ПЗ:

$$\text{Тревога} = 17,0 - 0,40 \times \text{РЭ} - 0,92 \times \text{ПЗ}$$

Регрессия значима с вероятностью 99,99%. Учитывая ограничения в возможностях корреляционного и регрессионного анализа в разграничении характерных для осмотической ГДП параметров КЖ, нами бы проведен множественный дискриминантный анализ совокупности доменов SF-36 и AQLQ. В случае использования вопросника SF-36 дискриминантное уравнение имеет вид:

$$\text{Д} = -0,145 \times \text{ФА} - 0,006 \times \text{РФ} - 0,137 \times \text{Б} - 0,153 \times \text{ОЖ} - 0,171 \times \text{ЖС} - 0,185 \times \text{СА} - 0,145 \times \text{РЭ} + 0,024 \times \text{ПЗ},$$

где Д – дискриминантная функция, граничное значение которой равно -58,07.

При Д больше граничного значения можно констатировать высокую вероятность наличия осмотической ГДП у больного БА. Вероятность ошибочной классификации составляет 22,3%.

В случае дополнительного использования вопросника AQLQ дискри-

минантное уравнение имеет вид:

$$D = 1,428 \times \text{Активность} + 1,951 \times \text{Симптомы} - 2,949 \times \text{Эмоции} - 6,684 \times \text{Окружающая среда} - 5,418 \times \text{ЖС} - 0,185 \times \text{СА} - 0,145 \times \text{РЭ} + 0,024 \times \text{ПЗ},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой равно $-23,34$.

При D больше граничного значения можно констатировать высокую вероятность наличия осмотической ГДП у больного БА. Вероятность ошибочной классификации составляет 23,3%.

Таким образом, дискриминантные модели, построенные по доменам общего и специального вопросников, оказываются близкими по результативности в выявлении осмотической ГДП по параметрам КЖ и могут быть использованы при отсутствии возможности применения бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды.

6.4. Системный анализ связанного со здоровьем качества жизни у курящих больных бронхиальной астмой

К малоизученной в контексте КЖ категории экзогенных факторов при БА принадлежит табакокурение. В то же время известно, что КЖ у больных ХОБЛ в значительной мере зависит от интенсивности и продолжительности курения [35]. На основе методологии системного анализа возможно определить совокупность факторов, определяющих негативное влияние табакокурения на КЖ больных БА, что позволяет моделировать прогноз контроля над заболеванием.

Обследованы 74 больных БА легкой и средней степени тяжести (из них 65 женщин и 31 мужчин) в возрасте от 19 до 58 лет, имевших длительность заболевания от 3 до 24 лет. Все пациенты, в зависимости от пристрастия к табаку, были распределены в 2 группы. В 1-ю группу вошли 46 некурящих больных, во 2-ю – 29 курящих. Изучение общего КЖ проводилось с использованием вопросника SF-36. Специфическое КЖ оценивалось при помощи вопросника AQLQ. Наличие и степень выраженности тревожно-

депрессивных расстройств оценивали при помощи шкалы HADS. Оценку вентиляционной функции легких проводили по данным спирометрии с измерением параметров поток-объем форсированного выдоха.

Для реализации системного подхода к оценке влияния курения использовали кросскорреляционный анализ результатов исследования проходимости дыхательных путей, общего и специфического КЖ, эмоционального состояния больных и уровня контроля над заболеванием.

При сравнении показателей по шкалам общего вопросника SF-36 установлено достоверное снижение физической (ФА) и социальной активности (СА), уменьшение субъективной оценки жизнеспособности (ЖС) в группе курящих больных, а роль субъективных болевых ощущений (Б) в ограничении жизнедеятельности значительно повышалась (табл. 55). Сравнение самооценки связанного со здоровьем КЖ при помощи специального вопросника AQLQ показало, что по всем доменам, кроме домена «Окружающая среда» специфическое КЖ было достоверно выше у некурящих пациентов. В группе курящих наиболее уязвимой оказалась «Активность», объем ограничений которой варьировал от «умеренного» до «абсолютного», и «Общее КЖ» - одной из наиболее значимых причин снижения которого явилась озабоченность из-за возможного отсутствия лекарств от астмы.

Уровни тревоги ($5,7 \pm 0,4$ и $9,8 \pm 1,1$ баллов, $p < 0,001$) и депрессии ($3,7 \pm 0,3$ и $7,7 \pm 1,0$ баллов, $p < 0,001$) по шкале HADS в 1 и 2 группах имели высокодостоверные различия. Несмотря на то, что контроль над заболеванием в обеих группах оставался неудовлетворительным, у некурящих пациентов он был достоверно выше, чем у активных курильщиков ($16,8 \pm 0,8$ и $12,4 \pm 1,0$ баллов АСТ, соответственно, $p < 0,05$).

Функциональные показатели свидетельствовали о более значительном нарушении бронхиальной проходимости в группе курящих, на что указывало достоверное снижение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ по сравнению с никогда не курящими ($65,0 \pm 2,9$ и $74,4 \pm 1,6\%$ от должных, соответственно, $p < 0,01$), а также падение максимальных скоростей в конце форсированного выдоха, характеризующих

проходимость дистальных бронхов: МОС₅₀ (52,8±4,0 и 63,8±3,6% от должной, p<0,05) и МОС₇₅ (44,1±3,9 и 56,1±3,8% от должной, p<0,05).

Таблица 55 – Показатели КЖ больных по вопросам SF-36 и AQLQ.

Показатели	Некурящие	Курящие
ФА	78,3±2,4	57,9±4,5 p<0,001
РФ	79,8±3,9	64,0±8,0 p>0,05
Б	82,8±3,5	61,4±7,6 p<0,001
ОЗ	56,8±2,7	38,7±2,6 p<0,001
ЖС	60,4±3,3	47,5±5,1 p<0,05
СА	73,2±3,4	56,7±6,1 p<0,05
РЭ	84,3±3,9	73,6±10,6 p>0,05
ПЗ	70,2±2,7	62,7±4,3 p>0,05
Активность	4,8±0,2	3,8±0,3 p<0,01
Симптомы	4,7±0,2	3,9±0,3 p<0,05
Эмоции	4,9±0,2	3,8±0,5 p<0,05
Окружающая среда	4,8±0,2	4,0±0,4 p>0,05
Общее КЖ	4,8±0,1	3,8±0,3 p<0,01

При анализе корреляционных взаимосвязей соматических факторов с КЖ установлены многообразные корреляции показателей бронхиальной проходимости с параметрами преимущественно специфического КЖ в группе не куривших пациентов. Так, $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $МОС_{50}$ положительно коррелировали с доменами «Активность», «Симптомы» и «Общее КЖ» вопросника AQLQ. В группе курильщиков отмечены лишь единичные связи КЖ и показателей вентиляционной функции легких.

При сравнении корреляционных связей КЖ с эмоциональным состоянием больных отмечено существенное преобладание числа отрицательных зависимостей параметров КЖ от уровня тревоги и депрессии в группе курящих пациентов (17 зависимостей по сравнению с 9 в группе не куривших). При этом ключевым соматическим фактором формирования тревоги и депрессии в данной группе было нарушение бронхиальной проходимости, о чем свидетельствовала достоверная корреляция между всеми скоростными показателями спирограммы с уровнем тревоги и депрессии, отсутствовавшая у некурящих пациентов.

Полученные нами результаты наглядно продемонстрировали негативное влияние курения на КЖ астматиков и контроль над заболеванием. У активно курящих пациентов в равной мере снижаются физический и психосоциальный компоненты самооценки здоровья. Чувствительной к альянсу астма-курение оказалась и психосоциальная сфера пациентов. Зафиксировано достоверное снижение показателей жизнеспособности (ЖС) и общего здоровья (ОЗ). Достоверная разница по домену «РЭ» между курящими и некурящими пациентами раскрывает выраженное негативное действие табакокурения на психосоциальный компонент общего и специфического КЖ. Стойкое снижение жизнеспособности следует рассматривать как фактор риска появления тревожно-депрессивных состояний, которые являются частым спутником БА [54].

У курящего человека присутствует твердое убеждение в том, что никотин оказывает на психику антистрессовое воздействие [130]. Результаты про-

веденного исследования демонстрируют обратное: в группе курящих степень выраженности как тревожных, так и депрессивных расстройств существенно увеличивается по сравнению с группой никогда не куривших пациентов. Данное наблюдение позволяет рассматривать никотиновую зависимость как фактор, не только провоцирующий, но и усугубляющий психоэмоциональные расстройства.

Табакокурение весьма существенно препятствует достижению контроля над заболеванием. Несмотря на неудовлетворительный уровень контроля в обеих группах, у никогда не куривших он был достоверно выше, чем у активных курильщиков. По данным корреляционного анализа он напрямую зависел от проходимости дистальных бронхов и находился в обратной зависимости от показателей тревоги и депрессии. По данным регрессионного анализа выведено уравнение множественной регрессии, позволяющее прогнозировать уровень контроля в баллах АСТ у курящих больных БА на основании оценки тревоги и депрессии по HADS, а также проходимости дистальных бронхов (MOC_{75}):

$$АСТ = 15 - 0,3 \times \text{Тревога} - 0,3 \times \text{Депрессия} + 0,078 \times MOC_{75} (\%).$$

Регрессия значима с вероятностью 97,7%.

Таким образом, нарушение эмоционального состояния курящих больных БА, опосредованное нарастанием бронхиальной обструкции, служит ключевым фактором снижения КЖ у этой категории пациентов.

6.5. Прогнозирование эффективности базисной терапии бронхиальной астмы экстрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом

Одной из важных проблем является прогнозирование контроля БА при использовании различных вариантов базисной терапии фиксированными комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) [168]. Среди причин недостаточной эф-

фективности терапии при БА выделяют вовлечение в патологический процесс бронхов среднего и мелкого диаметра. Как показано нами выше, фиксированная комбинация, содержащая в составе экстрамелкодисперсный аэрозоль ИГКС (беклометазон) и ДДБА (формотерол), позволяет осуществлять терапевтическое воздействие на уровне дистальных отделов дыхательных путей, что предоставляет дополнительные возможности в достижении контроля БА и улучшении КЖ пациентов.

Для разработки прогнозной модели эффективности базисной терапии БА фиксированной комбинацией экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата/формотерола fumarата (БД/ФФ) по исходным показателям КЖ нами использован дискриминантный анализ.

КЖ больных БА определяли по общему (SF-36) и специальному (AQLQ) вопросам. Контроль над заболеванием оценивали по тесту АСТ. Была отобрана группа из 39 больных БА, принимавших экстрамелкодисперсный БД/ФФ, которые были обследованы и анкетированы дважды: перед началом приёма препарата и спустя 3 месяца после лечения. Пациенты находились под постоянным наблюдением.

Согласно результатам тестирования, по окончании срока наблюдения, показатели общего КЖ, тестируемого по вопроснику SF-36, увеличились по двум доменам: ФА (с $83,2 \pm 2,6$ до $86,6 \pm 2,7$ баллов; $p=0,0470$) и ОЗ (с $54,5 \pm 2,2$ до $61,1 \pm 2,4$ баллов; $p=0,0134$). Показатели специфического КЖ существенно увеличились по всем шкалам: Активность (с $5,0 \pm 0,2$ до $5,9 \pm 1,1$ баллов; $p=0,0001$), Симптомы (с $5,1 \pm 0,2$ до $6,2 \pm 0,2$ баллов; $p=0,0001$), Эмоции (с $5,2 \pm 0,2$ до $6,3 \pm 0,1$ баллов; $p=0,0001$), Окружающая среда (с $4,9 \pm 0,2$ до $5,8 \pm 0,2$ баллов; $p=0,0002$), Общее КЖ (с $5,1 \pm 0,2$ до $6,0 \pm 0,1$ баллов; $p=0,0001$).

О негативном влиянии холодовой ГДП на самооценку КЖ свидетельствовало наличие корреляционных связей степени падения ФЖЕЛ в ответ на холодовую бронхопровокацию с доменом боли ($r=0,46$, $p=0,0088$) по вопроснику SF-36, а также с доменами общего КЖ ($r=0,36$, $p=0,0498$) и окружающей среды ($r=0,39$, $p=0,0301$) по вопроснику AQLQ. Аналогичные корреляции

обнаружены и в отношении реакции на ИГХВ мелких дыхательных путей. Так, до начала лечения обнаружена взаимосвязь между степенью падения проходимости дистальных бронхов ($\Delta\text{МОС}_{75}$) и доменами Симптомы ($r=0,38$, $p=0,0362$) и Общее КЖ ($r=0,36$, $p=0,0484$). После курса лечения экстрамелкодисперсным БД/ФФ данные корреляционные зависимости исчезли.

Достижение полного контроля над астмой зарегистрировано у 29% пациентов, и в среднем по группе его уровень оказался достоверно выше исходного ($17,9\pm 0,9$ и $21,6\pm 0,6$ баллов АСТ, соответственно, $p=0,0025$). Также по окончании исследования не обнаружено корреляционных взаимосвязей контроля над заболеванием с показателями холодовой реактивности и проходимости дыхательных путей, которые имели место до начала терапии: с $\Delta\text{ОФВ}_1$ ($r=0,52$, $p=0,0023$), $\Delta\text{ФЖЕЛ}$ ($r=0,43$, $p=0,0128$), $\Delta\text{МОС}_{75}$ ($r=0,59$, $p=0,0003$).

По результатам теста АСТ, полученным во время второго визита, сформированы 2 группы для проведения дискриминантного анализа и разработки прогностической модели уровня контроля на основании исходных показателей КЖ (табл. 56, 57). В первую вошли пациенты, у которых в динамике контроль увеличился до уровня «частичного» или «полного» ($\text{АСТ}\geq 20$). Во вторую группу включены пациенты с неудовлетворительным уровнем контроля ($21,8\pm 0,7$ и $14,1\pm 0,9$ баллов, соответственно, $p=0,0009$). Сравнительный анализ продемонстрировал достоверное улучшение специфического КЖ по трём доменам: Симптомы, Эмоции и Общее КЖ (табл. 57).

На основании проведенного дискриминантного анализа разработана формализованная математическая модель прогнозирования эффективности базисной терапии БА экстрамелкодисперсным БД/ФФ:

$$D = -1,252 \times \text{Симптомы} + 1,398 \times \text{Эмоции} + 2,353 \times \text{Общее КЖ},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет $-10,74$.

При D больше $-10,74$ прогнозируется недостижение контроля над заболеванием у больных БА в течение 3 месяцев терапии БД/ФФ. Вероятность

ошибочной классификации при прогнозировании отсутствия контроля заболевания составляет 15,0%.

Таблица 56 – Показатели качества жизни по вопроснику SF-36 у больных бронхиальной астмой в зависимости от наличия положительной динамики контроля болезни (M±m, в баллах)

№	Шкала	Группа	
		с динамикой n=19	без динамики n=20
1	ФА	82,1±3,8	83,2±3,0 p=0,8292
2	РФ	75,5±6,7	81,3±7,3 p=0,5649
3	Б	75,2±7,0	82,3±4,3 p=0,3974
4	ОЗ	54,2±3,0	57,4±3,0 p=0,4655
5	ЖС	60,2±4,7	66,6±4,9 p=0,3571
6	СА	48,2±5,3	43,5±2,9 p=0,4444
7	РЭ	70,7±9,0	80,8±7,3 p=0,3884
8	ПЗ	70,2±6,9	75,1±4,9 p=0,4738

Предложенное дискриминантное уравнение позволяет с высокой степенью точности прогнозировать неконтролируемое течение БА на основании выраженности активности, симптоматики и оценки общего КЖ вопросника AQLQ.

Таблица 57 – Показатели специфического качества жизни по вопроснику AQLQ у больных БА в зависимости от наличия положительной динамики контроля ($M \pm m$, в баллах)

№	Шкала	Группа	
		с динамикой n=19	без динамики n=20
1	Активность	4,8±0,2	5,2±0,3 p=0,2679
2	Симптомы	4,6±0,3	5,7±0,2 p=0,0045
3	Эмоции	4,7±0,2	5,9±0,2 p=0,0008
4	Окружающая среда	4,6±0,3	5,0±0,4 p=0,4451
5	Общее КЖ	4,8±0,2	5,5±0,2 p=0,0492

Таким образом, доказано прогностическое значение оценки КЖ, дающее ценную информацию об индивидуальной динамике контроля над заболеванием при 3-месячной базисной терапии БА фиксированной комбинацией экстрамелкодисперсного БД/ФФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма, несмотря на несомненные достижения в раскрытии ключевых механизмов развития заболевания и успехи в разработке эффективных методов медикаментозной контролирующей терапии, остается одной из важнейших проблем пульмонологии. Существующие трудности в достижении контроля БА связаны, с одной стороны, с чрезвычайной гетерогенностью патогенеза и клинических проявлений заболевания, с другой – с разнообразием внешних и внутренних факторов, оказывающих непосредственное влияние на течение болезни. Важными детерминантами, определяющими формирование разнообразных фенотипов БА, могут быть наследственные, экологические факторы, курение, избыточный вес, гендерная принадлежность, психоэмоциональные особенности личности и ряд других. Распознавание фенотипов БА как относительно устойчивых симптомокомплексов позволяет избирательно подходить к определению персонализированных стратегии и тактики лекарственной терапии с целью оптимизации достижения и поддержания контроля над заболеванием.

На фоне достижения существенных успехов в лечении БА при повсеместном внедрении базисной контролирующей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β_2 -агонистами, дополненной при необходимости антагонистами лейкотриеновых рецепторов и биотерапией моноклональными антителами к ряду интерлейкинов и их рецепторам, все более важное место в оценке эффективности лечения стала занимать проблема КЖ пациентов. Концепция связанного со здоровьем КЖ, на которое сложным образом влияют физическое здоровье, психологическое состояние, личные убеждения, социальные отношения и их связь с характерными особенностями окружающей среды, рассматривает болезнь с точки зрения восприятия ее влияния на жизнь самим пациентом. Такая субъективная оценка не только существенно дополняет индивидуальную картину болезни, но и позволяет анализировать ее в контексте физических, эмоциональ-

ных и социальных аспектов жизнедеятельности.

Поскольку БА приводит к ограничениям физических, психических и социальных сторон жизни человека, современная клиническая практика остро нуждается в возможно более точной количественной оценке данных ограничений, в том числе основанных на учете субъективных восприятий пациентом течения болезни. Именно оценка КЖ с применением общих и специальных вопросников служит в настоящее время таким чувствительным, высокоинформативным и экономичным инструментом исследования влияния заболевания на жизнь пациента и его индивидуальной реакции на болезнь [12]. Занимая все большее место в реальной клинической практике, она позволяет наладить прочное взаимодействие с пациентом, моделировать влияние болезни на различные аспекты жизнедеятельности, прогнозировать ее исходы [55, 77, 277]. Следует существенно повысить значимость оценки КЖ в клинической практике, разворачивая вектор интереса врача от конкретного результата лечения к повышению КЖ в сотрудничестве с пациентом.

КЖ можно рассматривать в том числе как критерий и инструмент фенотипирования БА, поскольку, как показало проведенное нами исследование, отдельные эндо- и экзогенные факторы, влияющие на КЖ больных, способны радикально менять и течение болезни.

В Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы [168] выделены две важные составляющие – контроль симптомов и оценка факторов риска неблагоприятных исходов. Вместе с тем, до сих пор всесторонне не было изучено влияние широкого круга экзо- и эндогенных факторов, определяющих клинико-физиологические особенности течения БА, на КЖ у больных с различными фенотипами болезни, не определены возможности прогнозирования контроля течения болезни на основе параметров КЖ пациентов. Выявление психосоциальных и клинко-физиологических детерминант КЖ, ассоциированных с фенотипическими особенностями течения БА, создает основу разработки алгоритмов прогнозирования контроля над заболеванием и коррекции персонифицированной те-

рапии на основе оценки КЖ. Проблема заключается в том, что выделение фенотипов не исчерпывает потребности персонифицированной медицины, поскольку уже известные фенотипы не в полной мере отражают как многообразие клинических проявлений, так и их возможные сочетания. Поэтому они должны быть дополнены анализом совокупности эндо- и экзогенных факторов, влияющих на КЖ пациентов с БА.

В связи с вышеизложенным, нами была поставлена цель изучить влияние причинно-значимых экзогенных и эндогенных факторов на формирование связанного со здоровьем КЖ больных БА и определить молекулярно-клеточные, клиничко-функциональные, психоэмоциональные и социальные предикторы, позволяющие прогнозировать КЖ и уровень контроля над болезнью.

Методологической основой при построении дизайна настоящей работы стала методология системного анализа, предусматривающего использование принципов, методов и средств исследования сложных объектов посредством представления их в качестве систем и анализа этих систем. Таким мало формализуемым объектом является КЖ человека. Выбор объекта исследования в виде связанного со здоровьем КЖ больных БА определил необходимость создания эвристической модели влияния на КЖ совокупности эндогенных и экзогенных факторов, которая в общем виде представлена нами на схеме (рис. 12).

Некоторые из перечисленных факторов могут расцениваться как имеющие и эндогенную, и экзогенную природу. Например, гендерный фактор является по определению экзогенным, поскольку затрагивает психические, культурные и социальные различия, но одновременно он тесно связан с полом, являющимся эндогенным фактором, характеризующим физические (анатомические и физиологические) различия между мужчиной и женщиной. Это необходимо учитывать при системном анализе особенностей и значимости влияния факторов, определяющих КЖ.

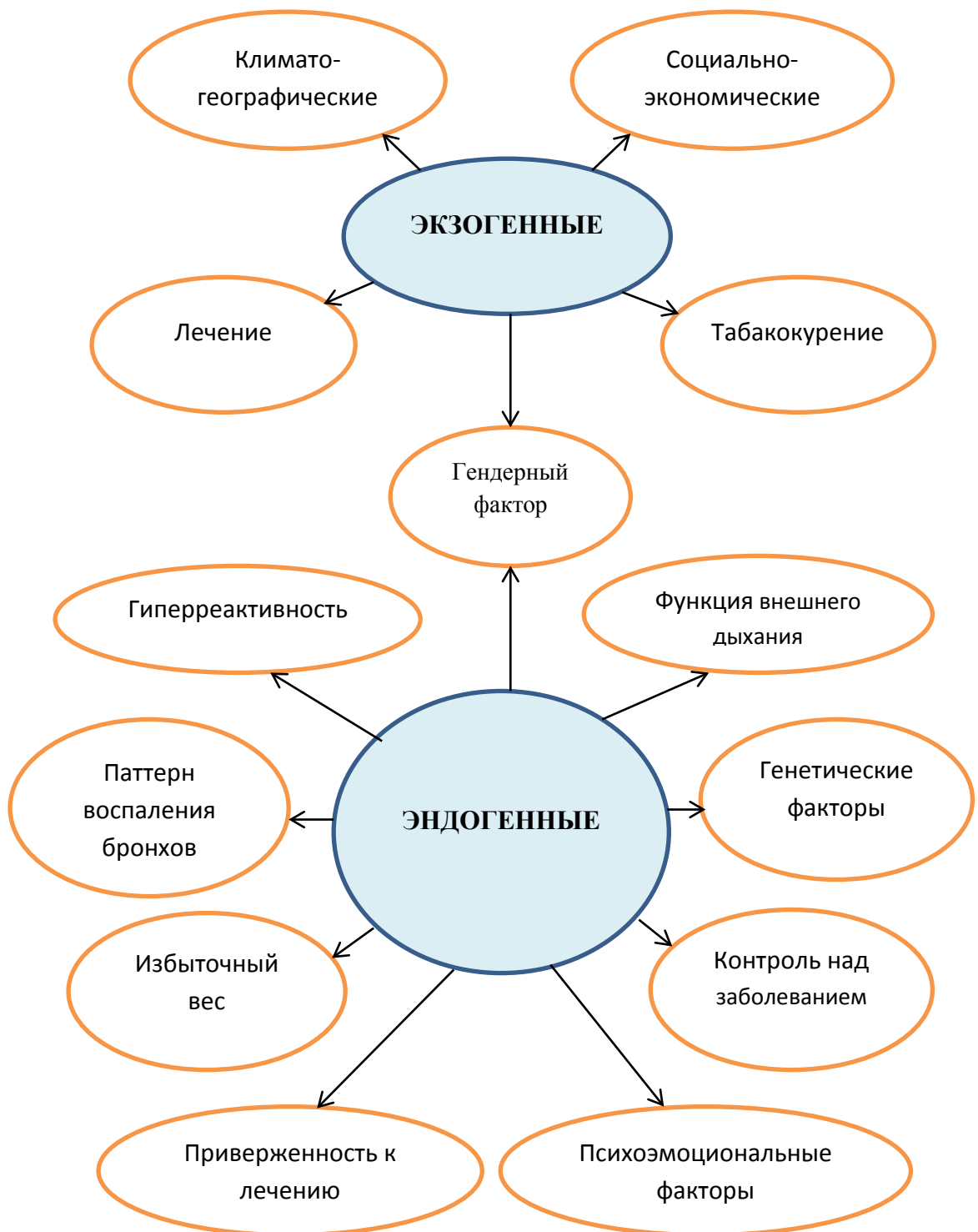


Рисунок 12 – Факторы, влияющие на формирование особенностей КЖ больных БА

При выборе контингента для проведения настоящего исследования особое внимание было уделено больным с легким и среднетяжелым течением БА, качество жизни которых наименее изучено. Особенности связанного со здоровьем КЖ больных с тяжелой БА отражены в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов, в которых всесторонне раскрыты физические [71, 220], психологические [143, 326] и социальные [73] аспекты субъективного восприятия болезни.

В то же время проблема легкой БА в последние годы стала наиболее актуальной в связи с успехами в базисной контролирующей терапии заболевания [3, 25, 32]. По некоторым данным, доля больных легкой БА составляет 50–75% [157]. В реальной практике у пациентов с БА легкой степени нередко возникают тяжелые обострения вплоть до астматического статуса, что связано с нерегулярными обращениями к врачу и низкой приверженности назначенному лечению [3]. Это, несомненно, может отражаться на КЖ пациентов, особенности которого оставались малоизученными.

Последовательное использование двух вопросников – общего (SF-36) и специального (AQLQ) – для всесторонней оценки КЖ предоставило важную информацию об их сравнительной диагностической ценности. Так, субъективная оценка психосоциального функционирования оказалась наиболее дифференцирована по домену «Общее здоровье» вопросника SF-36. В то же время по данным лонгитудинальных исследований, вопросник AQLQ оказался более чувствителен в оценке многолетних изменений связанного со здоровьем КЖ.

При факторной оценке особенностей КЖ больных БА мы исходили из того, что важнейшим звеном патогенеза и наиболее ярким проявлением клинической картины БА является гиперреактивность дыхательных путей, которая в большинстве случаев имеет воспалительный генез и генетическую детерминацию. Данный феномен служит облигатным признаком БА. Как и сама болезнь в целом, так и ГДП характеризуются выраженной гетерогенностью. Среди различных вариантов ГДП наибольший интерес представляет

чрезмерная реакция бронхов на физические стимулы окружающей среды (термический и осмотический), которая чрезвычайно распространена в Дальневосточном регионе и других регионах страны с континентальным климатом [59, 63].

Нами впервые изучена зависимость КЖ больных БА от конкретных видов ГДП на физические стимулы, включая реакцию на холодовой, гипо- и гиперосмотический триггеры, а также на физическую нагрузку - постнагрузочный бронхоспазм, в возникновении которого существенную роль играет комбинация холодового и гиперосмотического стимулов. Продемонстрировано многогранное влияние ГДП на связанное со здоровьем КЖ, зависимое от чувствительности к тому или иному физическому стимулу и сезона максимального действия триггера. Наибольшее негативное воздействие на показатели КЖ оказывают холодовая и гипоосмотическая ГДП, наименьшее – постнагрузочная ГДП.

Мы обнаружили исчезновение большинства взаимозависимостей показателей КЖ в группах респондентов с холодовой и осмотической ГДП, которые декларировали, соответственно, низкую температуру воздуха и душно-влажную погоду как одни из основных метеофакторов, негативно влияющих на ухудшение их самочувствия. Очевидно, причина заключается в подавляющей роли влияния холода и повышенной влажности воздуха как ключевых триггеров в соответствующие сезоны года на общее и специфическое КЖ пациентов, доминирующих над другими факторами, способными определять уровень КЖ. В то же время, стабильная независимая от сезона года взаимосвязь различных доменов КЖ у больных с гиперосмотической и постнагрузочной ГДП отражает меньшую зависимость данных типов ГДП от климато-погодных факторов.

Оценка КЖ позволяет получить полноценное представление о восприятии уровня здоровья пациента в данный момент и в данных условиях. Следует полагать, что полученная информация по сравнительной характеристике КЖ больных БА с различными типами ГДП может быть интегрирована в

клиническую практику для дифференцированного подхода к формированию терапевтических стратегий ведения больных БА в зависимости от характера бронхоконстрикторной реакции на физические факторы окружающей среды.

Для тестирования гипотезы о возможном опосредованном влиянии генетических вариантов на КЖ мы исследовали роль двух ассоциированных с холодовой ГДП однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPM8*. При этом обнаружено, что наличие ОНП rs11562975 гена *TRPM8* формирует негативную оценку общего здоровья, снижает физическое функционирование, оказывает влияние на специфическое КЖ, ассоциированное с функцией внешнего дыхания у больных БА с холодовой ГДП. Если рассматривать обнаруженные ассоциации ОНП rs11562975 гена *TRPM8* с изменениями общего и специфического КЖ как модель генетической детерминации, следует признать высокую значимость эндогенного фактора генетической предрасположенности к измененной реактивности дыхательных путей на физические стимулы окружающей среды в опосредованном влиянии на КЖ пациентов с БА.

Значимым эндогенным фактором формирования особенностей КЖ у больных БА оказался клеточный паттерн воспаления бронхов, который в значительной степени определяет фенотип БА, существенно влияет на течение заболевания и эффективность проводимой терапии. По данным корреляционного анализа, низкая толерантность респондентов к факторам окружающей среды имела обратную зависимость от содержания нейтрофилов в ИМ ($r=-0,41$, $p=0,0256$) и mMRC ($r=0,32$, $p=0,0273$). Увеличение нейтрофильного компонента воспаления у больных БА ухудшало самооценку специфического КЖ и снижало контроль над заболеванием.

Нами наглядно продемонстрировано негативное влияние избыточной массы тела и ожирения на КЖ больных БА и их психоэмоциональное состояние. У пациентов с ожирением достоверно снижались как физический, так и психосоциальный компоненты самооценки здоровья. Среди доменов, отражающих физическое здоровье, наиболее уязвимыми оказались физическая

активность и восприятие боли. Последнее свидетельствует о том, что даже незначительный физический дискомфорт в форме затруднённого дыхания, но продолжительный по времени, вербализуется пациентом как боль. Именно эти ощущения обуславливают высокий уровень тревожности и депрессии у больных БА с избыточной массой тела.

Следующим нередким эндогенным фактором является нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу. Крайним выражением данных нарушений является стойкая обструкция дыхательных путей, развивающаяся либо при длительном неконтролируемом течении БА, либо при ее перекресте с ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии фиксированного ограничения воздушного потока, обусловленного развивающимся ремоделированием дыхательных путей, на клиническое течение БА и особенности связанного со здоровьем КЖ. Среди доменов КЖ, характеризующих физическое здоровье, наиболее уязвимыми оказались физическая активность, которая напрямую зависела от степени ограничения воздушного потока, и восприятие боли. Чувствительной к влиянию фиксированной обструкции оказалась и ментальная сфера респондентов. С позиции личной значимости для пациента это проявлялось достоверным снижением КЖ по доменам жизнеспособности и общего здоровья вопросника SF-36 и по шкалам «Эмоции» и «Общее КЖ» вопросника AQLQ, а объективно подтверждалось наличием корреляционных зависимостей психического здоровья от степени одышки, жизнеспособности от уровней тревоги и депрессии, домена «Эмоции» от проходимости дистальных бронхов. В целом, больных БА с фиксированным ограничением воздушного потока характерно тотальное снижение всех компонентов общего и специфического КЖ, опосредованное нарушениями в эмоциональной сфере.

Проведенное исследование показало, что наличие коморбидной патологии снижает физическое функционирование и общую активность больных БА. Шансы снижения КЖ по домену физической активности многократно возрастают при наличии двух и более коморбидных состояний. Присоедине-

ние сопутствующих заболеваний нивелировало влияние эмоционального состояния и, в частности, тревоги, на общее здоровье, жизнеспособность и роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности больных БА.

Среди экзогенных факторов, определяющих КЖ больных БА, выделяются климатогеографические факторы. Для больных БА с ГДП на физические стимулы окружающей среды последние служат одними их ключевых факторов, определяющих течение заболевания. Поэтому важной задачей настоящего исследования было определение роли климатогеографических факторов в формировании особенностей связанного со здоровьем КЖ. Для решения этой задачи мы реализовали хронобиологический подход, состоявший в динамическом наблюдении за больными в контрастные по температуре и влажности сезоны года.

Проведенное нами исследование показало, что для КЖ больных БА с наличием гипоосмотической ГДП характерны отчетливые сезонные различия, которые проявляются достоверным снижением в душно-влажный период года самооценки как физического, так и социально-психологического компонентов здоровья. При этом специальный вопросник AQLQ оказался более чувствителен к влиянию неблагоприятных метеофакторов при самооценке связанного с болезнью КЖ. Важно отметить, что тревожные расстройства оказывали доминирующее влияние на оценку больными БА с наличием гипоосмотической ГДП своего КЖ в сухой сезон года и подавляли роль функциональных показателей в самооценке состояния. Наличие гипоосмотической ГДП выводит климатические факторы (высокая температура при высокой влажности) на передний план в низкой оценке больными БА своего КЖ в душно-влажный период года, нивелирует зависимость отдельных компонентов общего и специфического КЖ друг от друга и полностью подавляет влияние тревоги на самооценку здоровья.

Аналогичным образом, для больных БА с флюктуирующей холодной ГДП низкие температуры окружающей среды в зимний период года ограничивали жизнеспособность и физическую активность. Именно факторы окру-

жающей среды можно определить главными триггерами ухудшения самочувствия и появления тревожности в зимний период. В альянсе с тревогой флюктуирующая холодовая ГДП в холодный сезон года препятствовала достижению контроля над заболеванием. Плохой контроль над БА, в свою очередь, негативно влиял на физическую и психосоциальную стороны связанного со здоровьем КЖ.

Важным экзогенным фактором, определяющим КЖ больных БА, следует признать табакокурение. Полученные результаты свидетельствуют, что у активно курящих пациентов в равной мере снижаются физический и психосоциальный компоненты самооценки здоровья. Среди доменов SF-36, имеющих отношение к физическому здоровью, наиболее уязвимыми оказались физическая активность и восприятие боли, вербализующей ряд негативных переживаний, связанных с ощущением нехватки воздуха, ночным кашлем и т.п. У курящих пациентов отмечен низкий средний балл по домену «Симптомы» вопросника AQLQ, подтвердивший прямое влияние активного курения на ухудшение симптоматики и снижение связанного со здоровьем КЖ. Весьма чувствительной к табакокурению оказалась и психосоциальная сфера. Достоверное снижение показателей жизнеспособности и социальной активности вопросника SF-36 и домена «Эмоциональная сфера» вопросника AQLQ отражает выраженное негативное действие табакокурения на психосоциальный компонент КЖ. Так, в группе курящих степень выраженности как тревожных, так и депрессивных расстройств существенно увеличивалась по сравнению с группой никогда не куривших пациентов.

Весьма важными представляются данные об уменьшении тревожно-депрессивной симптоматики и улучшении психоэмоционального фона при прекращении табакокурения пациентами с БА, хотя следы негативного влияния последнего прослеживались по результатам самооценки специфического КЖ. У бывших курильщиков сохранялись сниженная самооценка симптомов и эмоциональный фон. Можно считать доказанным, что табакокурение достоверно снижает уровень общего и специфического КЖ больных БА в сфе-

рах физического, психического и социального функционирования.

В качестве следующего экзогенного фактора формирования КЖ больных БА мы выделили гендерные различия в аспекте их зависимости от социальных ролей мужчин и женщин. Гендерно-специфический анализ показал, что больные женского пола характеризовались более низким уровнем общего КЖ и неблагоприятным психоэмоциональным фоном, влиявшим как на контроль над заболеванием, так и на формирование общего КЖ. У мужчин первоочередное влияние на формирование КЖ оказывали преимущественно проблемы физического функционирования. Гендерный диморфизм БА определяет и значимые различия во взаимосвязях контроля астмы с параметрами КЖ. Так, у мужчин контроль над астмой коррелировал с ФА и параметрами бронхиальной проходимости, в то время как у женщин отсутствовала зависимость контроля астмы от функциональных показателей дыхания, но была отмечена более широкая зависимость от физических и психосоциальных параметров КЖ: ФА, РФ, ЖС, СА и ПЗ.

В качестве модели влияния социального окружения на связанное со здоровьем КЖ больных БА нами было избрано проживание в сельской и городской местностях, аккумулирующее целый ряд факторов, таких как доступность медицинской помощи, уровень образования и культуры, распространенность вредных привычек, комфортность бытовых условий и др. Проведенное исследование показало, что бремя болезни оказывает более существенное влияние на КЖ сельских резидентов, страдающих БА. Существующий уровень доступности медицинской помощи в сельской местности не дает возможности пациентам с БА всесторонне оценить состояние своего самочувствия, проанализировать существующие риски по его ухудшению. Напротив, высокий уровень медицинской информированности и готовности к здоровьесбережению формирует более высокое общее КЖ городских астматиков. В то время как контроль астмы у жителей города и села был низким и достоверно не различался в исследованных когортах, лишь у городских жителей, в отличие от сельских, он достоверно зависел от фактора курения и

расстройств эмоциональной сферы. Физический дискомфорт сельские жители подавляли необоснованным применением короткодействующих бронхолитиков. Они чаще демонстрировали эмоциональную нестабильность с преобладанием тревожности и ментальную индифферентность, о чем свидетельствовало отсутствие ряда корреляционных связей с доменами КЖ. Показатели связанного со здоровьем КЖ различных социальных групп населения необходимо учитывать при построении лечебно-оздоровительных и профилактических программ.

К важнейшим экзогенным факторам формирования КЖ следует отнести успешную базисную терапию БА, направленную на достижение и поддержание контроля над заболеванием и уменьшение риска развития обострений. Несмотря на очевидные успехи применения современных комбинированных препаратов, контроля над заболеванием достигают далеко не все пациенты. Среди причин недостаточной эффективности терапии БА выделяют и уровень поражения дыхательных путей, в том числе вовлечение в патологический процесс бронхов среднего и мелкого диаметра, характерное для больных с холодовой и осмотической ГДП. Проведенный в настоящем исследовании сравнительный анализ результатов общего и специфического КЖ в группе больных, получавших терапию будесонидом/формотеролом, не продемонстрировал достоверной динамики ни по одному из доменов вопросников SF-36 и AQLQ, хотя результаты теста АСТ по окончании исследования показали достоверное улучшение контроля астмы в среднем с $18,2 \pm 1,3$ до $20,3 \pm 1,0$ баллов ($p=0,0267$). При этом полного контроля через 12 недель достигли лишь 13% пациентов. Существенно более эффективной оказалась базисная терапия экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом, которая достоверно улучшала специфическое КЖ, положительно влияла на динамику общего КЖ у больных с холодовой и/или осмотической ГДП, улучшала контроль над астмой и нивелировала влияние тревоги и депрессии на его достижение.

Значительное расширение возможностей базисной терапии БА у боль-

ных с холодовой ГДП в зимний период года во время максимального воздействия специфического триггера (холодного воздуха) удалось продемонстрировать при подключении к лечению антилейкотриенового препарата монтелукаста. В специфическом КЖ статистически высоко достоверное улучшение констатировано по доменам «Общая активность», «Симптомы» и «Эмоции». Несмотря на то, что по окончании исследования достижение полного контроля над астмой (25 баллов АСТ) зарегистрировано только у 3 пациентов, его средний уровень в результате лечения оказался достоверно выше исходного ($15,2 \pm 1,2$ и $20,2 \pm 0,8$ баллов АСТ, $p < 0,01$). Таким образом, дополнение монтелукастом комбинированной базисной терапии БА в зимний период года достоверно улучшает общее и специфическое КЖ больных с холодовой ГДП.

Интегральную оценку влияния совокупности эндо- и экзогенных факторов на связанное со здоровьем КЖ больных БА и эффективность терапии заболевания можно получить, отслеживая динамику субъективного восприятия пациентом физических, психологических и социальных аспектов его жизнедеятельности. Проведенное нами исследование показало, что годовая динамика КЖ у больных БА в условиях проведения поддерживающей базисной терапии ингаляционными стероидами и комбинированными препаратами зависит от уровня кооперативности, наличия холодовой ГДП и тревожно-депрессивных расстройств. У больных БА с наличием психоэмоциональных проблем в течение года сохранялся стабильно низкий уровень общего и специфического КЖ и отсутствовал качественный контроль над заболеванием.

При многолетнем наблюдении продемонстрирована возможность улучшения специфического КЖ больных БА, зависящего от кооперативности пациентов и связанного с изменениями в эмоциональной сфере. Длительная высокая приверженность больных БА к лечению, дисциплина и соблюдение врачебных рекомендаций стабилизировали психоэмоциональное состояние, обеспечивая многолетнее повышение контроля над заболеванием. Отмеченный тренд уменьшения социальной активности является компенсаторным механизмом поддержания других видов активности и адекватной самооценки

длительного пребывания в болезни. Наличие холодовой ГДП приводит к более значительной потере социальных связей, формируя, согласно специфическому вопроснику AQLQ, положительную динамику физической активности.

Таким образом, нами отобраны и проанализированы 15 наиболее значимых эндогенных и экзогенных факторов, формирующих КЖ больных БА. Анализ их разносторонних связей с отдельными сторонами КЖ, отраженных на схеме (рис. 13), свидетельствует о том, что наибольшее влияние оказывает ГДП различной модальности, а также такие эндогенные и экзогенные факторы как фиксированная обструкция, курение, терапия, избыточный вес, тревога и депрессия, кооперативность. При этом ГДП можно считать условно эндогенным фактором в связи с его триггерзависимым характером, поскольку влияние данного фактора на КЖ проявляется в сезоны стойкого действия соответствующего той или иной модальности триггера бронхоконстрикции. Например, больные БА с холодовой ГДП ощущают ограничения жизнедеятельности в большей степени в холодный период года, в то время как больные с гипоосмотической ГДП – в период душно-влажных погод. С другой стороны, гендерный фактор следует считать условно экзогенным, поскольку помимо психосоциальных доминант он включает в себя структурно-функциональные особенности пола.

Необходимо учесть, что КЖ у больных БА - это системообразующий показатель, сформированный в результате воздействия комплекса эндогенных и экзогенных факторов и отражающий уровень функционирования пациента в различных сферах его жизнедеятельности. Из схемы на рис. 13 следует, что в связанном со здоровьем общем КЖ, оцениваемым по вопроснику SF-36, самое выраженное факторное влияние пришлось на физический компонент жизнедеятельности – 42% связей. Менее выражено воздействие на социальную сторону - 38% связей. Критерии КЖ, характеризующие ментальную сферу, оказались подверженными влиянию примерно 20% эндо- и экзогенных факторов. Ни по одному из доменов общего КЖ не прослеживалось связей с паттерном воспаления и наличием гиперосмотической ГДП.

SF-36

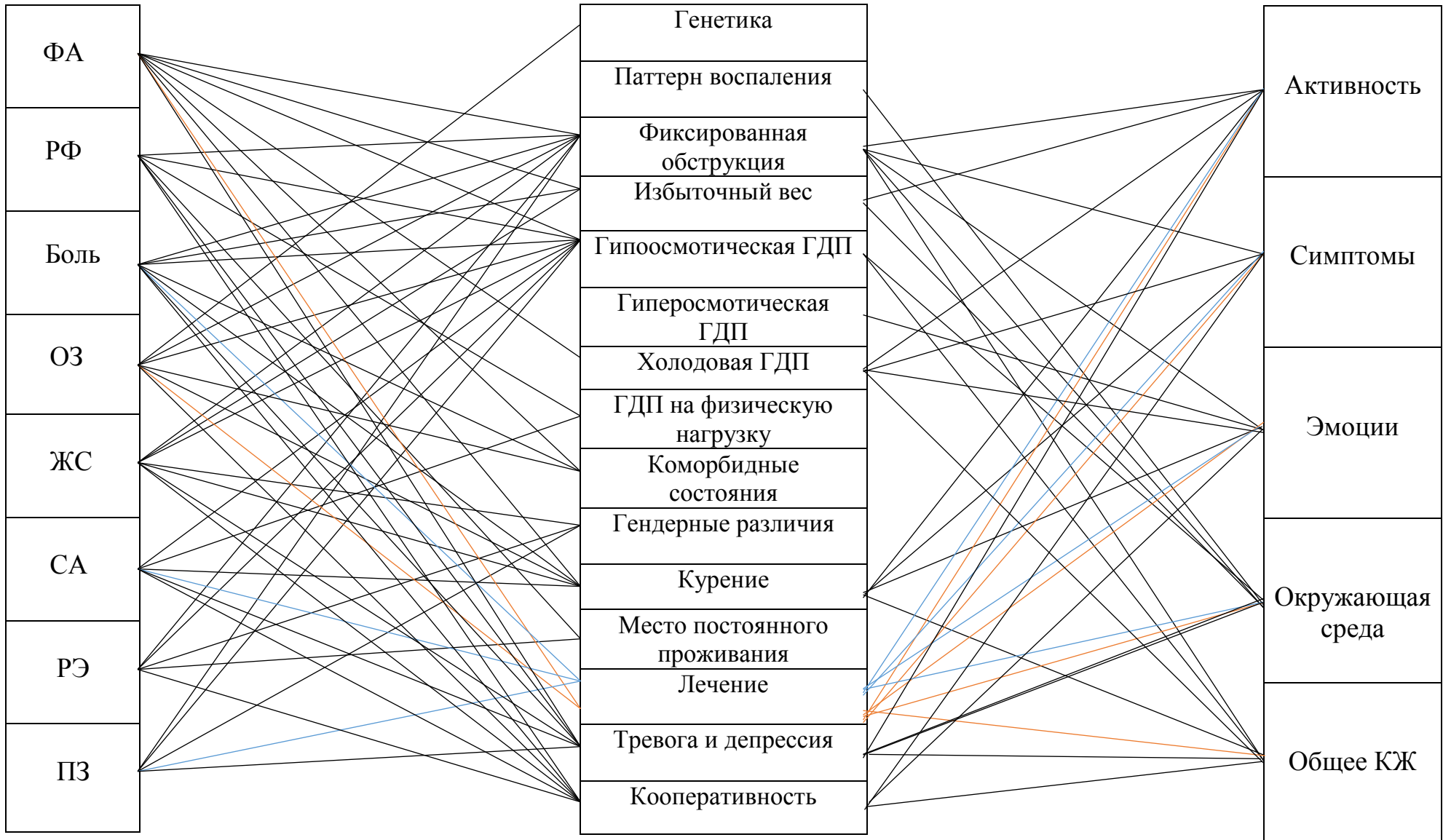
ФА
РФ
Боль
ОЗ
ЖС
СА
РЭ
ПЗ

Факторы

Генетика
Паттерн воспаления
Фиксированная обструкция
Избыточный вес
Гипоосмотическая ГДП
Гиперосмотическая ГДП
Холодовая ГДП
ГДП на физическую нагрузку
Коморбидные состояния
Гендерные различия
Курение
Место постоянного проживания
Лечение
Тревога и депрессия
Кооперативность

AQLQ

Активность
Симптомы
Эмоции
Окружающая среда
Общее КЖ



Использование методологии системного анализа позволило не только раскрыть механизмы зависимости КЖ от совокупности эндо- и экзогенных факторов, но и установить значительный предиктивный потенциал параметров связанного со здоровьем КЖ в прогнозировании контроля над БА и эффективности базисной терапии. Оценка контроля астмы основывается на субъективной информации, идущей от пациента, которая приближена к оценке связанного со здоровьем КЖ. Последнее представляет собой существенно более широкую концепцию, отражающую влияние на здоровье человека совокупности социальных, физических и психологических факторов.

Нами с использованием инструментов корреляционно-регрессионного и дискриминантного анализа разработан ряд прогностических моделей, позволяющих с достаточной для клинических целей точностью прогнозировать КЖ и отдельные его составляющие, дифференцированно прогнозировать контроль БА по параметрам общего и специфического КЖ во взаимосвязи с показателями вентиляционной функции легких, тревоги и депрессии в зависимости от места постоянного жительства (сельское или городское), табакокурения и других факторов. Продемонстрирована высокая результативность дискриминантных моделей, построенных по доменам общего и специального вопросников, в выявлении осмотической ГДП, что существенно расширяет диагностические возможности при отсутствии возможности применения бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды.

Важное клиническое значение могут иметь разработанные математические модели, обеспечивающие прогноз эффективности того или иного вида базисной терапии на основе оценки параметров КЖ, а также прогноз улучшения КЖ больных БА в течение года при проведении стандартной базисной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс наследственных, климатических, социальных, структурно-функциональных, клинических и психологических факторов оказывает полимодальное влияние на общие и связанные со здоровьем параметры КЖ у больных БА. Измерение связанного со здоровьем КЖ обеспечивает полноценный индивидуальный мониторинг состояния пациента, является важным для оценки текущего состояния, динамики заболевания и может служить одним из критериев выбора персонифицированной терапии БА, способствующей повышению контроля над заболеванием.

2. Фенотип БА с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотический стимулы характеризуется значимыми изменениями в связанном со здоровьем КЖ, степень выраженности которых зависит от модальности измененной реактивности и погодно-климатических различий в контрастные сезоны года. Наибольшее влияние на КЖ оказывает холодовая ГДП, характеризующаяся длительным действием сезонного триггера. ГДП на физическую нагрузку, ассоциированная с изменением температуры и осмолярности слизистой при гипервентиляции, сопровождается минимальными изменениями КЖ вследствие возможности произвольного регулирования длительности и интенсивности нагрузки.

3. Наследственные детерминанты в виде ОНП гена *TRPM8* формируют негативную оценку общего здоровья, снижают физическое функционирование, оказывают влияние на специфическое КЖ, ассоциированное с функцией внешнего дыхания у больных БА с холодовой ГДП. Увеличение нейтрофильного компонента воспаления у больных БА ухудшает самооценку специфического КЖ и снижает контроль за заболеванием.

4. Ожирение достоверно снижает уровень общего и специфического КЖ больных БА, главным образом, в сферах физического и социального функционирования. Негативное влияние избыточной массы тела на связанное со здоровьем КЖ ассоциировано с нарастанием тревоги и депрессии у

больных БА.

5. Наличие признаков фиксированной обструкции дыхательных путей у больных БА снижает все компоненты общего и специфического КЖ. Альянс с курением и депрессией у таких больных препятствует достижению контроля над заболеванием. Табакокурение является самостоятельным экзогенным фактором снижения уровня общего и специфического КЖ больных БА в сферах физического, психического и социального функционирования. Негативное влияние табакокурения на КЖ больных БА зависит от проходимости дистальных бронхов и в значительной степени опосредуется нарушениями в эмоциональной сфере. Прекращение табакокурения сопровождается достоверным улучшением КЖ и стабилизацией психоэмоционального состояния больных БА.

6. У больных легкой и среднетяжелой БА имеются отчетливые гендерно-специфические особенности связанного со здоровьем КЖ. Больные женского пола характеризуются более низким уровнем общего КЖ и неблагоприятным психоэмоциональным фоном, влияющим как на контроль над заболеванием, так и на формирование общего КЖ. У мужчин первоочередное влияние на формирование КЖ оказывают проблемы физического функционирования.

7. У больных БА существуют социально обусловленные различия в КЖ, зависящие от условий проживания в сельской или городской местности. Бремя болезни оказывает более существенное негативное влияние на КЖ сельских резидентов. Физический дискомфорт жители сельской местности подавляют необоснованным применением короткодействующих бронхолитиков. Сельские респонденты чаще демонстрируют эмоциональную нестабильность с преобладанием тревожности и ментальную индифферентность, о чем свидетельствовало отсутствие ряда корреляционных связей с доменами КЖ.

8. Годовая динамика КЖ у больных БА в условиях проведения поддерживающей базисной терапии ингаляционными стероидами и их комбина-

цией с длительно действующими β_2 -агонистами зависит от уровня кооперативности, наличия холодовой ГДП и тревожно-депрессивных расстройств. Наличие психоэмоциональных проблем в течение года поддерживает стабильно низкий уровень общего и специфического КЖ и препятствует достижению контроля над заболеванием.

9. Долговременная динамика контроля астмы и КЖ зависит от кооперативности пациентов и связана с изменениями в эмоциональной сфере. Длительная высокая приверженность больных БА к лечению, дисциплина и соблюдение врачебных рекомендаций стабилизируют психоэмоциональное состояние, обеспечивают многолетнее повышение контроля над заболеванием и улучшение специфического КЖ. Общий тренд уменьшения социальной активности у длительно болеющих астмой является компенсаторным механизмом поддержания других видов активности и адекватной самооценки длительного пребывания в болезни. Наличие холодовой ГДП приводит к более значительной потере социальных связей. Вопросник AQLQ более чувствителен в оценке многолетних изменений связанного со здоровьем КЖ по сравнению с вопросником SF-36.

10. С использованием методологии системного анализа разработаны математические модели, обеспечивающие прогнозирование КЖ больных БА и его динамики при проведении базисной терапии, контроля над заболеванием, эффективности различных видов базисной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для построения персонифицированных программ вторичной профилактики БА, выбора адекватной базисной терапии и прогнозирования контроля над заболеванием рекомендуется проводить оценку связанного со здоровьем КЖ с использованием вопросников SF-36 и AQLQ, а также эмоционального состояния пациента с помощью шкалы HADS.

2. Для улучшения КЖ больных БА рекомендуется коррекция модифицируемых эндогенных и экзогенных факторов, в том числе, снижение веса при ожирении, прекращение курения, подбор адекватной контролирующей терапии БА, устранение тревоги и депрессии, повышение кооперативности пациентов, ограничение контакта с триггерами бронхоконстрикции в соответствующие сезоны года в зависимости от вида гиперреактивности дыхательных путей.

3. Для прогнозирования параметра «Общее КЖ» (по вопроснику AQLQ) рекомендуется использовать следующее уравнение:

$$\text{Общее КЖ} = 3,9 = 0,082 \times \text{АСТ} + 0,095 \times \text{Тревога} + 0,0038 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{дв}},$$

где Общее КЖ – соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, Тревога – значение по вопроснику HADS, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{дв}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИДВ.

Влияние окружающей среды на ограничение жизнедеятельности больных БА рекомендуется прогнозировать с помощью следующей регрессионной модели:

$$\text{Окружающая среда} = 2,3 + 0,13 \times \text{АСТ} + 0,019 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}},$$

где Окружающая среда – соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ.

Влияние симптомов болезни на ограничение жизнедеятельности можно прогнозировать решением уравнения:

$$\text{Симптомы} = 2,4 + 0,12 \times \text{АСТ} - 0,0034 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{ХВ}},$$

где Симптомы - соответствующий домен вопросника AQLQ, АСТ – значение теста контроля над астмой, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ХВ}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ.

Физический аспект КЖ прогнозируется следующим уравнением:

$$\text{ФА} = 69 + 1,1 \times \text{АСТ} - 1,7 \times \text{Тревога} + 0,026 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{ХВ}},$$

где ФА – соответствующий домен вопросника SF-36, АСТ – значение теста контроля над астмой, Тревога – значение по вопроснику HADS, $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ХВ}}$ – падение ОФВ_1 (в % к исходному) в ответ на бронхопровокационную пробу ИГХВ.

4. Для прогнозирования уровня контроля БА (в виде значения АСТ) рекомендуется использование регрессионного уравнения:

$$\text{АСТ} = 3.22 + 0.61 \times \text{ОФВ}_1 + 0.033 \times \text{ФА} + 0.69 \times \text{Симптомы} + 0.22 \times \text{Эмоции} + 0.045 \times \text{Окружающая среда} + 0.8 \times \text{общее КЖ},$$

где АСТ – уровень контроля над астмой по тесту АСТ (в баллах), ОФВ_1 – объем форсированного выдоха за 1 сек. (в л/с), ФА – домен физической активности по вопроснику SF-36, Симптомы, Эмоции, Окружающая среда и Общее КЖ – домены вопросника AQLQ (в баллах).

5. Для дифференцированного прогнозирования уровня контроля над астмой у жителей городской и сельской местности рекомендуется использование следующих регрессионных уравнений:

для городских жителей

$$\text{АСТ} = 4,2 + 1,9 \times \text{общее КЖ} + 0,047 \times \text{ФА} - 0,12 \times \text{ИК}$$

для сельских жителей

$$\text{АСТ} = 6,9 + 0,41 \times \text{общее КЖ} + 1,1 \times \text{С} + 0,41 \times \text{ОС}$$

6. Для прогнозирования уровня контроля над БА по параметрам специфического КЖ у больных с гиперосмотической ГДП рекомендуется использование регрессионного уравнения:

$$\text{АСТ} = 5,0 + 0,81 \times \text{Симптомы} + 1,5 \times \text{Эмоции},$$

где АСТ – уровень контроля астмы по вопроснику Asthma Control Test

(в баллах), Симптомы и Эмоции - соответствующие домены вопросника AQLQ (в баллах). Регрессия значима с вероятностью 99,9%.

7. Для прогнозирования динамики КЖ в течение года у больных БА на фоне базисной терапии ингаляционными стероидами и их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами рекомендуется использование дискриминантного уравнения:

$$D = 6.234 \times OC + 2,274 \times T,$$

где D – дискриминантная функция, OC – значение шкалы «Окружающая среда» по вопроснику SF-36, T – уровень тревоги по вопроснику HADS.

Граничное значение дискриминантной функции составляет 45,97. При значении дискриминантной функции выше граничного прогнозируется улучшение КЖ в течение года с точностью 78%.

8. Для прогнозирования эффективности базисной терапии БА экстрамелкодисперсным БД/ФФ рекомендуется использование дискриминантного уравнения:

$$D = -1,252 \times \text{Симптомы} + 1,398 \times \text{Эмоции} + 2,353 \times \text{Общее КЖ},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет -10,74.

При D больше -10,74 прогнозируется недостижение контроля над заболеванием у больных БА в течение 3 месяцев терапии БД/ФФ. Вероятность ошибочной классификации при прогнозировании отсутствия контроля заболевания составляет 15,0%.

Список сокращений и условных обозначений

Б	- боль
БА	- бронхиальная астма
БД/ФФ	- беклометазона дипропионат/формотерола фумарат
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГДП	- гиперреактивность дыхательных путей
ДНЦ ФПД	- Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖС	- жизнеспособность
ИГХВ	- изокапническая гипервентиляция холодным воздухом
КЖ	- качество жизни
МОС ₅₀	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
ОЗ	- общее здоровье
ОНП	- однонуклеотидный полиморфизм
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПОС	- пиковая объемная скорость выдоха
ПСВ	- пиковая скорость выдоха по данным пикфлоуметрии
ПЗ	- психическое здоровье
РФ	- роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности
РЭ	- роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности
СА	- социальная активность
СОС ₂₅₋₇₅	- средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ

ФА	- физическая активность
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
АСО	- Asthma-COPD Overlap, перекрест астмы и ХОБЛ
АСТ	- тест по контролю над астмой
HADS	- Госпитальная шкала тревоги и депрессии
mMRC	- шкала оценки одышки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурасулов К.Д. Качество жизни у больных бронхиальной астмой с коморбидными состояниями на севере // Евразийский научный журнал. 2017. №5. С. 225-228.
2. Абдурасулов К.Д., Ушаков В.Ф., Садриева Е.В. Качество жизни у больных бронхиальной астмой с коморбидными состояниями в процессе длительного диспансерного наблюдения // Medicus. 2017. №3(15). С. 31-33.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее // Пульмонология. 2018. Т. 28, №1. С. 84-95. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95.
4. Авдей Г.М., Кулеш С.Д., Романчук Э.В., Карева Л.В., Авдей С.А., Оганесян А.А. Психоэмоциональное состояние, когнитивные функции и качество жизни пациентов с бронхиальной астмой // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2014. №2(16). С. 19-29.
5. Андреева Г.Ф., Смирнова М. И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н. Сезонные показатели артериального давления и данные опросников контроля астмы и качества жизни у больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, №6. С. 831-839. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-831-839.
6. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Стрилец Г.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н. Психологические дисфункции у женщин с бронхиальной астмой // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, №2. С. 71–86.
7. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Нахамчен Л.Г. Сравнительная характеристика клинических и функциональных особенностей формирования гипо- и гиперосмолярной реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып. 56. С. 8–13.

8. Барановская Т.В., Белевский А.С., Восканян А.Г., Гаджиев К.М., Давлеталиева Н.Э., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Княжеская Н.П., Мукатова И.Ю., Ненашева Н.М. от имени объединенной группы экспертов. Тяжелая бронхиальная астма-2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов // Практическая пульмонология. 2018. №3. С. 52-64.

9. Барер Г.М., Гуревич К.Г., Смирнягина В.В., Фабрикант Е.Г. Использование стоматологических измерений качества жизни // Стоматология для всех. 2006. №2. С. 4–7.

10. Баркалов С.А., Моисеев С.И., Требунцева Л.В. Модель интегральной оценки AQLQ, основанная на латентных переменных // Проектное управление в строительстве. 2019. №4(17). С. 91-96.

11. Бегимбетова Р.С., Тулегенова Л.М., Салимова С.С. Динамика качества жизни при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина Казахстана. 2013. № 2(28). С. 8.

12. Белевский А.С., Княжеская Н.П., Новиков Н.П. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ теста // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. №1. С. 43-47.

13. 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. С. 12–19. И. С.

14. Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н. Влияние артериальной гипертензии на качество жизни больных бронхиальной астмой // Архивъ внутренней медицины. 2012. №2(4). С. 71-75.

15. Боговин Л.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Психологические особенности больных бронхиальной астмой. Владивосток: Дальнаука, 2013. 248 с.

16. Борисова А.И., Галимова Е.С., Кабирова Э.Ф., Каримов Д.О., Адрахманова Е.Р., Уразаева Э.Ф. Особенности качества жизни пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой // Анализ риска здоровью - 2021: Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 18–20 мая 2021 года. Пермь: Издательство Пермского национального исследовательского университета, 2021. С. 267-270.

17. Бронхиальная астма: клинические рекомендации / Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России: Утв. Минздравом России, 2021. ID:359. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2

18. Быкова Г., Хлынова О., Туев А. Качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетании // Врач. 2019. Т. 30, №3. С. 49-52. doi: 10.29296/25877305-2019-03-10.

19. Варламова Е.О., Гуськова М.В. Качество жизни у больных бронхиальной астмой с коморбидными состояниями в процессе диспансеризации // Научный медицинский вестник Югры. 2017. №1(11). С. 13-14. doi: 10.25017/2306-1367-2017-11-1-13-14.

20. Газалиева М.А., Жумабекова Б.К., Кожанова Р.Т., Касымбекова Б.К., Кошкарбаева Б.С., Дедова О.Ю., Измайлович М.Р., Рахимжанова Г.К., Абдикаликова Д.Р., Андреева О.Б., Глушкова Н.Е. Качество жизни и доступность медицинской помощи у лиц с бронхиальной астмой в Республике Казахстан // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т. 27, №6. С. 1098-1101. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1098-1101.

21. Глушкова Е.Ф., Шартанова Н.В. Влияние ожирения на течение бронхиальной астмы. Вопросов больше, чем ответов // Российский аллергологический журнал. 2015. №6. С. 5–12.

22. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Смирнова А.Ю., Портнова Ю.А., Чувалов Л.Л., Шацкова Т.А. Влияние воспаления дыхательных путей на качество

жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. №4. С. 64-69.

23. Гурылева М.Э., Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Русский медицинский журнал. 2006. Т.14, №10. С. 761–763.

24. Джумабаева С.Э., Джумабаев Э.С., Усманова У.И., Насирдинов М.А. Фенотипы бронхиальной астмы // Экономика и социум. 2021. №3-1(82). С. 511-514.

25. Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Сергеева Г.Р., Партави М.С. Актуальные вопросы лечения легкой бронхиальной астмы // Терапия. 2019. Т. 5, №6(32). С. 139-142. doi: 10.18565/therapy.2019.6.139-142.

26. Емельянов А.В., Белевский А.С. Качество жизни пациентов с бронхиальной астмой: влияние монтелукаста // Практическая пульмонология. 2020. №3. С. 20-25.

27. Загидуллин Ш.З., Галимова Е.С., Суховская О.А., Ежова Г.Ю. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. 2013. №1. С. 49-53.

28. Зайцев Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной ботанике. М.: Наука, 1984. 424 с.

29. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных // Пульмонология. 2007. №5. С. 19-23. doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-5-19-23.

30. Иванчук Ю.С., Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Прозорова Г.Г. Особенности качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и остеоартритом // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2020. №81. С. 34-36.

31. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Издательство «Атмосфера», 2004. 253 с.

32. Княжеская Н.П. Актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля легкой бронхиальной астмы // Эффективная фармакотерапия. 2018. №6. С. 20-29.

33. Козлова О.С., Жестков А.В., Кулагина В.В. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико-функциональные и иммунологические особенности // Пульмонология. 2011. №1. С. 70-73. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-70-73.

34. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Пути построения прогнозных моделей в пульмонологии // Информатика и системы управления. 2005. № 2 (10). С. 64-71.

35. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 131 с.

36. Короткевич А.А., Макарова А.М., Антонович Ж.В. Трудно поддающаяся лечению бронхиальная астма: клинико-функциональные особенности и качество жизни пациентов // Молодой ученый. 2018. №16(202). С. 32-35.

37. Короткевич А.А., Макарова А.М., Дорошенко Н.А., Нестереня В.Г., Новикова Е.А., Байгачев Д.И., Янущик А.Н., Старостина Е.А. Трудно поддающаяся лечению бронхиальная астма: основные составляющие качества жизни пациентов и выраженность депрессии // Интернаука. 2018. №16-1(50). С. 21-22.

38. Котова О.О., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М. Анализ уровней экспрессии генов TRPV респираторном эпителии больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 78. С. 40-46. doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-40-46

39. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. №1. С. 15–24.

40. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. 276 с.

41. Мельник Е.Б., Федив А.И. Качество жизни больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением в зависимости от обнаружения полиморфизма RS9939609 гена FTO и RS324011 гена STAT6 // Международный эндокринологический журнал. 2017. Т. 13, №6. С. 424-428. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112884.

42. Минеев В.Н., Лалаева Т.М. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины // Врач. 2011. №4. С.53–56.

43. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. 2012. №2. С.102–107. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107.

44. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Роль полиморфизмов гена TRPM8 в формировании фенотипа бронхиальной астмы с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 65. С. 16-23. doi: 10.12737/article_59aca9cabd1528.72418133

45. Нахамчен Л.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Ульянычев Н.В., Воропаева Р.В. Функциональная характеристика и клинические проявления реакции дыхательных путей на физическую нагрузку у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.8–15. doi: 10.12737/21433.

46. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Олма Медиа Групп, 2007. 320 с.

47. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. С.-Пб.: Общество с ограниченной ответственностью "Медкнига"ЭЛБИ", 1999. 139 с.

48. Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В., Подкопаев Д.В. Оценка эффективности оказания паллиативной медицинской помощи онкологиче-

ским пациентам // Паллиативная медицина и реабилитация. 2020. №2. С. 5-11.

49. Овчаренко С., Дробижев М., Акулова М., Ищенко Э., Батулин К. Сотрудничество врача с пациентом (кооперативность) и течение заболевания (на модели бронхиальной астмы) // Врач. 2006. №12. С.56-58.

50. Овчаренко С.И., Смулевич А.Б., Акулова М.Н. Контроль течения бронхиальной астмы: психосоматические соотношения и расстройства личности // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №1. С. 22-25.

51. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL // Пульмонология. 2008. №2. С. 105-110. doi: 10.18093/0869-0189-2008-0-2-105-110.

52. Паутов И.С. Анализ взаимосвязей между самооценкой здоровья, социальными практиками, влияющими на здоровье, и типом поселения на примере современной России // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. Т. 10, № 1. С. 93-99.

53. Перельман Н.Л. Сезонные особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып. 31. С. 29-32.

54. Перельман Н.Л. Влияние тревоги и депрессии на качество жизни больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №4. С. 6–10.

55. Перельман Н.Л. Качество жизни больных бронхиальной астмой как фактор прогнозирования контроля болезни // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып. 33. С.30-33.

56. Перельман Н.Л. Влияние тревожно-депрессивных состояний на достижение контроля над заболеванием у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010. Вып. 37. С. 21–24.

57. Перельман Н.Л., Колосов В.П. Качество жизни, кооперативность и функциональные особенности у больных бронхиальной астмой // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса; Под

ред. акад. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009. С. 55-55.

58. Перельман Ю.М. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2001. Вып. 8. С. 20–26.

59. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.

60. Петрова И.Л., Ушаков В.Ф., Зуевская Т.В., Абдурасулов К.Д., Шевченко О.В., Гирфанова Э.О., Гоборов Н.Д. Методы повышения качества жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ с коморбидными состояниями на Севере // Medicus. 2016. №3(9). С. 34-37.

61. Пивоварова О.А., Потемкина Р.А., Русанова Н.Е. Становление понятия "качество жизни", концептуализация и методологические аспекты (обзор литературы) // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29, № S2. С. 1324-1330. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1324-1330.

62. Потемкина Т.Е., Кузнецова С.В., Перешеин А.В., Самойлова О.Ю., Янушанец О.И. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы // Российский остеопатический журнал. 2018. №3-4(42-43). С. 98-106.

63. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

64. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Ульянычев Н.В., Нарышкина С.В., Афанасьева Е.Ю. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с изолированной и сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып. 53. С. 36-41.

65. Савченко В.М., Юсупалиева М.М., Гришин М.Н., Корчагина Е.О., Гришин М.М. Оценка роли биологических и клинических факторов в формировании качества жизни больных бронхиальной астмой // Крымский терапевтический журнал. 2018. №1(36). С. 60-66.

66. Садриева Е.В., Ушаков В.Ф., Заволовская Л.И., Игнатов С.В. Связь качества жизни и холодовой гиперреактивности у больных бронхиальной астмы на Севере // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, №3(99). С. 25-28.

67. Сахарова Г., Антонов Н., Салагай О. Борьба против табака: комплексный подход на страновом уровне в Российской Федерации. М.: Европейский офис ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, 2017. 48 с.

68. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Мелихова Ю.В. Качество жизни больных с полиморбидной патологией // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41, №1. С. 91-99. doi: 10.18699/SSMJ20210109.

69. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии (по материалам Международного конгресса ИНТЕРАСТМА'98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания) // Терапевтический архив. 2000. Т.72, №3. С.36–41.

70. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Асатиани Н.З., Румянцев А.Ш. Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2020. Т. 30, №3. С. 295-304. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304.

71. Сметаненко Т.В. Характеристика качества жизни больных терапевтически резистентной бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2005. Т.2, №5. С. 139-140.

72. Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Шорохова Ю.А. Влияние дисфункции пульмокардиальной системы на качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой молодого возраста // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. №3. С. 19-27. doi: 10.23648/UMBJ.2017.27.7072.

73. Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Егоров С.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Гордеева Н.В., Окулова Д.Н., Смольников Н.С., Дей-

хина А.С., Янкова А.В. Качество жизни и приверженность к терапии при бронхиальной астме тяжелого течения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 34-38.

74. Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Ищенко О.П., Егоров С.А., Окулова Д.Н., Смольников Н.С., Авдеева А.И. Оценка показателей качества жизни и роли приверженности в достижении контроля при бронхиальной астме тяжелого течения // Медицинский совет. 2021. №16. С. 45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-45-51.

75. Соловьева С.Л. Тревога и тревожность: теория и практика // Медицинская психология в России. 2012. №6 (17). http://medpsy.ru/mprj/archiv_global/2012_6_17/nomer/nomer14.php

76. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2006. №5. С. 122-126.

77. Суховская О.А., Илькович М.М., Игнатьев В.А. Исследование качества жизни при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2003. №1. С. 96–100.

78. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Валидизация методик оценки качества жизни у больных стабильной стенокардией // Клиническая медицина. 2001. Т. 79, №11. С. 22-25.

79. Тепаева А.И. Качество жизни пациентов страдающих избыточным весом и ожирением: результаты социологического анализа // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, №7. С. 1027-1030.

80. Ткаченко Т.Б. Влияние стоматологического статуса на качество жизни пациентов старших возрастных групп // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21, №2. С. 327–329.

81. Товт-Коршинская М.И., Галамба А.А. Особенности влияния ожирения на качество жизни и психоэмоциональное состояние у больных бронхиальной астмой // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2014. №4(18). С. 50-55.

82. Трофимов В., Миронова Ж., Белаш В. Overlap-синдром: перекрест-

ный синдром ХОБЛ–астма // Врач. 2013. №2. С. 20–21.

83. Трофимова А.Ю., Колосов В.П. Динамика качества жизни пациентов в процессе обучения в ХОБЛ-школе // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып. 35. С. 25-29.

84. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: ВО "Наука", 1993. 246 с.

85. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // Пульмонология. 2015. Т. 25, №1. С. 5-18. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18.

86. Фридман И.Л., Сухова Е.В. Зависимость различных аспектов качества жизни больных бронхиальной астмой от социальных, клинических, лабораторных, функциональных показателей // Пульмонология. 2010. №5. С. 90-93.

87. Фридман И.Л. Факторы, которые наиболее значимо определяют оценку качества жизни у больных бронхиальной астмой // Паллиативная медицина и реабилитация. 2011. №1. С. 11-14.

88. Фридман И.Л. Качество жизни у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести // Паллиативная медицина и реабилитация. 2012. №1. С. 16-19.

89. Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия: Пер. с англ. Е. В. Самочатовой / Под ред. Н. С. Кисляк. М.: Медицина, 1983. 319 с.

90. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. 64-я Генеральная ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г.

91. Хижняк Ю.Ю., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский медицинский жур-

нал. 2009. №1. С. 82-84.

92. Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Гордеева Н.В., Салмина А.Б. Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2016. Т.26, №6. С. 649-656. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-649-6563-6.

93. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Алексеева Я.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования // Пульмонология. 2003. №5. С. 88–96.

94. Шкатова Я.С., Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Прозорова Г.Г. Особенности качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и ожирением // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2020. №82. С. 61–63.

95. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W., Thwaites R., Чучалин А.Г. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология. 1998. №2. С. 79-81.

96. Штыпина Л.Н., Косырихина А.Н., Стасевич Н.Ю., Симонов С.Н., Баранов А.В. Концептуальные основы качества жизни как важнейшего индикатора продуктивности лечебно-диагностического процесса // Медицина и физическая культура: наука и практика. 2021. Т. 3, №3(11). С. 26-34. doi: 10.20310/2658-7688-2021-3-3(11)-26-34.

97. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues // Control. Clin. Trials. 1989. Vol. 10, № 4 (Suppl. 1). P. 195S–208S.

98. Adams R.J., Wilson D., Smith B.J., Ruffin R.E. Impact of coping and socioeconomic factors on quality of life in adults with asthma // Respirology. 2004. Vol. 9, №1. P. 87-95. doi: 10.1111/j.1440-1843.2003.00538.x.

99. Adams R.J., Wilson D.H., Taylor A.W., Daly A., Tursan d'Espaignet E., Dal Grande E., Ruffin R.E. Coexistent chronic conditions and asthma quality of

life: a population-based study // *Chest*. 2006. Vol. 129, №2. P. 285-291. doi: 10.1378/chest.129.2.285.

100. Al-kalemji A., Petersen K.D., Sørensen J., Sherson D., Thilising T., Schlünssen V., Omland Ø., Thomsen G., Bælum J. Factors influencing quality of life in asthmatics - a case-control study // *Clin. Respir. J.* 2013. Vol. 7, №3. P. 288-296. doi: 10.1111/crj.12006.

101. Alsaid-Habia T., McLeish A.C., Kraemer K.M. Associations between distress tolerance and asthma symptoms and quality of life // *J. Asthma*. 2019. Vol. 56, №10. P. 1120-1127. doi: 10.1080/02770903.2018.1520862.

102. Awopeju O.F., Salami O.T., Adetiloye A., Adeniyi B.O., Adewole O.O., Erhabor G.E. The relationship between asthma control and health-related quality of life in asthma and the role of atopy: a cross-sectional study of Nigerian adult asthmatics // *Pan. Afr. Med. J.* 2021. Vol. 38: 393. doi: 10.11604/pamj.2021.38.393.20625.

103. Anderson R.T., Aaronson N.K., Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life // *Qual. Life Res.* 1993. Vol. 2, №6. P. 369–395. doi: 10.1007/BF00422215.

104. Avallone K.M., McLeish A.C., Luberto C.M., Bernstein J.A. Anxiety sensitivity, asthma control, and quality of life in adults with asthma // *J. Asthma*. 2012. Vol. 49, №1. P. 57-62. doi: 10.3109/02770903.2011.641048.

105. Axelsson M., Brink E., Lötval J. A personality and gender perspective on adherence and health-related quality of life in people with asthma and/or allergic rhinitis // *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2014. Vol. 26, №1. P. 32-39. doi: 10.1002/2327-6924.12069.

106. Bae Y.J., Kim Y.S., Park C.S., Lee Y.S., Chang Y.S., Cho Y.S., Jang A.S., Cho S.H., Choi B.W., Kim S.G., Moon H.B., Kim T.B.; COREA Study Group. Reliability and validity of the St George's Respiratory Questionnaire for asthma // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011. Vol. 15, №7. P. 966-971. doi: 10.5588/ijtld.10.0603.

107. Bantulà M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and obesi-

ty: Two diseases on the rise and bridged by inflammation // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, №2: 169. doi: 10.3390/jcm10020169.

108. Belloch A., Perpiñá M., Martínez-Moragón E., de Diego A., Martínez-Francés M. Gender differences in health-related quality of life among patients with asthma // *J. Asthma*. 2003. Vol. 40, №8. P. 945-53. doi: 10.1081/jas-120024595.

109. Bergner M., Bobbitt R.A., Carter W.B., Gilson B.S. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure // *Med. Care*. 1981. Vol. 19, №8. P. 787–805.

110. Bonne N.J., Wong D.T. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches // *Genome Med.* 2012. Vol. 4, №10: 82. doi: 10.1186/gm383.

111. Bosley C.M., Fosbury J.A., Cochrane G.M. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8, №6. P. 899-904.

112. Boulet L.P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167, №3. P.371–378. doi: 10.1164/rccm.200111-084PP.

113. Boulet L.P., Lemièrre C., Archambault F., Carrier G., Descary M.C., Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation // *Chest*. 2006. Vol. 129, №3. P. 661-668. doi: 10.1378/chest.129.3.661.

114. Boulet L.P., Boulay M.È. Asthma-related comorbidities // *Expert Rev. Respir. Med.* 2011. Vol. 5, №3. P. 377-393. doi: 10.1586/ers.11.34.

115. Bowling A. Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales / 2nd ed. Buckingham: Open University Press, 2001. 395 p.

116. Bowling A. Measuring health: a review of quality of life measurement scales / 3rd ed. Maidenhead, GB: Open University, 2004. 224 p.

117. Bruil J., Fekkes M., Vogels T., Verrrips G. TAAQOL Manual. Leiden: Leiden Center for Child Health and Pediatrics LUMC-TNO, 2004. 74 p.

118. Brunner W.M., Schreiner P.J., Sood A., Jacobs D.R. Jr. Depression and risk of incident asthma in adults. The CARDIA study // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2014. Vol. 189, №9. P. 1044-1051. doi: 10.1164/rccm.201307-1349OC.

119. Burney P., Jarvis D., Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015. Vol. 19, №1. P. 10-20. doi: 10.5588/ijtld.14.0446.

120. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M., Barbee R.A., Cline M.G. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320, №5. P. 271-277. doi: 10.1056/NEJM198902023200502.

121. Bush A., Zar H.J. WHO universal definition of severe asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 11, №2. P. 115-121. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834487ae.

122. Calvert M., Blazeby J., Altman D.G., Revicki D.A., Moher D., Brundage M.D., CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension // *JAMA.* 2013. Vol. 309, №8. P. 814–822. doi: 10.1001/jama.2013.879.

123. Caminati M., Vianello A., Chieco Bianchi F., Festi G., Guarnieri G., Marchi M.R., Micheletto C., Olivieri M., Tognella S., Guerriero M., Senna G.; NEONET Study Group. Relevance of TH2 markers in the assessment and therapeutic management of severe allergic asthma: A real-life perspective // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2020. Vol. 30, №1. P. 35-41. doi: 10.18176/jiaci.0379.

124. Carr R.E. Panic disorder and asthma // *J. Asthma.* 1999. Vol. 36, №2. P. 143-152. doi: 10.3109/02770909909056310.

125. Carta M.G., Aguglia E., Caraci F., Dell'Osso L., Di Sciascio G., Drago F., Del Giudice E., Faravelli C., Hardoy M.C., Lecca M.E., Moro M.F., Calò S., Casacchia M., Angermeyer M.C., Balestrieri M. Quality of life and urban/rural living: Preliminary results of a community survey in Italy // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 2012. Vol. 8. P. 169–174. doi: 10.2174/1745017901208010169.

126. Cazzola M., Puxeddu E., Bettoncelli G., Novelli L., Segreti A., Cricelli

C., Calzetta L. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105, №3. P. 386-391. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.022

127. Cerveri I., Cazzoletti L., Corsico A.G., Marcon A., Niniano R., Grosso A., Ronzoni V., Accordini S., Janson C., Pin I., Siroux V., de Marco R. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 158, №2. P. 175-183. doi: 10.1159/000330900.

128. Chalmers G.W., MacLeod K.J., Thomson L., Little S.A., McSharry C., Thomson N.C. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma // *Chest.* 2001. Vol. 120, №6. P. 1917-1922. doi: 10.1378/chest.120.6.1917.

129. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax.* 2002. Vol. 57, №3. P. 226-230. doi: 10.1136/thorax.57.3.226.

130. Chapman S. Stop-smoking clinics: a case for their abandonment // *Lancet.* 1985. Vol. 1, №8434. P. 918-920. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91685-x.

131. Cheng X., Jin C. The Association between smoking and health-related quality of life among Chinese individuals aged 40 years and older: A cross-sectional study // *Front. Public Health.* 2022. Vol. 10: 779789. doi: 10.3389/fpubh.2022.779789.

132. Chhabra S.K., Chhabra P. Gender differences in perception of dyspnea, assessment of control, and quality of life in asthma // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48? №6/ P. 609-615. doi: 10.3109/02770903.2011.587577.

133. Chung J.H., Han C.H. Health related quality of life in relation to asthma - Data from a cross sectional study // *J. Asthma.* 2018. Vol. 55, №9. P. 1011-1017. doi: 10.1080/02770903.2017.1387266.

134. Chung C.L., Lin Y.S., Chan N.J., Chen Y.Y., Hsu C.C. Hypersensitivity of airway reflexes induced by hydrogen sulfide: Role of TRPA1 receptors // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, №11: 3929. doi: 10.3390/ijms21113929.

135. Ciprandi G., Gallo F. The impact of gender on asthma in the daily clinical practice // *Postgrad Med.* 2018. Vol. 130, №2. P. 271–273. doi: 10.1080/00325481.2018.1430447.

136. Clark M.A., Gurewich D. Integrating measures of social determinants of health into health care encounters: opportunities and challenges // *Med. Care.* 2017. Vol. 55, №9. P. 807–809. doi: 10.1097/MLR.0000000000000788.

137. Clark V.L., Gibson P.G., McDonald V.M. What matters to people with severe asthma? Exploring add-on asthma medication and outcomes of importance // *ERJ Open Res.* 2021. Vol. 7, №1: 00497-2020. doi: 10.1183/23120541.00497-2020.

138. Coban H., Aydemir Y. The relationship between allergy and asthma control, quality of life, and emotional status in patients with asthma: a cross-sectional study // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014. Vol. 10, №1: 67. doi: 10.1186/s13223-014-0067-4.

139. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22, №1. P. 789-815. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104716.

140. Colombo D., Zagni E., Ferri F., Canonica G.W; PROXIMA study centers. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: a post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® In the Management of Asthma) study // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019. Vol. 15: 65. doi: 10.1186/s13223-019-0380-z.

141. Cordina M., Fenech A.G., Vassallo J., Cacciottolo J.M. Anxiety and the management of asthma in an adult outpatient population // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009. Vol. 3, №5. P. 227-233. doi: 10.1177/1753465809347038.

142. Cosío B.G., Pérez de Llano L., Lopez Viña A., Torrego A., Lopez-Campos J.L., Soriano J.B., Martinez Moragon E., Izquierdo J.L., Bobolea I., Callejas J., Plaza V., Miravittles M., Soler-Catalunya J.J.; on behalf of the CHA-COS study group. Th-2 signature in chronic airway diseases: Towards the extinction of asthma-COPD overlap syndrome? // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 49, №5:

1602397. doi: 10.1183/13993003.02397-2016.

143. Dafaucé L., Romero D., Carpio C., Barga P., Quirce S., Villasante C., Bravo M.F., Álvarez-Sala R. Psycho-demographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life // *BMC Psychol.* 2021. Vol. 9, №1: 3. doi: 10.1186/s40359-020-00498-y.

144. Databases on clinical outcome assessments (COAs) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://eprovide.mapi-trust.org/aboutabout-proqolid/>

145. Davalos M.E., French M.T. This recession is wearing me out! Health-related quality of life and economic downturns // *J. Ment. Health Policy Econ.* 2011. Vol. 14, №2. P. 61-72.

146. Davidson W.F., Leung D.Y.M., Beck L.A., Berin C.M., Boguniewicz M., Busse W.W., Chatila T.A., Geha R.S., Gern J.E., Guttman-Yassky E., Irvine A.D., Kim B.S., Kong H.H., Lack G., Nadeau K.C., Schwaninger J., Simpson A., Simpson E.L., Spergel J.M., Togias A., Wahn U., Wood R.A., Woodfolk J.A., Ziegler S.F., Plaut M. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions" // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 143, №3. P. 894-913. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.003.

147. De Volder J., Vereecke L., Joos G., Maes T. Targeting neutrophils in asthma: A therapeutic opportunity? // *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol. 182: 114292. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114292.

148. Djukanović R., Adcock I.M., Anderson G., Bel E.H., Canonica G.W., Cao H., Chung K.F., Davies D.E., Genton C., Gibson-Latimer T., Hamerlijnck D., Heuvelin E., Louis R., Korn S., Kots M., Kwon N., Naddaf R., Wagers S.S.; SHARP Clinical Research Collaboration; Members of the CRC-SHARP. The Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration, Patient-centred (SHARP) ERS Clinical Research Collaboration: a new dawn in asthma research // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 52, №5: 1801671. doi: 10.1183/13993003.01671-2018.

149. Dos Santos V.C.H., Moreira M.A.F., da Rosa A.V., Sobragi S.M., da Silva C.A.J., Dalcin P.T.R. Association of quality of life and disease control with

cigarette smoking in patients with severe asthma // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2022. Vol. 55: e11149. doi: 10.1590/1414-431X2021e11149.

150. Ebmeier S., Thayabaran D., Braithwaite I., Bénamara C., Weatherall M., Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012) // *Lancet.* 2017. Vol. 2, №390 (10098). P. 935-945. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.

151. Efthimiadis A., Spanevello A., Hamid Q., Kelly M.M., Linden M., Louis R., Pizzichini M.M., Pizzichini E., Ronchi C., Van Overvel F., Djukanović R. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20, Suppl. 37. P. 19s-23s. doi: 10.1183/09031936.02.00001902.

152. Ehrs P.O., Sundblad B.M., Larsson K. Quality of life and inflammatory markers in mild asthma // *Chest.* 2006. Vol. 129, №3. P. 624-631. doi: 10.1378/chest.129.3.624.

153. Elkinton J.R. Medicine and the quality of life // *Ann. Intern. Med.* 1966. Vol. 64, №3. P. 711–714. doi: 10.7326/0003-4819-64-3-711.

154. Ettinger A., Reed M., Cramer J.; Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma // *Neurology.* 2004. Vol. 63, №6. P. 1008-1014. doi: 10.1212/01.wnl.0000138430.11829.61.

155. Fernandes L., Fonseca J., Martins S., Delgado L., Pereira A.C., Vaz M., Branco G. Association of anxiety with asthma: subjective and objective outcome measures // *Psychosomatics.* 2010. Vol. 51, №1. P. 39-46. doi: 10.1176/appi.psy.51.1.39.

156. Fernandes A.G.O., de Souza-Machado C., Pinheiro G.P., de Oliva S.T., Mota R.C.L., de Lima V.B., Cruz C.S., Chatkin J.M., Cruz Á.A. Dual exposure to smoking and household air pollution is associated with an increased risk of severe asthma in adults in Brazil // *Clin. Transl. Allergy.* 2018. Vol. 8: 48. doi: 10.1186/s13601-018-0235-6.

157. FitzGerald J.M., Barnes P.J., Chipps B.E., Jenkins C.R., O'Byrne P.M.,

Pavord I.D., Reddel H.K. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review // *ERJ Open Res.* 2020. Vol. 6, №3: 00359-2019. doi: 10.1183/23120541.00359-2019.

158. Forno E., Brandenburg D.D., Castro-Rodriguez J.A., Celis-Preciado C.A., Holguin F., Licskai C., Lovinsky-Desir S., Pizzichini M., Teper A., Yang C., Celedón J.C. Asthma in the Americas: An Update: A Joint Perspective from the Brazilian Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, Latin American Thoracic Society, and American Thoracic Society // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022. Vol. 19, №4. P. 525-535. doi: 10.1513/AnnalsATS.202109-1068CME.

159. Forte G.C., Hennemann M.L., Dalcin P.T.R. Asthma control, lung function, nutritional status, and health-related quality of life: differences between adult males and females with asthma // *J. Bras. Pneumol.* 2018. Vol. 44, №4. P. 273-278. doi: 10.1590/S1806-37562017000000216.

160. Frost M.N., Bonomi A.E., Cappelleri J.C., Shunemann H.J., Moynihan T.J., Aaronson N.K. Applying quality-of-life data formally and systematically into clinical practice // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol. 82, №10. P. 1214–1228. doi: 10.4065/82.10.1214.

161. Funahashi K., Takahashi I., Danjo K., Matsuzaka M., Umeda T., Nakaji S. Smoking habits and health-related quality of life in a rural Japanese population // *Qual. Life Res.* 2011. Vol. 20, №2. P. 199-204. doi: 10.1007/s11136-010-9748-8.

162. Gaber A., Galarneau C., Feine J.S., Emami E. Rural-urban disparity in oral health-related quality of life // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2018. Vol. 46, №2. P. 132-142. doi: 10.1111/cdoe.12344.

163. Gandhi P.K., Kenzik K.M., Thompson L.A., DeWalt D.A., Revicki D.A., Shenkman E.A., Huang I.C. Exploring factors influencing asthma control and asthma-specific health-related quality of life among children // *Respir. Res.* 2013. Vol. 14, №1: 26. doi: 10.1186/1465-9921-14-26.

164. García-Marcos L., Carvajal-Urueña I., EscribanoMontaner A., Fernández-Benítez M., García de la Rubia S., Tauler Toro E., Pérez-Fernández V., Bar-

cina-Sánchez C. Seasons and other factors affecting the quality of life of asthmatic children // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17, №4. P. 249–256.

165. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol. 5, №9. P. 691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.

166. George M.R. O'Dowd L.C., Martin I., Lindell K.O., Whitney F., Jones M., Ramondo T., Walsh L., Grissinger J., Hansen-Flaschen J., Panettieri R.A.Jr. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159, №15. P. 1710–1716. doi: 10.1001/archinte.159.15.1710.

167. Geraldo José Cunha Â., Zbonik Mendes A., Dias Wanderley de Carvalho F., Aparecida Ribeiro de Paula M., Gonçalves Brasil T. The impact of asthma on quality of life and anxiety: a pilot study // *J. Asthma.* 2019. Vol. 56, №6. P. 680-685. doi: 10.1080/02770903.2018.1486854.

168. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). Available from: www.ginasthma.org.

169. Goldney R.D., Ruffin R., Fisher L.J., Wilson D.H. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey // *Med. J. Aust.* 2003. Vol. 178, №9. P. 437-441. doi: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05408.x.

170. Gonzalez-Barcala F.J., de la Fuente-Cid R., Tafalla M., Nuevo J., Caamaño-Isorna F. Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study // *Multidiscip. Respir. Med.* 2012. Vol. 7, №1: 32. doi: 10.1186/2049-6958-7-32.

171. Goodwin R.D., Olfson M., Shea S., Lantigua R.A., Carrasquillo O., Gameroff M.J., Weissman M.M. Asthma and mental disorders in primary care // *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2003. Vol. 25, №6. P. 479-483. doi: 10.1016/s0163-8343(03)00071-9.

172. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B., Parker D.,

Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2002. Vol. 360, №9347. P. 1715-1721. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.

173. Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G., Parker D., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids // *Thorax*. 2002. Vol. 57, №10. P. 875-879. doi: 10.1136/thorax.57.10.875.

174. Hall J.E., Mouton A.J., da Silva A.A., Omoto A.C.M., Wang Z., Li X., do Carmo J.M. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension // *Cardiovasc. Res.* 2021. Vol. 117, №8. P. 1859-1876. doi: 10.1093/cvr/cvaa336.

175. Hallstrand T.S., Curtis J.R., Aitken M.L., Sullivan S.D. Quality of life in adolescents with mild asthma // *Pediatr. Pulmonol.* 2003. Vol. 36, №6. P. 536-543. doi: 10.1002/ppul.10395.

176. Han Y.Y., Forno E., Marsland A.L., Miller G.E., Celedón J.C. Depression, asthma, and bronchodilator response in a nationwide study of US adults // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016. Vol. 4, №1. P. 68-73. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.004.

177. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E., Cowan J.O., Palmay R., Williamson A., Town G.I., Taylor D.R. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum // *Respirology*. 2012. Vol. 17, №3. P. 461-466. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02113.x.

178. Haraldstad K., Wahl A., Andenaes R., Andersen J.R., Andersen M.H., Beisland E., Borge C.R., Engebretsen E., Eisemann M., Halvorsrud L., Hanssen T.A., Haugstvedt A., Haugland T., Johansen V.A., Larsen M.H., Løvereide L., Løyland B., Kvarme L.G., Moons P., Norekvål T.M., Ribu L., Rohde G.E., Urstad K.H., Helseth S.; LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences // *Qual. Life Res.* 2019. Vol. 28, №10. P. 2641-2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9.

179. Hardin M., Silverman E.K., Barr R.G., Hansel N.N., Schroeder J.D.,

Make B.J., Crapo J.D., Hersh C.P.; COPDGene Investigators. The clinical features of overlap between COPD and asthma // *Respir. Res.* 2011. Vol. 12, №1: 127. doi: 10.1186/1465-9921-12-127.

180. Harford T.J., Grove L., Rezaee F., Scheraga R., Olman M.A., Piedimonte G. RSV infection potentiates TRPV₁-mediated calcium transport in bronchial epithelium of asthmatic children // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021. Vol. 320, №6. P. L1074-L1084. doi: 10.1152/ajplung.00531.2020.

181. Haughney J., Price D., Kaplan A., Chrystyn H., Horne R., May N., Moffat M., Versnel J., Shanahan E.R., Hillyer E.V., Tunsäter A., Bjermer L. Achieving asthma control in practice: Understanding the reasons for poor control // *Resp. Med.* 2008. Vol. 102, №12. P. 1681–1693. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.003.

182. Hernandez G., Dima A.L., Pont À., Garin O., Martí-Pastor M., Alonso J., Van Ganse E., Laforest L., de Bruin M., Mayoral K., Ferrer M.; ASTRO-LAB group. Impact of asthma on women and men: Comparison with the general population using the EQ-5D-5L questionnaire // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, №8: e0202624. doi: 10.1371/journal.pone.0202624.

183. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A., Gaga M., Kellermeyer L., Khurana S., Knight S., McDonald V.M., Morgan R.L., Ortega V.E., Rigau D., Subbarao P., Tonia T., Adcock I.M., Bleecker E.R., Brightling C., Boulet L.P., Cabana M., Castro M., Chanez P., Custovic A., Djukanovic R., Frey U., Frankemölle B., Gibson P., Hamerlijnck D., Jarjour N., Konno S., Shen H., Vitary C., Bush A. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55, №1: 1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019.

184. Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Erzurum S.C., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Israel E., Jarjour N.N., Moore W.C., Peters S.P., Yonas M., Teague W.G., Wenzel S.E. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127, №6. P. 1486-1493. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.

185. Hossny E., Caraballo L., Casale T., El-Gamal Y., Rosenwasser L. Se-

vere asthma and quality of life // *World Allergy Organ J.* 2017. Vol. 10, №1: 28. doi: 10.1186/s40413-017-0159-y.

186. Hyland M.E., Whalley B., Jones R.C., Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales // *Qual. Life Res.* 2015. Vol. 24, №3. P. 631-639. doi: 10.1007/s11136-014-0801-x.

187. Ilic I., Milic I., Arandelovic M. Procena kvaliteta zivota - sadacnji pristup // *Acta Medica Medianae.* 2010. Vol. 49, №4. P. 52-60 [in Serbian].

188. Ilmarinen P., Tuomisto L.E., Niemelä O., Tommola M., Haanpää J., Kankaanranta H. Cluster analysis on longitudinal data of patients with adult-onset asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5, №4. P. 967-978. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.027.

189. Ilmarinen P., Juboori H., Tuomisto L.E., Niemelä O., Sintonen H., Kankaanranta H. Effect of asthma control on general health-related quality of life in patients diagnosed with adult-onset asthma // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, №1: 16107. doi: 10.1038/s41598-019-52361-9.

190. International Council for Harmonisation (ICH). ICH harmonised guideline: integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. Accessed 25 Apr 2022.

191. James A. Airway remodeling in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005. Vol. 11, №1. P. 1-6. doi: 10.1097/01.mcp.0000146779.26339.d8.

192. Jia H., Lubetkin E.I. The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population // *J. Public Health (Oxf.)*. 2005. Vol. 27, №2. P. 156-164. doi: 10.1093/pubmed/fdi025.

193. Jie Y., Isa Z.M., Jie X., Ju Z.L., Ismail N.H. Urban vs. rural factors that affect adult asthma // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2013. Vol. 226. P. 33-63. doi: 10.1007/978-1-4614-6898-1_2.

194. Jindal S.K., Gupta D. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma // *Indian J. Med. Res.* 2004. Vol. 120, №5. P. 443-453.

195. Johansson H., Norlander K., Janson C., Malinowski A., Nordang L., Emtner M. The relationship between exercise induced bronchial obstruction and health related quality of life in female and male adolescents from a general population // *BMC Pulm. Med.* 2016. Vol. 16, №1: 63. doi: 10.1186/s12890-016-0226-0.
196. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's respiratory questionnaire // *Resp. Med.* 1991. Vol. 85, Suppl. B. P. 25–31.
197. Jung J.W., Park H.S., Park C.S., Cho S.H., Choi I.S., Moon H.B., Kwon S.S., Yoon H.J., Park J.W., Lee J.M., Choi D.C., Choi B.W. Effect of omalizumab as add-on therapy to Quality of Life Questionnaire for Korean Asthmatics (KAQLQ) in Korean patients with severe persistent allergic asthma // *Korean J. Intern. Med.* 2021. Vol. 36, №4. P. 1001-1013. doi: 10.3904/kjim.2020.549.
198. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire // *Chest.* 1999. Vol. 115, №5. P. 1265–1270. doi: 10.1378/chest.115.5.1265
199. Juniper E.F., Guyatt G.H., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14, №1. P. 32–38. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a08.x
200. Juniper E.F., Wisniewski M.E., Cox F.M., Emmett A.H., Nielsen K.E., O'Byrne P.M. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23, №2. P. 287-291. doi: 10.1183/09031936.04.00064204.
201. Kalinina E.P., Denisenko Y.K., Vitkina T.I., Lobanova E.G., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Knysheva V.V., Nazarenko A.V. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *Can. Respir. J.* 2016. Vol. 2016: 4503267. doi: 10.1155/2016/4503267.
202. Kämpe M., Vosough M., Malinowski A., Alimohammadi M., Alving K., Forsberg B., Lötvall J., Middelveld R., Dahlén B., Janson C. Upper airway and skin symptoms in allergic and non-allergic asthma: Results from the Swedish GA²LEN study // *J. Asthma.* 2018. Vol. 55, №3. P. 275-283. doi:

10.1080/02770903.2017.1326132.

203. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer // *Evaluation of chemotherapeutic agents* / ed. C.M.MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949. P.191–205.

204. Karvonen J.T., Joukamaa M., Herva A., Jokelainen J., Läksy K., Veijola J. Somatization symptoms in young adult Finnish population--associations with sex, educational level and mental health // *Nord. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 61, №3. P. 219-224. doi: 10.1080/08039480701352611.

205. Kerkhof M., Dubois A.E., Postma D.S., Schouten J.P., de Monchy J.G. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults // *Allergy*. 2003. Vol. 58, №9. P. 905-911. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00230.x.

206. Kiljander T., Poussa T., Helin T., Jaakkola A., Venho K., Lehtimäki L. Symptom control among asthmatics with a clinically significant smoking history: a cross-sectional study in Finland // *BMC Pulm. Med*. 2020. Vol. 20, №1: 88. doi: 10.1186/s12890-020-1127-9.

207. Kim S.Y., Sim S., Choi H.G. Active and passive smoking impacts on asthma with quantitative and temporal relations: A Korean Community Health Survey // *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8: 8614. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26895-3>

208. Kim J.H., Jang Y.S., Kim H.I., Park J.Y., Park S.H., Hwang Y.I., Jang S.H., Jung K.S., Park H.S., Park C.S. Activation of transient receptor potential melastatin family member 8 (TRPM8) receptors induces proinflammatory cytokine expressions in bronchial epithelial cells // *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2020. Vol. 12, №4. P.684-700. doi: 10.4168/air.2020.12.4.684.

209. King C.R., Hinds P.S. Quality of life: from nursing and patient perspectives: theory, research, practice / 3rd ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Learning, 2012.

210. Kitaguchi Y., Komatsu Y., Fujimoto K., Hanaoka M., Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in pa-

tients with overlap syndrome of COPD and asthma // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 283-289. doi: 10.2147/COPD.S30651.

211. Kojima N., Ohya Y., Futamura M., Akashi M., Odajima H., Adachi Y., Kobayashi F., Akasawa A. Exercise-induced asthma is associated with impaired quality of life among children with asthma in Japan // *Allergol Int.* 2009. Vol. 58, №2. P. 187-192. doi: 10.2332/allergolint.08-OA-0034.

212. Kosse R.C., Koster E.S., Kaptein A.A., de Vries T.W., Bouvy M.L. Asthma control and quality of life in adolescents: The role of illness perceptions, medication beliefs, and adherence // *J. Asthma.* 2020. Vol. 57, №10. P. 1145-1154. doi: 10.1080/02770903.2019.1635153.

213. Kurpas D., Mroczek B., Bielska D. Rural and urban disparities in quality of life and health-related behaviors among chronically ill patients // *Rural and Remote Health.* 2014. Vol. 14, №2: 2485. doi: 10.22605/RRH2485.

214. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 56, №2. P. 219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.

215. Kynnyk J.A., Mastronarde J.G., McCallister J.W. Asthma, the sex difference // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011. Vol. 17, №1. P. 6–11. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283410038.

216. Laaksonen M., Rahkonen O., Martikainen P., Karvonen S., Lahelma E. Smoking and SF-36 health functioning // *Prev. Med.* 2006. Vol. 42, №3. P. 206-209. doi: 10.1016/j.ypmed.2005.12.003.

217. Laidlaw T.M., Boyce J.A. Aspirin-exacerbated respiratory disease – new prime suspects // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374, №. P. 484–488. doi: 10.1056/NEJMcibr1514013.

218. Lanario J.W., Burns L. Use of health related quality of life in clinical trials for severe asthma: A systematic review // *J. Asthma Allergy.* 2021. Vol. 14. P. 999-1010. doi: 10.2147/JAA.S320817.

219. Landgraf J.E., Abetz L.N. Functional status and well-being of children representing three cultural groups: initial self-reports using chq-cf87 // *Psychol.*

Health. 1997. Vol. 12, №6. P. 839–854. doi:10.1080/08870449708406744.

220. Lang D.M. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity // *Allergy Asthma Proc.* 2015. Vol. 36, №6. P. 418-424. doi: 10.2500/aap.2015.36.3908.

221. Lavoie K.L., Bacon S.L., Barone S., Cartier A., Ditto B., Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? // *Chest.* 2006. Vol. 130, №4. P. 1039-1047. doi: 10.1378/chest.130.4.1039.

222. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living // *Gerontologist.* 1969. Vol. 9, №3 (Pt.1). P. 179–186. doi: 10.1093/geront/9.3_Part_1.179.

223. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R., McDonald J.D. Respiratory tract deposition of HFA-beclomethasone and HFA-fluticasone in asthmatic patients // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016. Vol. 29, №2. P. 127-133. doi: 10.1089/jamp.2014.1199 6.

224. Leander M., Lampa E., Janson C., Svärdsudd K., Uddenfeldt M., Rask-Andersen A. Determinants for a low health-related quality of life in asthmatics // *Ups. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 117, №1. P. 57-66. doi: 10.3109/03009734.2011.638730.

225. Lenaeus M.J., Hirschmann J. Primary care of the patient with asthma // *Med. Clin. North. Am.* 2015. Vol. 99, №5. P. 953-967. doi: 10.1016/j.mcna.2015.05.007.

226. Ledford D.K., Lockey R.F. Asthma and comorbidities // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 13, №1. P. 78-86. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835c16b6.

227. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128, №3. P. 626-634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032.

228. Liang Z., Zhang T., Lin T., Liu L., Wang B., Fu A.Z., Wang X., Xu X., Luo N., Jiang J. Health-related quality of life among rural men and women with hypertension: assessment by the EQ-5D-5L in Jiangsu, China // *Qual Life Res.* 2019. Vol. 28, №8. P. 2069-2080. doi: 10.1007/s11136-019-02139-3.

229. Lisspers K., Ställberg B., Janson C., Johansson G., Svärdsudd K. Sex-differences in quality of life and asthma control in Swedish asthma patients // *J. Asthma.* 2013. Vol. 50, №10. P. 1090-1095. doi: 10.3109/02770903.2013.834502.

230. Lommatzsch M., Speer T., Herr C., Jörres R.A., Watz H., Müller A., Welte T., Vogelmeier C.F., Bals R.; COSYCONET study group. IgE is associated with exacerbations and lung function decline in COPD // *Respir. Res.* 2022. Vol. 23, №1: 1. doi: 10.1186/s12931-021-01847-0.

231. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A., Lemanske R.F. Jr, Wardlaw A.J., Wenzel S.E., Greenberger P.A. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127, №2. P. 355-360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.

232. Louis G., Pétré B., Schleich F., Zahraei H.N., Donneau A.F., Silvestre A., Henket M., Paulus V., Guissard F., Guillaume M., Louis R. Predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of asthmatics: A cross-sectional study in a secondary care center // *Clin. Transl. Allergy.* 2021. Vol. 11, №7: e12054. doi: 10.1002/ct2.12054.

233. Lourenço L.O., Ribeiro A.M., Lopes F.D.T.Q.D.S., Tibério I.F.L.C., Tavares-de-Lima W., Prado C.M. Different phenotypes in asthma: Clinical findings and experimental animal models // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2022. Vol. 62, №1. P. 240-263. doi: 10.1007/s12016-021-08894-x.

234. Lycett H., Wildman E., Raebel E.M., Sherlock J.P., Kenny T., Chan A.H.Y. Treatment perceptions in patients with asthma: Synthesis of factors influencing adherence // *Respir. Med.* 2018. Vol. 141. P. 180–189. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.032.

235. MacCallum D.S., Comeau D. Exercise-induced bronchoconstriction //

Curr. Sports Med. Rep. 2016. Vol.15, №3. P.128–129. doi: 10.1249/JSR.0000000000000253.

236. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 429, №1-3. P. 195-207. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01320-6.

237. Mangold R., Salzman G.A., Williams K.B., Hanania N.A. Factors associated with depressive symptoms in uncontrolled asthmatics // J. Asthma. 2018. Vol. 55, №5. P. 555-560. doi: 10.1080/02770903.2017.1350968.

238. Manificat S., Dazord A., Langue J., Danjou G., Bauche P., Bovet F., Cubells J., Luchelli R., Tockert E., Conway K. Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European study // Arch. Pediatr. 2000. Vol. 7, №6. P. 605–614. doi: 10.1016/S0929-693X(00)80127-X.

239. Maniscalco M., Zedda A., Faraone S., Cerbone M.R., Cristiano S., Giardiello C., Sofia M. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females // Respir. Med. 2008. Vol. 102, №1. P. 102–108. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.029.

240. Matte D.L., Pizzichini M.M., Hoepers A.T., Diaz A.P., Karloh M., Dias M., Pizzichini E. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies // Respir. Med. 2016. Vol. 117: 154-161. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.006.

241. McCallister J.W., Holbrook J.T., Wei C.Y., Parsons J.P., Benninger C.G., Dixon A.E., Gerald L.B., Mastronarde J.G.; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Sex differences in asthma symptom profiles and control in the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers // Respir. Med. 2013. Vol. 107, №10. P.1491–1500. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.024.

242. McEwen J., McKenna S. Nottingham health profile / Spilker B., editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 281–286.

243. McSweeney A.J., Grant I., Heaton R.K., Adams K.M., Timms R.M. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. Intern. Med.* 1982. Vol. 142, №3. P. 473–478.

244. Mendes F.A., Lunardi A.C., Silva R.A., Cukier A., Stelmach R., Martins M.A., Carvalho C.R. Association between maximal aerobic capacity and psychosocial factors in adults with moderate-to-severe asthma // *J. Asthma.* 2013. Vol. 50, №6. P. 595-599. doi: 10.3109/02770903.2013.786724.

245. Mihaila V. Enachescu D., Davila C., Badulescu M. General population norms for Romania using the short form 36 health survey (SF-36) // *QL Newsletter.* 2001. №26. P. 17–18.

246. Mittal A., Aggarwal A., Nayyar S., Thakral A., Natt H.K., Singh A. Assessment of quality of life of the elderly living in rural and urban areas of Ambala District: A comparative study // *J Mid-life Health* 2019. Vol.10. P. 173-178. doi: 10.4103/jmh.JMH_128_19.

247. Mroczek B., Kurpas D., Urban M., Sitko Z., Grodzki T. The influence of asthma exacerbations on health-related quality of life // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. Vol. 873. P. 65-77. doi: 10.1007/5584_2015_157.

248. Murphy B., Herrman H., Hawthorne G., Pinzone T., Evert H. Australian WHOQoL instruments: User's manual and interpretation guide. Melbourne: Australian WHOQoL Field Study Centre, 2000. P. 1–48.

249. Naleway A.L., Vollmer W.M., Frazier E.A., O'Connor E., Magid D.J. Gender differences in asthma management and quality of life // *J. Asthma.* 2006. Vol. 43, №7. P. 549-552. doi: 10.1080/02770900600858992.

250. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P., Murray J.J., Pendergraft T.B. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113, №1.P. 59-65. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.

251. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120, №5 (Suppl.). P. S94–

S138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.043.

252. Newby C., Heaney L.G., Menzies-Gow A., Niven R.M., Mansur A., Bucknall C., Chaudhuri R., Thompson J., Burton P., Brightling C.; British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Network. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, №7: e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.

253. Ngo C.Q., Phan P.T., Vu G.V., Pham Q.L.T., Nguyen L.H., Vu G.T., Tran T.T., Nguyen H.L.T., Tran B.X., Latkin C.A., Ho C.S.H., Ho R.C.M. Effects of different comorbidities on health-related quality of life among respiratory patients in Vietnam // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, №2: 214. doi: 10.3390/jcm8020214.

254. Oliveira C., Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis // *Eur. J. Dermatol.* 2019. Vol. 29, №3. P. 250-258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557.

255. Olsen J.A., Misajon R. A conceptual map of health-related quality of life dimensions: key lessons for a new instrument // *Qual. Life Res.* 2020. Vol. 29, №3. P. 733-743. doi: 10.1007/s11136-019-02341-3.

256. Oraka E., King M.E., Callahan D.B. Asthma and serious psychological distress: prevalence and risk factors among US adults, 2001-2007 // *Chest*. 2010. Vol. 137, №3. P. 609-616. doi: 10.1378/chest.09-1777.

257. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O., Ind P.W., Djukanović R., Maestrelli P., Sterk P.J. Sputum induction // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20, Suppl. 37. P. 3s-8s. doi: 10.1183/09031936.02.00000302.

258. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 143, №1. P. 46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006.

259. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W., Peters A.T., Rondon C., Togias A., Cox L.S. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Al-*

lergy. 2015. Vol. 70, №5. P. 474-494. doi: 10.1111/all.12573.

260. Papaiwannou A., Zarogoulidis P., Porpodis K., Spyrtos 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., Belevesslis T., Zarogoulidis K. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review// *J. Thorac. Dis.* 2014. Vol. 6, Suppl. 1. P. S146-51. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.04.

261. Papaporfyriou A., Tseliou E., Mizi E., Ntontsi X., Papathanasiou E., Souliotis K., Dimakou K., Bakakos P., Loukides S., Hillas G. Depression levels influence the rate of asthma exacerbations in females // *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11, №6: 586. doi: 10.3390/jpm11060586.

262. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastronarde J.G., Kaminsky D.A., Rundell K.W., Hull J.H., Storms W.W., Weiler J.M., Cheek F.M., Wilson K.C., Anderson S.D.; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187, №9. P. 1016-1027. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST.

263. Pate C.A., Zahran H.S., Bailey C.M. Impaired health-related quality of life and related risk factors among US adults with asthma // *J. Asthma.* 2019. Vol. 56, №4. P. 431-439. doi: 10.1080/02770903.2018.1466314.

264. Patel G.B., Peters A.T. Comorbidities associated with severe asthma // *J. Precis. Respir. Med.* 2019. Vol. 2, №1. P. 5-9. doi: 10.2500/jprm.2019.190006.

265. Peltzer K., Phaswana-Mafuya N., Pengpid S. Rural-urban health disparities among older adults in South Africa // *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med.* 2019. Vol. 11, №1. P. e1-e6. doi:10.4102/phcfm.v11i1.1890.

266. Perelman N.L. Seasonal differences of quality of life in asthmatics with cold airway hyperresponsiveness // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34, Suppl. 53. P. 551s-552s.

267. Perelman J.M., Perelman N.L. Influence of depression and cold airway hyperresponsiveness on quality of life in patients with bronchial asthma during

winter // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36(Suppl. 54): 675.

268. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107, №11. P. 1667-1674. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.009/

269. Pérez-de-Llano L., Cosío B.G. on behalf of the CHACOS study group. Asthma-COPD overlap is not a homogeneous disorder: Further supporting data // *Respir. Res.* 2017. Vol. 18: 183. doi: 10.1186/s12931-017-0667-x.

270. Pickard A.S., Wilke C., Jung E., Patel S., Stavem K., Lee T.A. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102, №4. P. 519-536. doi: 10.1016/j.rmed.2007.11.016.

271. Pickles K., Eassey D., Reddel H.K., Locock L., Kirkpatrick S., Smith L. "This illness diminishes me. What it does is like theft": A qualitative meta-synthesis of people's experiences of living with asthma // *Health Expect.* 2018. Vol. 21, №1. P. 23-40. doi: 10.1111/hex.12605.

272. Piipari R., Jaakkola J.J.K., Jaakkola N., Jaakkola M.S. Smoking and asthma in adults // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24, №5. P. 734-739. doi: 10.1183/09031936.04.00116903.

273. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Leigh R., Djukanović R., Sterk P.J. Safety of sputum induction // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20, Suppl. 37. P. 9s-18s. doi: 10.1183/09031936.02.00000902.

274. Porsbjerg C., Rasmussen L., Nolte H., Backer V. Association of airway hyperresponsiveness with reduced quality of life in patients with moderate to severe asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98, №1. P. 44-50. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60858-7.

275. Powell H., Murphy V.E., Hensley M.J., Giles W., Clifton V.L., Gibson P.G. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life // *J. Asthma.* 2015. Vol. 52, №10. P. 1023-1030. doi: 10.3109/02770903.2015.1054403.

276. Puhan M.A., Frey M., Büchi S., Schünemann H.J. The minimal im-

portant difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Health Qual. Life Outcomes*. 2008. Vol. 6: 46. doi: 10.1186/1477-7525-6-46.

277. Puhan M.A., Gaspoz J.M., Bridevaux P.O., Schindler C., Ackermann-Liebrich U., Rochat T., Gerbase M.W. Comparing a disease-specific and a generic health-related quality of life instrument in subjects with asthma from the general population // *Health Qual. Life Outcomes*. 2008. Vol. 6: 15. doi: 10.1186/1477-7525-6-15.

278. *Quality of life assessments in clinical trials* / ed. M.J. Staquet. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998. 360 p

279. Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D., White A.A. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135, №3. P. 676–681. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020.

280. Rezaei S., Karami Matin B., Kazemi Karyani A., Woldemichael A., Khosravi F., Khosravipour M., Rezaeian S. Impact of smoking on health-related quality of life: A general population survey in West Iran // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017. Vol. 18, №11. P. 3179-3185. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3179.

281. Rhee C.K., Yoon H.K., Yoo K.H., Kim Y.S., Lee S.W., Park Y.B., Lee J.H., Kim Y., Kim K., Kim J., Oh Y.M., Lee S.D. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *COPD*. 2014. Vol. 11, №2. P. 163-170. doi: 10.3109/15412555.2013.831061.

282. Rimington L.D., Davies D.H., Lowe D., Pearson M.G. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients // *Thorax*. 2001. Vol. 56, №4. P. 266-271. doi: 10.1136/thorax.56.4.266.

283. Rittmannsberger H., Pachinger T., Keppelmüller P., Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment // *Psychiatr. Serv.* 2004. Vol. 55, №2. P. 174-179. doi: 10.1176/appi.ps.55.2.174.

284. Roberts G., Mylonopoulou M., Hurley C., Lack G. Impairment in

quality of life is directly related to the level of allergen exposure and allergic airway inflammation // *Clin. Exp. Allergy*. 2005. Vol. 35, №10. P. 1295-1300. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02333.x.

285. Rodriguez A., Brickley E., Rodrigues L., Normansell R.A., Barreto M., Cooper PJ. Urbanisation and asthma in low-income and middle-income countries: a systematic review of the urban-rural differences in asthma prevalence // *Thorax*. 2019. Vol. 74, №11. P. 1020-1030. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211793.

286. Runnstrom M., Pitner H., Xu J., Lee F.E., Kuruvilla M. Utilizing predictive inflammatory markers for guiding the use of biologicals in severe asthma // *J. Inflamm. Res.* 2022. Vol. 15. P. 241-249. doi: 10.2147/JIR.S269297.

287. Sandberg S., Järvenpää S., Penttinen A., Paton J.Y., McCann D.C. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression // *Thorax*. 2004. Vol. 59, №12. P. 1046-1051. doi: 10.1136/thx.2004.024604.

288. Sandberg S., Paton J.Y., Ahola S., McCann D.C., McGuinness D., Hillary C.R., Oja H. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet*. 2000. Vol. 356, №9234. P. 982-987. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02715-X.

289. Santos A., Pité H., Chaves-Loureiro C., Rocha S.M., Taborda-Barata L. Metabolic phenotypes in asthmatic adults: Relationship with inflammatory and clinical phenotypes and prognostic implications // *Metabolites*. 2021. Vol. 11, №8: 534. doi: 10.3390/metabo11080534.

290. Schalock R.L. The concept of quality of life: what we know and do not know // *J. Intellect. Disabil. Res.* 2004. Vol. 48, №3. P. 203-216. doi: 10.1111/j.1365-2788.2003.00558.x.

291. Schatz M., Zeiger R.S., Vollmer W.M., Mosen D., Apter A.J., Stibolt T.B., Leong A., Johnson M.S., Mendoza G., Cook E.F. Validation of a beta-agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117, №5. P. 995-1000. doi: 10.1016/j.jaci.2006.01.053.

292. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chipps B.E., Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or intractable asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133, №6. P. 1549-1556. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.

293. Scott H.A., Wood L.G., Gibson P.G. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. Vol. 17, №8: 53. doi: 10.1007/s11882-017-0719-9.

294. Seys S.F., Lokwani R., Simpson J.L., Bullens D.M.A. New insights in neutrophilic asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2019. Vol. 25, №1. P. 113-120. doi: 10.1097/MCP.0000000000000543.

295. Silva S.T.C., Freitas P.D., Lunardi A.C., Xavier R.F., Barbosa R.C.C., Stelmach R., Carvalho C.R.F. Association between illness perception and clinical control, quality of life, physical activity, and psychosocial status in subjects with moderate to severe asthma: a cluster analysis // *J. Asthma.* 2022. Feb 3: 1-8. doi: 10.1080/02770903.2022.2032136. Epub ahead of print.

296. Sirgy M.J., Michalos A.C., Ferris A.L., Easterlin R.A., Patrick D., Pavot W. The quality of life (QoL) research movement: past, present and future // *Social Indicators Research.* 2006. Vol. 76, №3. P.343–466. doi: 10.1007/s11205-005-2877-8.

297. Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P., Le Moual N., Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 15, №3. P. 470-477. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15.08.x.

298. Skloot G.S. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016. Vol. 22, №1. doi: 10.1097/MCP.0000000000000225.

299. Smith P.H., Kasza K.A., Hyland A., Fong G.T., Borland R., Brady K., Carpenter M.J., Hartwell K., Cummings K.M., McKee S.A. Gender differences in medication use and cigarette smoking cessation: results from the International Tobacco Control Four Country Survey // *Nicotine Tob. Res.* 2015. Vol. 17, №4. P.

463-472. doi: 10.1093/ntr/ntu212.

300. Snyder C.F., Aaronson N.K., Choucair A.K., Elliott T.E., Greenhalgh J., Halyard M.Y., Hess R., Miller D.M., Reeve B.B., Santana M. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations // *Qual. Life Res.* 2012. Vol. 21, №8. P. 1305–1314. doi: 10.1007/s11136-011-0054-x.

301. Soriano J.B., Davis K.J., Coleman B., Visick G., Mannino D., Pride N.B. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom // *Chest.* 2003. Vol. 124, №2. P. 474-481. doi: 10.1378/chest.124.2.474.

302. Sprio A.E., Ciprandi G., Riccardi E., Giannoccaro F., Carriero V., Bertolini F., Ricciardolo F.L.M. The influence of smoking on asthma in the real-life // *Respir. Med.* 2020. Vol. 170: 106066. doi: 10.1016/j.rmed.2020.S.

303. Stanescu S., Kirby S.E., Thomas M., Yardley L., Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2019. Vol. 29, №1: 37. doi: 10.1038/s41533-019-0149-3.

304. Stenius-Aarniala B., Poussa T., Kvarnström J., Grönlund E.L., Ylikahri M., Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study // *BMJ.* 2000. Vol. 320, №7238. P. 827–832. doi: 10.1136/bmj.320.7238.827.

305. Stoodley I., Williams L., Thompson C., Scott H., Wood L. Evidence for lifestyle interventions in asthma // *Breathe (Sheff).* 2019. Vol. 15, №2: e50-e61. doi: 10.1183/20734735.0019-2019.

306. Sullivan P.W., Kavati A., Ghushchyan V.H., Lanz M.J., Ortiz B., Masselli D.J., LeCocq J. Impact of allergies on health-related quality of life in patients with asthma // *J. Asthma.* 2020. Vol. 57, №11. P. 1263-1272. doi: 10.1080/02770903.2019.1645168.

307. Sundberg R., Torén K., Franklin K.A., Gislason T., Omenaas E., Svanes C., Janson C. Asthma in men and women: treatment adherence, anxiety,

and quality of sleep // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104, №3. P. 337-344. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.017.

308. Sunyer J., Antó J.M., Castellsagué J., Soriano J.B., Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9, №9. P. 1880-1884. doi: 10.1183/09031936.96.09091880.

309. Szeffler S.J., Jerschow E., Yoo B., Janampally P., Pazwash H., Holweg C.T.J., Hudes G. Response to omalizumab in black and white patients with allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9, №11. P. 4021-4028. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.013.

310. Taborda-Barata L., Potter P.C. Socio-epidemiological aspects of respiratory allergic diseases in Southern Africa // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5, №1. P. 1-8. doi: 10.1097/WOX.0b013e318242d6b4.

311. Tan N.C., Ngoh S.H., Teo S.S., Swah T.S., Chen Z., Tai B.C. Impact of cigarette smoking on symptoms and quality of life of adults with asthma managed in public primary care clinics in Singapore: a questionnaire study // *Prim. Care Respir. J.* 2012. Vol. 21, №1. P. 90-93. doi: 10.4104/pcrj.2012.00003.

312. Tay T.R., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Smith C., Hoy R., Dabscheck E., Hew M. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life // *Respirology*. 2016. Vol. 21, №8. P. 1384-1390. doi: 10.1111/resp.12838.

313. Taylor-Clark T., Udem B.J. Transduction mechanisms in airway sensory nerves // *J. Appl. Physiol.* 2006. Vol. 101, №3. P.950-959. doi: 10.1152/jappphysiol.00222.2006.

314. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Allegra L.; PRISMA (PRospectIve Study on asthMA control) Study Group. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy // *Respir. Res.* 2012. Vol. 13, №1: 112. doi: 10.1186/1465-9921-13-112.

315. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) [Электронный ресурс]. Режим доступа:

<https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>

316. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24, №5. P. 822–833. doi: 10.1183/09031936.04.00039004.

317. To T., Stanojevic S., Moores G., Gershon A.S., Bateman E.D., Cruz A.A., Boulet L.P. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey // *BMC Public Health.* 2012. Vol. 12: 204. doi: 10.1186/1471-2458-12-204.

318. Tohda Y., Iwanaga T., Sano H., Kume H., Hirata K., Ohkura N., Tachibana I., Nishimura Y., Matsumoto H., Minakata Y., Yoshikawa M., Fujimura M.; Kansai & Hokuriku Academy for Asthma Treatment. Improved quality of life in asthma patients under long-term therapy: Assessed by AHQ-Japan // *Int. J. Clin. Pract.* 2017. Vol. 71, №1: e12898. doi: 10.1111/ijcp.12898.

319. Tomisa G., Horváth A., Sánta B., Keglevich A., Tamási L. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021. Vol. 17, №1: 95. doi: 10.1186/s13223-021-00598-3.

320. Uchmanowicz B., Panaszek B., Uchmanowicz I., Rosińczuk J. Clinical factors affecting quality of life of patients with asthma // *Patient Prefer. Adherence.* 2016. Vol. 10. P. 579-589. doi: 10.2147/PPA.S103043.

321. Urbstonaitis R., Deshpande M., Arnoldi J. Asthma and health related quality of life in late midlife adults // *Res. Social Adm. Pharm.* 2019. Vol. 15, №1. P. 61-69. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.03.003.

322. Valet R.S., Perry T.T., Hartert T.V. Rural health disparities in asthma care and outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123, №6. P. 1220-1225. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.1131.

323. van Dijk B.C.P., Svedsater H., Heddini A., Nelsen L., Balradj J.S., Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review // *BMC Pulm. Med.* 2020. Vol. 20, №1: 79. doi: 10.1186/s12890-020-1090-5.

324. van Vliet D., Essers B.A., Winkens B., Heynens J.W., Muris J.W., Jöb-

sis Q., Dompeling E. Longitudinal relationships between asthma-specific quality of life and asthma control in children; The influence of chronic rhinitis // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, №2: 555. doi: 10.3390/jcm9020555.

325. Varricchio C.G. Measurement issues in quality of life assessments // *Oncol. Nurs. Forum.* 2006. Vol.33, №1 (Suppl.). P.13–21. doi: 10.1188/06.ONF.S1.13-21.

326. Vázquez V.S., de Lima V.B., de Mello L.M., Duarte D.C.B., Saback de Oliveira T.D., Cruz Á.A. Depression, suicidal motivation and suicidal ideation among individuals with asthma: a cross-sectional study // *J. Thorac. Dis.* 2021. Vol. 13, №10. P. 6082-6094. doi: 10.21037/jtd-20-3197.

327. Wahlgren D.R., Hovell M.F., Meltzer E.O., Meltzer S.B. Involuntary smoking and asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000. Vol. 6, №1. P. 31-36. doi: 10.1097/00063198-200001000-00007.

328. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36. Physical and mental health summary scales: A user`s manual. Boston (Mass): The Health Institute; New England Medical Center, 1994. P. 23–28.

329. Ware J., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project // *J. Clin. Epidemiol.* 1998. Vol. 51, №11. P. 903–912.

330. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., Bonini S., Craig T.J., Pearlman D.S., Rundell K.W., Silvers W.S., Storms W.W., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A., Lang D.M., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles S.A., Wallace D., Henderson W., Schwartz L., Kaufman D., Nsouli T., Shieken L., Rosario N.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 105, №6, Suppl. P. S1-S47. doi: 10.1016/j.anai.2010.09.021.

331. Wenzel S. Severe asthma: characteristics to phenotypes to endotypes //

Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol. 42, №5. P. 650–658. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.

332. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment // World Health Forum. 1996. Vol.17, №4. P.354–356.

333. WHO. Obesity and overweight. 2022 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

334. WHO. Social determinants of mental health. Geneva: World Health Organization; 2014.

335. Wijnhoven H.A., Kriegsman D.M., Snoek F.J., Hesselink A.E., de Haan M. Gender differences in health-related quality of life among asthma patients // J. Asthma. 2003. Vol. 40, №2. P. 189–199. doi: 10.1081/jas-120017990.

336. Wijnhoven H.A., Kriegsman D.M., Hesselink A.E., de Haan M., Schellevis F.G. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients // Respir. Med. 2003. Vol. 97, №5. P. 468-475. doi: 10.1053/rmed.2002.1463.

337. Wilson D., Parsons J., Wakefield M. The health-related quality-of-life of never smokers, ex-smokers, and light, moderate, and heavy smokers // Prev. Med. 1999. Vol. 29, №3. P. 139-144. doi: 10.1006/pmed.1999.0523.

338. Woodruff P.G., van den Berge M., Boucher R.C., Brightling C., Burchard E.G., Christenson S.A., Han M.K., Holtzman M.J., Kraft M., Lynch D.A., Martinez F.D., Reddel H.K., Sin D.D., Washko G.R., Wenzel S.E., Punturieri A., Freemer M.M., Wise R.A. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute. Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. Vol. 196, №3. P. 375-381. doi: 10.1164/rccm.201705-0973WS.

339. Yanagisawa S., Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO) // Allergol. Int. 2018. Vol. 67, №2. P. 172-178. doi: 10.1016/j.alit.2018.01.002.

340. Zein J.G., Erzurum S.C. Asthma is different in women // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015. Vol. 15, №6: 28. doi: 10.1007/s11882-015-0528-y.
341. Zhang M.-Y., Dini A.A., Yang X.-K., Li L.-J., Wu G.-C., Leng R.-X., Pan H.-F., Ye D.-Q. Association between serum/plasma adiponectin levels and immune-mediated diseases: A meta-analysis // *Arch. Dermatol. Res.* 2017. Vol. 309. P. 625–635. doi: 10.1007/s00403-017-1755-y.
342. Zhang X., Zheng J., Zhang L., Liu Y., Chen G.P., Zhang H.P., Wang L., Kang D., Wood L.G., Wang G. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control // *Allergy Asthma Proc.* 2018. Vol. 39. P. 43–50. doi: 10.2500/aap.2018.39.4096.
343. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1983. Vol. 67, №6. P. 361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
344. Zuberi F.F., Haroon M.A., Haseeb A., Khuhawar S.M. Role of montelukast in asthma and allergic rhinitis patients // *Pak. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 36, №7. P. 1517-1522. doi: 10.12669/pjms.36.7.2657.

Вопросник для выявления кооперативности

1. Приходилось ли Вам по каким-либо причинам пропускать прием препарата, посещение врача или другие процедуры?
2. Приходилось ли Вам самому изменять дозы препаратов, не ставя об этом в известность лечащего врача?
3. Бывало ли так, что по каким-либо причинам Вы не принимали определенный противоастматический препарат?
4. Случалось ли Вам по рекомендации более «опытного» больного Вы начинали прием препарата, не ставя об этом в известность врача?
5. Трудно ли Вам принимать все назначенные врачом препараты в определенное время?
6. Приходилось ли Вам испытывать неприятные ощущения от диагностических или лечебных процедур?
7. Приходилось ли Вам самому: приобретать лекарства, оплачивать диагностическое обследование или различные процедуры?
8. Испытываете ли Вы финансовые затруднения, связанные с лечением?
9. Приходилось ли Вам пропускать плановое лечение или госпитализацию из-за недостатка денег на проезд?
10. Приходилось ли Вам отказывать себе в приобретении лекарственного препарата из-за недостатка финансовых средств?
11. Приходилось ли Вам из-за отдаленности расположения больницы или поликлиники пропускать посещение врача или лечебные процедуры?
12. Готовы ли Вы продолжать лечение, рекомендованное врачом, даже если у Вас отсутствуют симптомы астмы?
13. Приходилось ли Вам принимать советы более «опытного» больного в отношении лечения, течения заболевания, дополнительных методов лечения?
14. Приходилось ли Вам «примеривать» на себя симптомы болезни другого пациента?

15. Всегда ли Вы доверяете своему лечащему врачу?

16. Приходилось ли Вам применять лекарственные препараты, о которых Вы узнали из средств массовой информации (газеты, реклама по радио и телевидению) или от другого пациента, которые не были назначены врачом?

17. Есть ли у Вас недовольство назначенным лечением?

18. Ощущаете ли Вы пользу от посещения астма-школы?

19. Есть ли у Вас потребность в получении более полной информации о своем заболевании?

20. Удовлетворены ли Вы информацией о своем заболевании, которой располагаете?

21. Используете ли Вы систематически немедикаментозные методы лечения: дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру, массаж, дыхательный тренажер?

**Скрининг-анкета для выявления холодовой гиперреактивности
дыхательных путей**

1. Отмечаете ли Вы в зимнее время года при выходе из теплого помещения на улицу или наоборот (нужное подчеркнуть):

- а) затруднение дыхания;
- б) одышку;
- в) приступ удушья;
- г) кашель (сухой, с мокротой, приступообразный);
- д) боль в грудной клетке (за грудиной);
- е) головную боль;
- ж) слезотечение.

2. Сколько лет беспокоит (вписать) _____

3. На холоде легче дышать носом, ртом (подчеркнуть).

Если ртом, то на протяжении _____ лет.

4. При дыхании носом на холоде появляется (нужное подчеркнуть):

- а) заложенность;
- б) слизистые выделения;
- в) чихание.

5. Реакция открытых участков тела (руки, лицо) на холодный воздух, холодную воду (нужное подчеркнуть):

- а) резкое покраснение;
- б) отечность, чувство распирания;
- в) зуд, жжение;
- г) высыпания.

При положительных ответах на вопросы пункта 1 (а, в, г) диагноз холодовой ГДП выставляется клинически. В случае утвердительного ответа на вопросы пунктов 1 (б, д), 4, 5 для подтверждения диагноза проводят бронхопровокационную пробу ИГХВ.

Вопросник для выявления кооперативности

1. Приходилось ли Вам по каким-либо причинам пропускать прием препарата, посещение врача или другие процедуры?
2. Приходилось ли Вам самому изменять дозы препаратов, не ставя об этом в известность лечащего врача?
3. Бывало ли так, что по каким-либо причинам Вы не принимали определенный противоастматический препарат?
4. Случалось ли Вам по рекомендации более «опытного» больного Вы начинали прием препарата, не ставя об этом в известность врача?
5. Трудно ли Вам принимать все назначенные врачом препараты в определенное время?
6. Приходилось ли Вам испытывать неприятные ощущения от диагностических или лечебных процедур?
7. Приходилось ли Вам самому: приобретать лекарства, оплачивать диагностическое обследование или различные процедуры?
8. Испытываете ли Вы финансовые затруднения, связанные с лечением?
9. Приходилось ли Вам пропускать плановое лечение или госпитализацию из-за недостатка денег на проезд?
10. Приходилось ли Вам отказывать себе в приобретении лекарственного препарата из-за недостатка финансовых средств?
11. Приходилось ли Вам из-за отдаленности расположения больницы или поликлиники пропускать посещение врача или лечебные процедуры?
12. Готовы ли Вы продолжать лечение, рекомендованное врачом, даже если у Вас отсутствуют симптомы астмы?
13. Приходилось ли Вам принимать советы более «опытного» больного в отношении лечения, течения заболевания, дополнительных методов лечения?
14. Приходилось ли Вам «примеривать» на себя симптомы болезни дру-

гого пациента?

15. Всегда ли Вы доверяете своему лечащему врачу?

16. Приходилось ли Вам применять лекарственные препараты, о которых Вы узнали из средств массовой информации (газеты, реклама по радио и телевидению) или от другого пациента, которые не были назначены врачом?

17. Есть ли у Вас недовольство назначенным лечением?

18. Ощущаете ли Вы пользу от посещения астма-школы?

19. Есть ли у Вас потребность в получении более полной информации о своем заболевании?

20. Удовлетворены ли Вы информацией о своем заболевании, которой располагаете?

21. Используете ли Вы систематически немедикаментозные методы лечения: дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру, массаж, дыхательный тренажер?