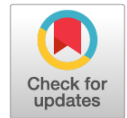


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>

# Характеристика предикторов тяжёлого течения различных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы

М.Р. Хакимова, А.Р. Валеева, Н.Ш. Курмаева, О.В. Скороходкина

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Согласно эпидемиологическим данным, тяжёлая бронхиальная астма отмечается у 5–10% пациентов и представляет собой значимое социально-экономическое бремя для системы здравоохранения.

**Цель** — провести сравнительный анализ клинических особенностей аллергического и неаллергического фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы и определить наиболее значимые предикторы тяжёлого течения заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 150 больных бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет, из них в исследование включён 61 пациент с Т2-эндотипом заболевания. Диагноз бронхиальной астмы устанавливался на основе общеклинических и аллергологических методов исследования. В качестве предикторов тяжёлого течения заболевания рассматривались фенотип бронхиальной астмы, пол, возраст (в том числе пожилой), общее количество дневных/ночных симптомов в неделю, количество обострений, требующих назначения системных глюкокортикостероидов и госпитализаций, объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, процент от должных величин), индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>), наличие сопутствующей патологии, курение, сенсibilизация к неинфекционным аллергенам, абсолютное количество эозинофилов периферической крови.

**Результаты.** Сформированы 2 группы: пациенты с аллергическим ( $n=34$ ; группа 1) и неаллергическим ( $n=27$ ; группа 2) фенотипом Т2-эндотипа бронхиальной астмы. Проведённый однофакторный анализ показал, что у пациентов группы 2 шанс более тяжёлого течения был в среднем в 3,14 [95% ДИ 1,09–9,58] раза выше, чем в группе 1. Независимо от фенотипа бронхиальной астмы, увеличение общего числа дневных/ночных симптомов в неделю, числа требующих назначения системных глюкокортикостероидов обострений, числа госпитализаций из-за обострений было статистически значимо ассоциировано с более тяжёлой степенью бронхиальной астмы в среднем в 1,05 [95% ДИ 1,01–1,11], 1,21 [95% ДИ 1,05–1,45], 3,46 [95% ДИ 1,68–10,19] и 4 [95% ДИ 1,75–12,32] раза соответственно. Снижение ОФВ<sub>1</sub> являлось статистически значимым предиктором более тяжёлого течения бронхиальной астмы (ОШ 0,96 [95% ДИ 0,93–0,99]). Многофакторный анализ выявил, что только возраст пациента на момент осмотра, увеличение числа ночных симптомов и низкое значение ОФВ<sub>1</sub> ассоциированы с тяжёлым течением бронхиальной астмы.

**Заключение.** Аллергический и неаллергический фенотипы Т2-эндотипа бронхиальной астмы имеют определённые клинические различия, которые возможно определить на этапе анализа клинико-anamnestических данных.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; фенотипы; тяжёлая бронхиальная астма; предикторы.

## Как цитировать:

Хакимова М.Р., Валеева А.Р., Курмаева Н.Ш., Скороходкина О.В. Характеристика предикторов тяжёлого течения различных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 263–274. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>

## Severity predictors of different phenotypes of T2 asthma endotype

Milyausha R. Khakimova, Alina R. Valeeva, Naira Sh. Kurmaeva, Olesya V. Skorokhodkina

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Epidemiological studies have showed that severe asthma is observed in 5–10% of patients. It is considered as a major social and economic burden for the healthcare system.

**AIM:** to perform a comparative analysis of clinical features of allergic and non-allergic phenotypes of T2 asthma and determine the most important predictors of severity.

**MATERIALS AND METHODS:** We studied 150 patients with asthma (ages 18–65). Of these, 61 were diagnosed with T2 endotype of asthma. Clinical examination and allergy testing were performed. The potential predictors of severe asthma included: asthma phenotype, gender, age (including elderly age), daytime/nocturnal symptoms per week, asthma exacerbations that required systemic corticosteroid therapy and hospitalisations, the volume of forced exhalation in the first second (FEV<sub>1</sub>; % of predicted value), body mass index (kg/m<sup>2</sup>), concomitant diseases, smoking status, sensitization to non-infectious allergens and blood eosinophil count.

**RESULTS:** Group 1 included 34 patients with allergic phenotype of asthma, group 2 — 27 patients with non-allergic phenotype of T2 endotype of asthma. Univariate analyses revealed that subjects with non-allergic asthma were likely to have severe asthma (OR=3.14 [95% CI: 1.09–9.58]). Increased daytime symptoms per week, nocturnal symptoms per week, exacerbations that require systemic corticosteroids and hospitalisation were associated with asthma severity (OR=1.05 [95% CI: 1.01–1.11], 1.21 [95% CI: 1.05–1.45], 3.46 [95% CI: 1.68–10.19], 4 [95% CI: 1.75–12.32] and 4 [95% CI: 1.75–12.32], respectively), regardless of the disease phenotype. Lower FEV<sub>1</sub> was associated with severe asthma (OR=0.96 [95% CI: 0.93–0.99]). Multivariate analysis showed that age, increased frequency of nocturnal symptoms, and lower FEV<sub>1</sub> were associated with severe asthma.

**CONCLUSION:** The certain clinical differences of allergic and non-allergic asthma could be revealed when analyzing anamnestic data and clinical findings. Increased frequency of nocturnal symptoms, decreased FEV<sub>1</sub> and age are the most significant predictors of severe T2 endotype of asthma.

**Keywords:** asthma; phenotypes; severe asthma; predictors.

### To cite this article:

Khakimova MR, Valeeva AR, Kurmaev NSh, Skorokhodkina OV. Severity predictors of different phenotypes of T2 asthma endotype. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):263–274. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>

## ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей [1]. В настоящее время в зависимости от варианта воспаления выделяют Т2-эндотип БА с формированием эозинофильного воспаления, и не Т2-эндотип БА с развитием нейтрофильного или малогранулоцитарного типов воспаления [2]. Известно, что эндотип БА представляет собой субтип заболевания, который лежит в основе различных фенотипов. Показано, что у 50–80% пациентов с БА выявляется Т2-эндотип [3], при этом особое внимание привлекают пациенты с тяжёлой БА. Согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям, тяжёлая БА рассматривается как отдельный фенотип заболевания и определяется как БА, которая остаётся неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующей патологии, или требующая высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) для контроля заболевания [2].

Результаты проведённых эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что тяжёлая БА наблюдается не более чем у 5–10% пациентов, тем не менее именно эта форма является наиболее значимым социально-экономическим бременем для систем здравоохранения многих стран мира. Отмечается, что около 50% средств, предназначенных для лечения БА в целом, затрачивается на терапию тяжёлого течения заболевания [4, 5]. Так, H. Nagase и соавт. [6] показали, что медицинские расходы на лечение пациентов с тяжёлой неконтролируемой БА за год в Японии составили в среднем 8346 долларов США, что было статистически значимо выше, чем в группах пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением БА. Другая группа исследователей выявила, что затраты на лечение пациентов с неконтролируемой тяжёлой БА в Мексике были также существенно выше по сравнению с пациентами, имеющими контролируемое течение заболевания, а каждое обострение увеличивало затраты на 350 долларов США [7]. В Российской Федерации экономические затраты на лечение БА достигают 13,7 млрд рублей в год, при этом они связаны преимущественно с терапией обострений, наибольшая доля которых приходится на пациентов с тяжёлым течением болезни [8].

В настоящее время определены факторы, увеличивающие риск развития обострений БА. Среди них выделяют отсутствие контроля заболевания, приверженности к назначенной терапии; снижение объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) менее 60% от должных величин; курение; контакт с причинно-значимыми аллергенами; эозинофилия мокроты и периферической крови; наличие одного и более обострений за последний год и сопутствующих заболеваний, таких как риносинусит, ожирение, пищевая аллергия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [2]. В то же время число исследований,

направленных на выявление предикторов тяжёлого течения заболевания, ограничено. Имеются данные, что такие показатели, как пол [9], пожилой возраст [10], увеличение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), уровень абсолютного количества эозинофилов в периферической крови, могут являться предикторами тяжёлого течения БА [11]. Тем не менее исследования в этой области остаются актуальными, так как выделение надёжных предикторов тяжёлого течения заболевания поможет практическому врачу своевременно заподозрить фенотип тяжёлой БА у конкретного пациента и персонализированно подойти к выбору стратегии терапии.

**Цель исследования** — провести сравнительный анализ клинических особенностей аллергического и неаллергического фенотипов Т2-эндотипа БА и определить наиболее значимые предикторы тяжёлого течения заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное типа случай-контроль исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** возраст пациентов от 18 до 65 лет; установленный клинический диагноз аллергического или неаллергического фенотипов Т2-эндотипа БА.

**Критерии исключения:** проведение на момент осмотра аллергенспецифической иммунотерапии и/или биологической терапии; наличие сведений в медицинской документации о проведении указанных вариантов терапии ранее.

### Условия проведения

Общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование осуществлялось в условиях Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань).

### Продолжительность исследования

Продолжительность исследования: ноябрь 2019 – август 2022 года.

### Описание медицинского вмешательства

Нами обследовано 150 пациентов с БА в возрасте от 18 до 65 лет, из них в исследование включён 61 пациент с Т2-эндотипом БА.

Диагноз «Бронхиальная астма» был установлен на основании диагностического алгоритма, представленного в актуальных клинических рекомендациях.

Обследование включало общеклинические (общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и абсолютного числа эозинофилов; исследование функции

внешнего дыхания с проведением теста с бронхоли- тиком) и специфические аллергологические (анализ данных аллергологического анамнеза, скарификаци- онные кожные тесты с использованием неинфекцион- ных аллергенов) методы, а также исследование общего и аллергенспецифических IgE методом иммунофермент- ного анализа. Уровень контроля БА оценивался с ис- пользованием теста АСТ (Asthma Control Test).

### Основной исход исследования

В ходе исследования проведён анализ клинических симптомов и особенностей течения БА у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом Т2-эн- дотипа заболевания, определены предикторы тяжёлого течения заболевания на основе созданной прогности- ческой модели.

### Дополнительные исходы исследования

Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

### Анализ в подгруппах

В результате проведённого общеклинического и спе- цифического обследования нами сформированы две груп- пы пациентов. В группу 1 вошли 34 пациента с аллерги- ческим фенотипом БА, группу 2 составили 27 пациентов с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА. В после- дующем были проанализированы клинические и лабора- торные данные, создана прогностическая модель тяжёло- го течения заболевания.

### Методы регистрации исходов

Для регистрации исходов нами разработана индиви- дуальная карта пациента, в которой фиксировались дан- ные общеклинического и специфического аллергологиче- ского обследования.

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим ко- митетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный меди- цинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 28.04.2020).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывал- ся. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились в среде для статистических вы- числений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Statistica 12.0 (StatSoft, TIBCO, США). Нормальность распределения признака определялась с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Описательный ана- лиз включал расчёт медианы и квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) для ненормально распределённых параметров. Срав- нительный анализ проводился с использованием тес- та Манна–Уитни. Критический уровень значимости (*p*)

при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Для анализа ассоциации степени тяжести БА с воз- можными предикторами использовались модели про- порциональных шансов, в качестве оценки размера эф- фекта выступало отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для установления различий в эффекте предик- торов на степень тяжести в зависимости от фенотипа БА использовали модели пропорциональных шансов с вклю- чением взаимодействия между регрессорами. В качестве предикторов тяжёлого течения БА рассматривали следу- ющие показатели: фенотип БА, пол, возраст, включая по- жилий [12], общее количество дневных/ночных симптомов в неделю, количество обострений, требующих назначе- ния системных глюкокортикостероидов и госпитализаций, ОФВ<sub>1</sub> (% от должных величин), индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>), наличие сопутствующей патологии (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, полипозный риносинусит, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, курение, выявленная сенсibilизация к ос- новным группам неинфекционных аллергенов, абсолют- ное количество эозинофилов периферической крови. Ас- социацию считали статистически значимой при *p* < 0,05.

Пошаговый отбор (метод исключения) переменных в многофакторную прогностическую модель осущест- влялся на основании информационного критерия Акаике (AIC). Отобранные предикторы включались в модель про- порциональных шансов без взаимодействий. Мультикол- линейность оценивалась на основании значений факто- ра инфляции дисперсии (VIF). В качестве характеристик модели оценивали псевдо-R<sup>2</sup> Найджелкерке, С-индекс и D<sub>xy</sub> Соммерса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование включён 61 пациент в возрасте от 18 до 65 лет с аллергическим и неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА. Группу 1 составили 34 пациента с аллерги- ческой БА, медиана возраста 27 [20; 43] лет, из них муж- чин — 15 (44,1%), женщин — 19 (55,9%). Группу 2 составили 27 пациентов с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА, медиана возраста 53 [39; 58] года, мужчин — 6 (22,2%), женщин — 21 (77,8%). Клиническая характеристика пациен- тов обсуждаемых групп представлена в табл. 1.

### Основные результаты исследования

Полученные нами результаты выявили клинико-анам- нестические различия между пациентами изучаемых групп. Так, обращает на себя внимание факт, что пациенты с аллергическим фенотипом БА были статистически зна- чимо моложе пациентов с неаллергическим фенотипом, и дебют заболевания у этой группы отмечался в более

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа бронхиальной астмы**Table 1.** Clinical characteristics of patients with allergic and non-allergic phenotypes of T2 endotype of asthma

Показатель	Аллергический фенотип n=34 (%)	Неаллергический фенотип n=27 (%)	p
Пол:			
• мужчины, абс. (%)	15 (44,1)	6 (22,2)	-
• женщины, абс. (%)	19 (55,9)	21 (77,8)	
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	27 [20; 43]	53 [39; 58]	0,00004
Возраст на момент дебюта заболевания, лет, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	18 [9; 31]	41 [36; 50]	0,00004
Сопутствующая патология, абс. (%):			
• аллергический ринит	20 (58,8)	0 (0)	
• аллергический ринит + аллергический конъюнктивит	12 (35,3)	0 (0)	-
• полипозный риносинусит	0 (0)	5 (18,5)	
• полипозный риносинусит + непереносимость НПВП	0 (0)	6 (22,2)	
Отягощённая наследственность по бронхиальной астме, абс. (%)	15 (44,1)	6 (22,2)	0,001
Отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям, абс. (%)	19 (55,9)	0 (0)	0,001
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	23,4 [20,3; 27,1]	27,0 [23,9; 32,2]	0,0098
Общее число симптомов в неделю, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]:			
• дневных	6,0 [1,0; 13,5]	10,5 [7,0; 20,75]	0,018
• ночных	0 [0; 2]	3 [0; 7]	0,008
ОФВ <sub>1</sub> (% от должных величин), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	93,0 [63,3; 111,0]	79,0 [62,5; 90,0]	0,020
Число пациентов, у которых за предшествующий год зафиксированы обострения, требующие назначения сГКС и госпитализации; абс. (%)	9 (26,5)	10 (37,0)	0,520

**Примечание.** Статистическая значимость различий между группами 1 и 2 рассчитана с помощью теста Манна–Уитни. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду; сГКС — системные глюкокортикостероиды.

**Note:** Statistical significance was calculated using Mann–Whitney test between Group 1 and Group 2. НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs; ОФВ<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second; сГКС — systemic glucocorticosteroids.

раннем возрасте. Кроме того, выявлено, что у пациентов с аллергической БА с большей частотой отмечалась отягощённая наследственность по развитию аллергических заболеваний, а также наличие БА в семейном анамнезе ( $p=0,001$ ) (см. табл. 1).

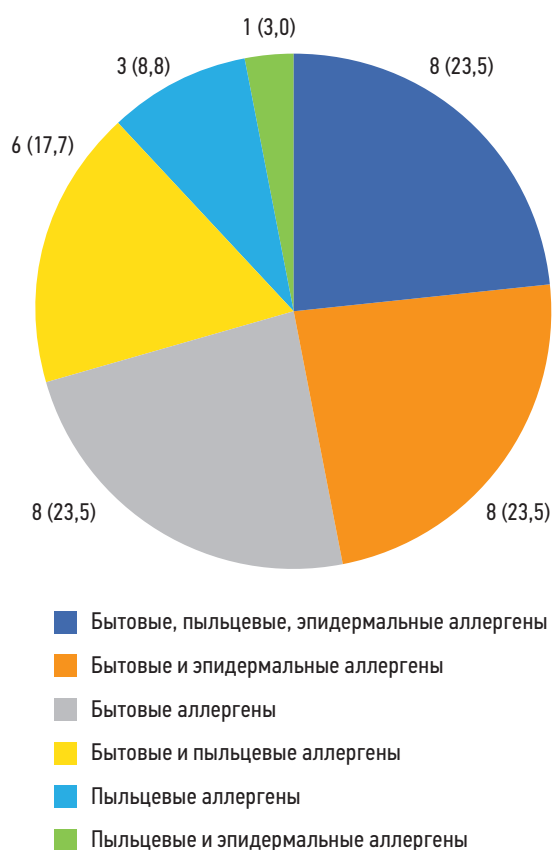
Указанные группы различались и по спектру сопутствующей патологии. Так, у 32 (94,1%) пациентов с аллергическим фенотипом БА в качестве сопутствующей патологии был выявлен аллергический ринит, из них у 12 установлено его сочетание с аллергическим конъюнктивитом. В свою очередь, у 11 (40,7%) пациентов с неаллергическим фенотипом БА диагностирован полипозный риносинусит, при этом у 6 пациентов наблюдалась непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Специфическое аллергологическое обследование выявило сенсibilизацию к неинфекционным алергенам у 100% пациентов с аллергическим фенотипом БА (рис. 1). При этом моносенсibilизация отмечалась только у 11 (32,4%) пациентов, в то время как полисенсibilизация подтверждена у большинства обследованных (у 23; 67,7%;  $p=0,002$ ) (см. рис. 1). У пациентов группы 2,

в отличие от группы 1, сенсibilизация к испытанным алергенам и по данным анамнеза отсутствовала.

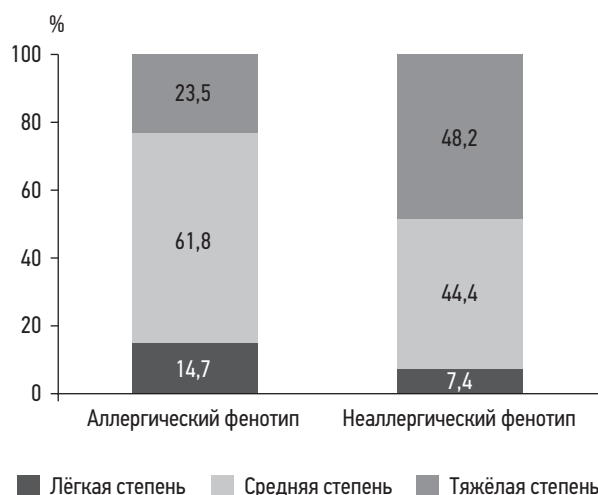
Результаты лабораторного исследования показали высокое абсолютное количество эозинофилов в периферической крови у пациентов обеих групп (291,8 [140,6; 516,5] и 286,0 кл/мкл [170,0; 451,0] соответственно), что свидетельствует о наличии эозинофильного воспаления, характерного для пациентов с Т2-эндотипом заболевания. Одновременно нами был исследован уровень общего IgE в сыворотке крови. Согласно полученным данным, его высокий уровень был выявлен только у пациентов с аллергическим фенотипом БА (251,5 [165,2; 496,1] и 61,0 МЕ/мл [24,0; 84,1] соответственно;  $p=0,0001$ ).

Следует отметить, что у пациентов обеих групп отмечалась различная частота дневных и ночных симптомов БА. Так, у пациентов с неаллергическим фенотипом отмечалась статистически значимо более высокая частота как дневных, так и ночных приступов затруднённого дыхания в неделю (см. табл. 1). Однако число пациентов, имеющих обострения, требующие назначения системных глюкокортикостероидов и последующей госпитализации, в предшествующий



**Рис. 1.** Спектр сенсibilизации у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы,  $n$  (%).

**Fig. 1.** Sensitization profile in patients with allergic asthma,  $n$  (%).



**Рис. 2.** Степень тяжести течения бронхиальной астмы в изученных группах.

**Fig. 2.** Asthma severity in the studied groups.

наблюдению год, статистически значимо не отличалось ( $p=0,520$ ). Оценка лёгочной функции показала достоверно более низкое значение ОФВ<sub>1</sub> (% от должных величин) у пациентов с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА,

чем у пациентов с аллергическим фенотипом заболевания. Медиана показателя составила 79,0 [62,5; 90,0] и 93,0% [63,3; 111,0] соответственно,  $p=0,02$ .

Таким образом, число пациентов с тяжёлым течением заболевания было статистически значимо выше в группе с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА ( $n=13$ , 48,2%;  $p=0,039$ ). В свою очередь, среди пациентов с аллергическим фенотипом БА преобладала доля пациентов со среднетяжёлым течением заболевания (рис. 2).

Согласно современным клиническим рекомендациям, установленный диагноз БА предполагает назначение систематической противовоспалительной терапии. Анализ проводимой базисной терапии у наблюдаемых пациентов выявил, что большее число пациентов с неаллергическим фенотипом БА (57,9%) в связи с тяжёлым течением болезни получали максимальный объём медикаментозной терапии, соответствующей 4-й и 5-й ступеням по GINA (Global Initiative for Asthma). Так, число пациентов, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в средних или высоких дозах в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) и системными ГКС (сГКС) либо ИГКС в сочетании с ДДБА и длительно действующими антихолинэргическими средствами (ДДАХ) и сГКС, было статистически значимо больше в группе 2 ( $n=5$ , 18,5%, против  $n=2$ , 5,9%, соответственно;  $p=0,001$ ). В свою очередь, пациенты с аллергическим фенотипом БА получали преимущественно терапию с использованием низких доз ИГКС/ДДБА (рис. 3).

Тем не менее у 10 (52,6%) пациентов в группе 1 и у 14 (73,7%) в группе 2 БА оставалась неконтролируемой, что подтверждают результаты теста АСТ. При этом медиана показателя в группе 2 была статистически значимо ниже аналогичного показателя в группе 1 (7 [6; 14,5] и 18 [9,5; 23] баллов соответственно,  $p=0,047$ ).

Необходимо отметить, что на момент осмотра 15 (44,1%) пациентов с аллергическим фенотипом БА и 8 (29,6%) пациентов с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА не получали базисной терапии ( $p=0,021$ ), что в значительном числе случаев было связано с низкой приверженностью к назначенному лечению либо с тем, что диагноз БА впервые был установлен в процессе проведения исследования.

Следующим этапом нашей работы было выявление предикторов тяжёлого течения БА. В качестве предикторов рассматривались следующие параметры: фенотип БА, пол, возраст (в том числе пожилой), общее количество дневных симптомов в неделю, общее количество ночных симптомов в неделю, количество обострений, требующих назначения сГКС и госпитализаций, ОФВ<sub>1</sub> (% от должных величин), индекс массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), наличие сопутствующей патологии (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, полипозный риносинусит, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов), курение, выявленная сенсibilизация к основным группам неинфекционных аллергенов, абсолютное количество эозинофилов периферической крови.

Проведённый однофакторный анализ показал, что фенотип БА является статистически значимым предиктором тяжести заболевания. Так, у пациентов с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА шанс более тяжёлого течения был в среднем в 3,14 [95% ДИ 1,09–9,58] раз выше по сравнению с пациентами с аллергическим фенотипом БА. В свою очередь, выявленная сенсibilизация была статистически значимо ассоциирована с более лёгким течением БА (0,3 [95% ДИ 0,1–0,85],  $p=0,026$ ), как и наличие сопутствующих заболеваний, таких как аллергический ринит и аллергический конъюнктивит (ОШ 0,29 [95% ДИ 0,09–0,84],  $p=0,026$ , и 0,16 [95% ДИ 0,03–0,61],  $p=0,013$ , соответственно). Нами выявлено, что увеличение возраста пациента на каждый год статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжёлого течения БА в среднем в 1,06 раза [95% ДИ 1,02–1,11] ( $p=0,002$ ). Одновременно с этим пожилой возраст пациента был статистически значимо ассоциирован с увеличением шансов более тяжёлого течения в 5,31 раза [95% ДИ 1,31–27,2] ( $p=0,026$ ). Независимо от фенотипа БА, увеличение общего количества дневных симптомов в неделю, общего числа ночных симптомов в неделю, числа обострений, требующих назначения сГКС, и количества госпитализаций из-за обострений было статистически значимо связано с более тяжёлой степенью БА в среднем в 1,05 [95% ДИ 1,01–1,11], 1,21 [95% ДИ 1,05–1,45], 3,46 [95% ДИ 1,68–10,19] и 4 [95% ДИ 1,75–12,32] раза соответственно. Кроме того, снижение ОФВ<sub>1</sub> также являлось статистически значимым предиктором более тяжёлого течения заболевания (ОШ 0,96 [95% ДИ 0,93–0,99]).

В последующем нами была составлена многофакторная модель предикторов тяжёлого течения БА, которая показала, что такие переменные, как возраст пациента на момент осмотра, увеличение числа ночных симптомов и низкое значение ОФВ<sub>1</sub>, ассоциированы с тяжёлым течением БА (табл. 2).

## Нежелательные явления

Побочные реакции отсутствовали.

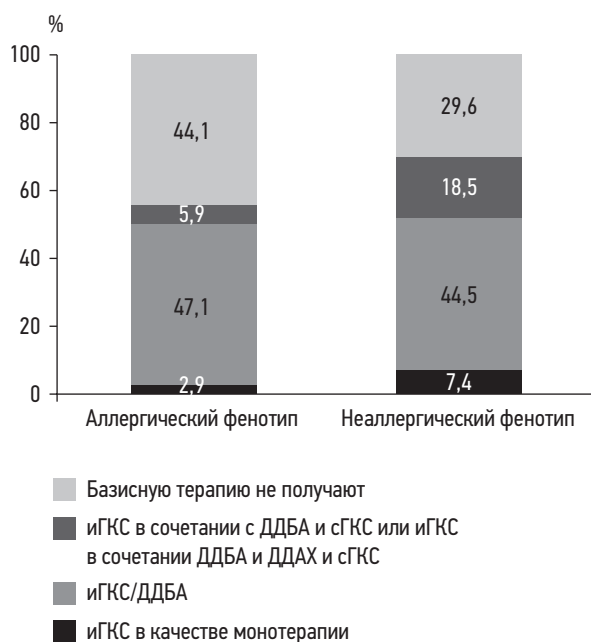
**Таблица 2.** Основные предикторы тяжёлого течения бронхиальной астмы

**Table 2.** Main predictors of asthma severity

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	$p$	VIF
Возраст на момент осмотра, лет	1,08 [1,02; 1,14]	0,006	1,17
Абсолютное число эозинофилов в периферической крови	1,07 [0,84; 1,37]	0,567	2,89
Число обострений, требующих госпитализации	2,98 [0,38; 23,62]	0,301	2,15
Общее число ночных симптомов в неделю	1,42 [1,01; 2,00]	0,041	1,31
ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	0,96 [0,92; 0,99]	0,03	1,13
Обострения, требующие назначения ГКС	1,19 [0,3; 4,62]	0,807	3,08

**Примечание.** ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду; ГКС — глюкокортикостероиды; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; VIF — фактор инфляции дисперсии.

**Note:** ОФВ<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second; ГКС — glucocorticosteroids; ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval; VIF — variance inflation factor.



**Рис. 3.** Характеристика базисной терапии. БА — бронхиальная астма; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; сГКС — системные глюкокортикостероиды; ДДАХ — длительно действующие антихолинергические средства.

**Fig. 3.** Controller medication characteristics. БА — bronchial asthma; иГКС — inhaled glucocorticosteroids; ДДБА — long-acting  $\beta_2$ -agonists; сГКС — systemic glucocorticosteroids; ДДАХ — long-acting anticholinergics.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Проведён сравнительный анализ клинических особенностей аллергического и неаллергического фенотипов Т2-эндотипа БА. Определены значимые предикторы тяжёлого течения заболевания на основе модели пропорциональных шансов.

## Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии клинико-анамнестических различий между аллергическим и неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА. Так, пациенты с аллергическим фенотипом БА на момент дебюта заболевания имели более ранний возраст по сравнению с пациентами с неаллергическим фенотипом БА. Подобные результаты сообщались J. Pakkasela и соавт. [13], которые в кросс-секционном исследовании показали, что пациенты с неаллергическим фенотипом болезни были статистически значимо старше пациентов с аллергическим фенотипом БА на момент постановки диагноза. Наряду с этим отягощённая наследственность по развитию атопических заболеваний в нашем исследовании отмечалась только у пациентов с аллергическим фенотипом БА, что также согласуется с данными литературы [14, 15].

Известно, что семейный анамнез по БА и другим аллергическим заболеваниям имеет прямую связь с наличием БА у пациентов [1, 16], при этом вероятность БА у ребёнка составляет 25%, если один из родителей имеет аллергическое заболевание, и возрастает до 40% у детей, у которых оба родителя имеют аллергические заболевания [15]. Кроме того, нами было показано, что у пациентов с аллергическим фенотипом БА превалирует полисенсibilизация к неинфекционным аллергенам (67,7%;  $p=0,002$ ). Аналогичные данные были получены E. Burtte и соавт. [17], которые выявили преобладание полисенсibilизации у 65% пациентов с БА и аллергическим ринитом. Учитывая патогенез формирования хронического воспаления в слизистой оболочке бронхов при аллергическом фенотипе БА, ожидаемым результатом оказался и повышенный уровень IgE только у пациентов группы 1, что неоднократно описано авторами предыдущих исследований [18, 19].

Следует отметить, что пациенты групп 1 и 2 различались и по спектру сопутствующей патологии. Так, у пациентов с аллергическим фенотипом БА превалировал аллергический ринит и его сочетание с аллергическим конъюнктивитом, что полностью соответствует результатам проведённых эпидемиологических исследований, которые показали, что у 40–90% пациентов с БА отмечаются симптомы аллергического ринита [20]. В свою очередь, в группе пациентов с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА в значительном числе случаев (40,7%) наблюдался полипозный риносинусит, нередко сочетающийся с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, что согласуется с опубликованными данными, согласно которым 45–76% пациентов с хроническим полипозным риносинуситом имеют симптомы БА, а в 14% случаев наблюдается сочетание хронического полипозного риносинусита с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов

[21–23]. При этом K. Hakansson и соавт. [24], сравнивая отдельные параметры, характеризующие различные фенотипы БА у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, не выявили взаимосвязи между атопией и хроническим полипозным риносинуситом. Кроме того, по данным некоторых авторов, неаллергический фенотип Т2-эндотипа БА чаще других был ассоциирован с центральным ожирением [13, 25]. Анализ полученных нами результатов также установил статистически значимо высокий индекс массы тела у пациентов с неаллергическим фенотипом заболевания.

Проведённый в последующем однофакторный анализ показал, что пациенты с неаллергическим фенотипом Т2-эндотипа БА имеют более высокий шанс развития тяжёлого течения заболевания. Именно в этой группе установлено статистически значимо более высокое число пациентов с тяжёлым течением заболевания и выявлены более низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с пациентами с аллергическим фенотипом заболевания, что выражалось в увеличении кратности дневных, ночных симптомов БА, несмотря на то, что количество обострений, требующих назначения сГКС и госпитализации, было сопоставимо в обеих группах. Нами установлено, что независимо от фенотипа БА увеличение ОФВ<sub>1</sub> было статистически значимо ассоциировано со снижением шансов более тяжёлого течения заболевания ( $p=0,004$ ). В целом, аналогичные данные были получены и другими исследователями, которые отмечали более тяжёлое течение неаллергического фенотипа Т2-эндотипа БА, а также более значимое снижение показателей функции лёгких у данной категории пациентов [13, 26, 27], а R.Y. Suruki и соавт. [28] показали, что пациенты с тяжёлым течением БА имеют более высокий риск развития обострений. Кроме того, некоторыми авторами выявлена взаимосвязь между степенью тяжести неаллергического фенотипа Т2-эндотипа БА и наличием хронического полипозного риносинусита, а также непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов [23, 29]. Однако нам подобной взаимосвязи выявить не удалось.

Как нами ранее отмечалось, в группе пациентов с аллергическим фенотипом БА доля пациентов с тяжёлым течением заболевания была меньше по сравнению с пациентами группы 2, у которых преобладало течение БА средней степени тяжести. При этом наличие таких сопутствующих заболеваний, как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, не ассоциировалось с увеличением шансов развития тяжёлого течения заболевания, что в целом согласуется с данными S. Toppila Salmi и соавт. [9]. Более того, указанная сопутствующая патология в нашем исследовании увеличивала шансы развития лёгкого течения БА.

Среди других предикторов тяжёлого течения БА в литературе отмечены пол и возраст пациентов [9, 30]. Нами показано, что пожилой возраст пациентов также статистически значимо увеличивал шанс тяжёлого течения БА.



В то же время проведённый нами однофакторный анализ не показал статистически значимого влияния пола пациента на шанс развития тяжёлого течения БА, хотя в литературе имеются данные о более тяжёлом течении БА у женщин, что связывают с влиянием гормонов яичников, таких как эстроген и прогестерон, на течение T2-воспаления [31].

Наконец, в качестве предиктора тяжёлого течения БА указывается наличие высокой эозинофилии периферической крови [32, 33]. Так, в работах под руководством J. Casciano [34] и J. Orpenheimer [35] показано, что тяжесть БА может быть ассоциирована с высоким уровнем эозинофилов периферической крови. В нашем исследовании у пациентов обеих групп отмечалось повышенное содержание эозинофилов. Однако проведённый однофакторный анализ показал, что показатель абсолютного количества эозинофилов не повышает риска развития тяжёлого течения заболевания.

На финальном этапе работы нами был проведён многофакторный анализ предикторов тяжёлого течения БА. В качестве независимых переменных методом отбора с исключением на основании информационного критерия Акаике были изучены следующие параметры: возраст пациентов на момент осмотра, абсолютное количество эозинофилов, количество госпитализаций по поводу обострений, число обострений, требующих назначения сГКС, общее число ночных симптомов в неделю и ОФВ<sub>1</sub> (процент от должного). Анализ полученных результатов показал, что абсолютное количество эозинофилов периферической крови, количество госпитализаций по причине обострений, а также наличие обострений, требующих назначения сГКС, статистически значимо не влияли на увеличение шансов тяжёлого течения БА. В свою очередь, возраст пациента на момент осмотра, увеличение числа ночных симптомов и низкое значение ОФВ<sub>1</sub> являются достоверными критериями увеличения риска тяжёлого течения БА.

### Ограничения исследования

Выявленные в исследовании предикторы тяжёлого течения БА имеют ограничения в связи с малым размером выборки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аллергический и неаллергический фенотипы T2-эндотипа БА имеют определённые клинические различия, которые возможно определить на этапе анализа клинико-anamnestических данных. Для пациентов с неаллергическим фенотипом T2-эндотипа БА характерны поздний дебют заболевания, отсутствие клинически значимой сенсibilизации, наличие сопутствующей патологии в виде полипозного риносинусита, сочетающегося в ряде случаев с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Кроме того, пациенты с указанным фенотипом БА чаще имеют тяжёлое течение заболевания.

Напротив, для пациентов с аллергической БА характерно раннее начало и более лёгкое течение заболевания, наличие в значительном числе случаев сопутствующего аллергического ринита и других аллергических заболеваний, а также клинически значимой сенсibilизации.

Полученные нами данные показали, что в качестве значимых предикторов тяжёлого течения БА необходимо рассматривать такие параметры, как количество ночных симптомов в неделю, низкое значение ОФВ<sub>1</sub> и возраст пациентов. Осведомлённость врачей первичного звена, а также специалистов узкого профиля (аллергологов, пульмонологов, оториноларингологов) в отношении факторов риска тяжёлого течения БА поможет более раннему выявлению пациентов с указанной патологией, а также назначению или своевременной коррекции базисной противовоспалительной терапии с целью профилактики тяжёлых обострений заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование проведено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-05-50094.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.Р. Хакимова — формирование групп пациентов с БА, обследование пациентов с БА, аналитическая оценка результатов, полученных в ходе исследования, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; А.Р. Валеева, Н.Ш. Курмаева — подбор пациентов с БА для обследования; О.В. Скороходкина — формирование концептуальной идеи и руководство исследованием, аналитическая оценка результатов, полученных в ходе исследования, написание текста и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This work was supported by Russian Foundation for Basic Research, project N 19-05-50094.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.R. Khakimova — formed a group of asthma patients and performed clinical examination of asthma patients, analyzed data, reviewed the literature, wrote the manuscript; A.R. Valeeva, N.Sh. Kurmaeva — selected patients with asthma; O.V. Skorokhodkina — shaped the conceptual framework, directed the project, analyzed data, wrote the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Режим доступа: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Дата обращения: 18.07.2023.
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Дата обращения: 23.05.2023.
3. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике // Пульмонология. 2020. Т. 30, N 4. С. 437–445. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445
4. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Respir J*. 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
5. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 2. С. 216–228. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
6. Nagase H., Adachi M., Matsunaga K., et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan // *Allergol Int*. 2020. Vol. 69, N 1. P. 53–60. doi: 10.1016/j.alit.2019.06.003
7. López-Tiro J., Contreras-Contreras A., Rodríguez-Arellano M.E., Costa-Urrutia P. Economic burden of severe asthma treatment: A real-life study // *World Allergy Organ J*. 2022. Vol. 15, N 7. P. 100662. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100662
8. Резолюция Круглого стола «Проблема легочных заболеваний в России» // X Всероссийский конгресс пациентов «Взаимодействие власти и пациентского сообщества как основа построения пациент-ориентированного здравоохранения в Российской Федерации», Москва, 29 ноября 2019 года. Режим доступа: <https://vspru.ru/media/853321/4.pdf>. Дата обращения: 12.07.2023.
9. Toppila-Salmi S., Lemmetyinen R., Chanoine S., et al. Risk factors for severe adult-onset asthma: A multi-factor approach // *BMC Pulm Med*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 214. doi: 10.1186/s12890-021-01578-4
10. Battaglia S., Benfante A., Spatafora M., Scichilone N. Asthma in the elderly: A different disease? // *Breathe (Sheff)*. 2016. Vol. 12, N 1. P. 18–28. doi: 10.1183/20734735.002816
11. Pavlidis S., Takahashi K., Kwong F., et al. “T2-high” in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin // *Eur Respir J*. 2019. Vol. 53, N 1. P. 180093. doi: 10.1183/13993003.00938-2018
12. Козлова О.А., Секички-Павленко О.О. Теоретические основания определения возрастных границ и возрастной структуры населения в контексте демографического старения // *Alter Economics*. 2022. Т. 19, № 3. С. 442–463. doi: 10.31063/AlterEconomics/2022.19-3.3
13. Pakkasa J., Ilmarinen P., Honkamäki J., et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma // *BMC Pulm Med*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 9. doi: 10.1186/s12890-019-1040-2
14. Litonjua A.A., Carey V.J., Burge H.A., et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol. 158, N 1. P. 176–181. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9710014
15. Akdis C.A., Agache I., editors. EAACI Global atlas of asthma. 2nd ed. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2021.
16. Rönmark E.P., Ekerljung L., Mincheva R., et al. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema: Results from West Sweden Asthma Study // *Clin Transl Allergy*. 2016, N 6. P. 28. doi: 10.1186/s13601-016-0112-0
17. Burte E., Bousquet J., Siroux V., et al. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: The EGEA study // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47, N 4. P. 520–529. doi: 10.1111/cea.12897
18. Agache I., Rocha C., Beltran J., et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines: Recommendations on the use of biologicals in severe asthma // *Allergy*. 2021. Vol. 75, N 5. P. 1043–1057. doi: 10.1111/all.14235
19. Mautucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? // *Respir Res*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 13. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
20. Vujnovic S.D., Domuz A. Epidemiological aspects of rhinitis and asthma: Comorbidity or united airway disease [интернет]. Asthma diagnosis and management: Approach based on phenotype and endotype. InTech, 2018. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76773>. Дата обращения: 07.07.2023.
21. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе // *Русский медицинский журнал*. 2015. N 18. С. 1132–1136.
22. Kowalski M.L., Agache I., Bavbek S., et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD): A EAACI position paper // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 1. P. 28–39. doi: 10.1111/all.13599
23. 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, N 3. P. 676–681.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
24. Hakansson K., Thomsen S.F., Konge L., et al. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Am J Rhinol Allergy*. 2014. Vol. 28, N 5. P. 383–387. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4076
25. Appleton S.L., Adams R.J., Wilson D.H., et al. North West Adelaide Health Study Team. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 118, N 6. P. 1284–1291. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.011
26. Romanet-Manent S., Charpin D., Magnan A., et al.; EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: What makes the difference? // *Allergy*. 2002. Vol. 57, N 7. P. 607–613. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x
27. De Nijs S.B., Venekamp L.N., Bel E.H. Adult-onset asthma: Is it really different? // *Eur Respir Rev*. 2013. Vol. 22, N 127. P. 44–52. doi: 10.1183/09059180.00007112
28. Suruki R.Y., Daugherty J.B., Boudiaf N., Albers F.C. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA // *BMC Pulm Med*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s12890-017-0409-3

29. Дынева М.Е., Курбачева О.М., Савлевич Е.Л. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 1. С. 16–25. doi: 10.36691/RJA185

30. Hirano T., Matsunaga K. Late-onset asthma: Current perspectives // *J Asthma Allergy*. 2018. N 11. P. 19–27. doi: 10.2147/JAA.S125948

31. Fuseini H., Newcomb D.C. Mechanisms driving gender differences in asthma // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017. Vol. 17, N 3. P. 19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1

32. Solomon Y., Malkamu B., Berhan A., et al. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with

the severity of asthma // *BMC Pulm Med*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 96. doi: 10.1186/s12890-023-02383-x

33. Boonpiyathad T., Sözen Z.C., Satitsuksanoa P., Akdis C.A. Immunologic mechanisms in asthma // *Semin Immunol*. 2019. N 46. P. 101333. doi: 10.1016/j.smim.2019.101333

34. Casciano J., Krishnan J.A., Small M.B., et al. Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma // *BMC Pulm Med*. 2016. Vol. 16, N 109. P. 1. doi: 10.1186/s12890-016-0271-8

35. Oppenheimer J., Hoyte F.C., Phipatanakul W., et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: Similarities, differences and misconceptions // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022. Vol. 129, N 2. P. 169–180. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.021

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed: 18.07.2023.

2. Clinical recommendations. Bronchial asthma. 2021. (In Russ). Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Accessed: 23.05.2023.

3. Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA. Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Pulmonology*. 2020;30(4):437–445. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445

4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013

5. Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonology*. 2019;29(2):216–228. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

6. Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int*. 2020;69(1):53–60. doi: 10.1016/j.alit.2019.06.003

7. López-Tiro J, Contreras-Contreras A, Rodríguez-Arellano ME, Costa-Urrutia P. Economic burden of severe asthma treatment: A real-life study. *World Allergy Organ J*. 2022;15(7):100662. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100662

8. Round table resolution. Lung diseases issue in Russia. In: X All-Russian Congress of Patients "Interaction of the authorities and the patient community as a basis for building patient-oriented healthcare in the Russian Federation". Moscow, November 29, 2019. (In Russ). Available from: <https://vspru.ru/media/853321/4.pdf>. Accessed: 12.07.2023.

9. Toppila-Salmi S, Lemmetyinen R, Chanoine S, et al. Risk factors for severe adult-onset asthma: A multi-factor approach. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):214. doi: 10.1186/s12890-021-01578-4

10. Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the elderly: A different disease? *Breathe (Sheff)*. 2016;12(1):18–28. doi: 10.1183/20734735.002816

11. Pavlidis S, Takahashi K, Kwong F, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800938. doi: 10.1183/13993003.00938-2018

12. Kozlova OA, Sekicki-Pavlenko OO. Theoretical framework for the socio-economic research on age and ageing in the context of contemporary demographic trends. *Alter Economics*. 2022;19(3):442–463. (In Russ). doi: 10.31063/AlterEconomics/2022.19-3.3

13. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):9. doi: 10.1186/s12890-019-1040-2

14. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):176–181. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9710014

15. Akdis CA, Agache I, editors. EAACI Global atlas of asthma. 2nd ed. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2021.

16. Rönmark EP, Ekerljung L, Mincheva R, et al. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema: Results from West Sweden Asthma Study. *Clin Transl Allergy*. 2016;(6):28. doi: 10.1186/s13601-016-0112-0

17. Burte E, Bousquet J, Siroux V, et al. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: The EGEA study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(4):520–529. doi: 10.1111/cea.12897

18. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines: Recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1043–1057. doi: 10.1111/all.14235

19. Maticucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0

20. Vujnovic SD, Domuz A. Epidemiological aspects of rhinitis and asthma: Comorbidity or united airway disease [Internet]. Asthma diagnosis and management: Approach based on phenotype and endotype. InTech; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76773>. Accessed: 07.07.2023.

21. Chichikova NV. Bronchial asthma and diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses: The unity of the pathological processes in the respiratory system. *Russ Med J*. 2015;(18):1132–1136. (In Russ).

22. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD): A EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28–39. doi: 10.1111/all.13599

23. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(3):676–681.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020

24. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, et al. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(5):383–387. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4076
25. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, et al.; North West Adelaide Health Study Team. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1284–1291. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.011
26. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, et al.; EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: What makes the difference? *Allergy*. 2002;57(7):607–613. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x
27. De Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: Is it really different? *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):44–52. doi: 10.1183/09059180.00007112
28. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):74. doi: 10.1186/s12890-017-0409-3
29. Dyneva ME, Kurbacheva OM, Savlevich EL. Bronchial asthma in combination with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Epidemiology, prevalence and peculiarities of their relationship. *Russ J Allergy*. 2018;15(1):16–25. (In Russ). doi: 10.36691/RJA185
30. Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: Current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;(11):19–27. doi: 10.2147/JAA.S125948
31. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1
32. Solomon Y, Malkamu B, Berhan A, et al. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):96. doi: 10.1186/s12890-023-02383-x
33. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019;(46):101333. doi: 10.1016/j.smim.2019.101333
34. Casciano J, Krishnan JA, Small MB, et al. Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):109. doi: 10.1186/s12890-016-0271-8
35. Oppenheimer J, Hoyte FC, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: Similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(2):169–180. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.021

## ОБ АВТОРАХ

### \* Хакимова Миляуша Рашитовна;

адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

ORCID: 0000-0002-3533-2596;

eLibrary SPIN: 1875-3934;

e-mail: mileushe7@gmail.com

### Валеева Алина Рамилевна;

ORCID: 0009-0007-6528-6774;

eLibrary SPIN: 1485-5669;

e-mail: aliv05@mail.ru

### Курмаева Найра Шафкатовна;

ORCID: 0000-0002-5505-4984;

eLibrary SPIN: 6678-2044;

e-mail: nkurmaeva@inbox.ru

### Скорородкина Олеся Валерьевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5793-5753;

eLibrary SPIN: 8649-6138;

e-mail: olesya-27@rambler.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Milyausha R. Khakimova;

address: 49 Butlerov street, 420012 Kazan, Russia;

ORCID: 0000-0002-3533-2596;

eLibrary SPIN: 1875-3934;

e-mail: mileushe7@gmail.com

### Alina R. Valeeva;

ORCID: 0009-0007-6528-6774;

eLibrary SPIN: 1485-5669;

e-mail: aliv05@mail.ru

### Naira Sh. Kurmaeva;

ORCID: 0000-0002-5505-4984;

eLibrary SPIN: 6678-2044;

e-mail: nkurmaeva@inbox.ru

### Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-5793-5753;

eLibrary SPIN: 8649-6138;

e-mail: olesya-27@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author