



Фатхутдинова Л.М.¹, Скороходкина О.В.¹, Яппарова Л.И.¹, Хакимова М.Р.¹,
Рахимзянов А.Р.¹, Абляева А.В.¹, Носков А.И.², Габидинова Г.Ф.¹,
Тимербулатова Г.А.^{1,3}, Залялов Р.Р.^{1,4}

Влияние мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на формирование и течение Т2-эндотипа бронхиальной астмы

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет имени А.Н. Туполева – КАИ», 420111, Казань, Россия;

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)», 420061, Казань, Россия;

⁴ГАУЗ «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр», 420073, Казань, Россия

Введение. Целью исследования явилось изучение влияния мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на формирование и течение аллергического и неаллергического фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы в ходе исследования типа «случай – контроль».

Материалы и методы. Пациентов с бронхиальной астмой отбирали в ходе обращений за медицинской помощью. Формирование групп проводили на основе критериев сопоставления (пол, возраст, индекс массы тела, уровень образования), дополняя сбором информации о потенциальных кофакторах. На основе массива данных мониторинга содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе г. Казани в зонах проживания определяли среднегодовые и максимальные концентрации фракций $PM_{2.5}$ и PM_{10} . В группу «случаев» вошли 40 пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы и 42 пациента с эозинофильным неаллергическим фенотипом, в группу сравнения – 48 человек. Дополнительно проведён отбор проб атмосферного воздуха при помощи восьмиступенчатого импактора для исследований на содержание бактериального эндотоксина и элементного состава аэрозоля.

Результаты. В зонах проживания пациентов с бронхиальной астмой в отличие от группы сравнения отмечены более высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами. Увеличение среднегодовой концентрации фракции $PM_{2.5}$ на 10 мкг/м^3 повышает шансы эозинофильного неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых в 4,76 раза. Шансы аллергического фенотипа бронхиальной астмы повышаются в присутствии бактериального эндотоксина в 1,32 раза на $0,01 \text{ ЕЭ/м}^3$ эндотоксина в размерной фракции 3,2–18 мкм. Более тяжёлое течение эозинофильного неаллергического фенотипа бронхиальной астмы отмечалось при более высоких среднегодовых концентрациях фракции $PM_{2.5}$. Для контроля заболеваемости аллергической астмой значение имело бактериальное загрязнение аэрозоля.

Ограничения исследования связаны с использованием геоинформационного подхода для оценки персонализированных среднегодовых и максимальных годовых концентраций.

Заключение. Показана роль мелкодисперсных взвешенных веществ в атмосферном воздухе в развитии бронхиальной астмы у взрослых и установлено участие различающихся механизмов (реакция эпителия на осаждение частиц в дыхательных путях или реакция на компонентный состав аэрозоля) в формировании клинической картины эозинофильного неаллергического и аллергического фенотипов бронхиальной астмы соответственно.

Ключевые слова: бронхиальная астма; Т2-эндотип; аллергический фенотип; эозинофильный неаллергический фенотип; $PM_{2.5}$; PM_{10} ; бактериальный эндотоксин; исследование «случай – контроль»

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Фатхутдинова Л.М., Скороходкина О.В., Яппарова Л.И., Хакимова М.Р., Рахимзянов А.Р., Абляева А.В., Носков А.И., Габидинова Г.Ф., Тимербулатова Г.А., Залялов Р.Р. Влияние мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на формирование и течение Т2-эндотипа бронхиальной астмы. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(12): 1469–1475. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1469-1475> <https://elibrary.ru/galvny>

Для корреспонденции: Фатхутдинова Лилия Минвагизовна, доктор мед. наук, зав. каф. гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань. E-mail: liliya.fatkhutdinova@kazangmu.ru

Участие авторов: Фатхутдинова Л.М. – концепция и дизайн исследования, анализ материала, обобщение полученных материалов, написание статьи, редактирование, подготовка статьи к публикации; Скороходкина О.В. – подбор пациентов с бронхиальной астмой и группы сравнения, обобщение полученных результатов, редактирование текста; Хакимова М.Р. – медицинский осмотр пациентов с бронхиальной астмой и группы сравнения, обобщение полученных данных; Рахимзянов А.Р. – медицинский осмотр пациентов с бронхиальной астмой и группы сравнения, обобщение полученных данных; Яппарова Л.И. – отбор проб атмосферного воздуха на импактор, гравиметрический анализ и характеристика бактериального загрязнения аэрозоля, обобщение полученных данных; Абляева А.В. – анкетирование участников исследования, анализ и обобщение данных; Габидинова Г.Ф. – статистическая обработка полученных результатов, подготовка графиков, редактирование текста; Носков А.И. – исследование дисперсности и состава взвешенных веществ в атмосферном воздухе методом просвечивающей электронной микроскопии, обобщение данных; Тимербулатова Г.А. – анализ массива данных по мониторингу содержания мелкодисперсных взвешенных веществ, анализ и обобщение данных, редактирование текста; Залялов Р.Р. – дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-05-50094.

Поступила: 12.10.2022 / Принята к печати: 08.12.2022 / Опубликована: 12.01.2023

Liliya M. Fatkhutdinova¹, Olesya V. Skorohodkina¹, Laila I. Yapparova¹,
Milyausha R. Khakimova¹, Alfrid R. Rakhimzyanov¹, Anastasiya V. Ablyayeva¹,
Aleksei I. Noskov², Gulnaz F. Gabidinova¹, Gyuzel A. Timerbulatova^{1,3}, Ramil R. Zalyalov^{1,4}

The effect of fine suspended particles in the atmospheric air on the formation and course of the T2 endotype of bronchial asthma: a case-control study

¹Kazan State Medical University, Kazan, 420012, Russian Federation;

²Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev, Kazan, 420111, Russian Federation;

³Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, Kazan, 420061, Russian Federation;

⁴Republican Medical Center for Information and Analysis, Kazan, 420073, Russian Federation

The aim of the study was to investigate the effect of fine suspended particles in the atmospheric air on the formation and course of allergic and non-allergic phenotypes of the T2 endotype of bronchial asthma (BA) using the case-control study.

Materials and methods. BA patients were selected in the course of seeking medical help. The groups were formed on the base of matching criteria (gender, age, body mass index, level of education), supplemented by the collection of information about potential cofounders. Based on the data on monitoring the content of fine suspended particles in the atmospheric air of Kazan, the average annual and maximum concentrations of PM_{2.5} and PM₁₀ fractions were determined in the residential areas. The group of “cases” included forty patients with an allergic phenotype and 42 patients with an eosinophilic non-allergic phenotype of bronchial asthma, the control group included forty eight people. Additionally, sampling of atmospheric air was carried out using an 8-stage impactor to assess the content of bacterial endotoxin, and elemental composition.

Results. Higher levels of pollution with fine suspended particles were demonstrated in the areas of residence of BA patients, comparing to the control group. An increase in the average annual concentration of the PM_{2.5} by 10 µg/m³ increases the odds of the eosinophilic non-allergic BA phenotype in adults by 4.76 times. The odds of the allergic phenotype of bronchial asthma increases in the presence of bacterial endotoxin – 1.32 times per 0.01 EU/m³ of endotoxin in the 3.2–18 µm size fraction. A more severe course of the eosinophilic non-allergic BA phenotype was noted at higher average annual concentrations of the PM_{2.5}. The control of allergic asthma depends on the bacterial contamination of the aerosol.

Limitations of the study are related to the use of geospatial approach to assess personalized average annual and maximum annual concentrations.

Conclusion. The role of fine suspended particles in the atmospheric air in the development of bronchial asthma in adults has been shown. Various mechanisms were established to be involved in the formation of the clinical picture of the eosinophilic non-allergic and allergic phenotypes of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma; T2 endotype; allergic phenotype; eosinophilic non-allergic phenotype; PM_{2.5}; PM₁₀; bacterial endotoxin; case-control study

Compliance with ethical standards: the Local ethics committee of the Kazan State Medical University approved this study.

For citation: Fatkhutdinova L.M., Skorohodkina O.V., Yapparova L.I., Khakimova M.R., Rakhimzyanov A.R., Ablyayeva A.V., Noskov A.I., Gabidinova G.F., Timerbulatova G.A., Zalyalov R.R. The effect of fine suspended particles in the atmospheric air on the formation and course of the T2 endotype of bronchial asthma: a case-control study. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(12): 1469-1475. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1469-1475> <https://elibrary.ru/galvny> (In Russian)

For correspondence: Liliya M. Fatkhutdinova, MD, PhD, head of the Department of Hygiene and Occupational Medicine, Kazan, 420012, Russian Federation. E-mail: liliya.fatkhutdinova@kazangmu.ru

Information about the authors:

Fatkhutdinova L.M., <https://orcid.org/0000-0001-9506-563X>

Khakimova M.R., <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>

Yapparova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-3558-8807>

Gabidinova G.F., <https://orcid.org/0000-0003-2616-5017>

Timerbulatova G.A., <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>

Skorohodkina O.V., <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>

Rakhimzyanov A.R., <https://orcid.org/0000-0003-4311-2005>

Ablyayeva A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>

Noskov A.I., <https://orcid.org/0000-0002-7346-9753>

Zalyalov R.R., <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>

Contribution: Fatkhutdinova L.M. – the concept and design of the study, data analysis and interpretation, writing the article, editing, preparing the article for publication; Skorohodkina O.V. – selection of patients with bronchial asthma and comparison group, data analysis and interpretation, text editing; Khakimova M.R. – medical examination of patients with bronchial asthma and comparison group, data analysis and interpretation; Yapparova L.I. – atmospheric air sampling using the impactor, gravimetric analysis and characterization of aerosol bacterial contamination, data interpretation; Ablyayeva A.V. – survey of study participants on the presence of factors that increase the risk of bronchial asthma, data analysis and interpretation; Gabidinova G.F. – statistical processing of the results, preparation of graphs, text editing; Noskov A.I. – TEM analysis of the size distribution and composition of sampled aerosol particles, data analysis and interpretation; Timerbulatova G.A. – analysis of the data on monitoring the content of fine suspended particles in the atmospheric air of Kazan, data analysis and interpretation, text editing; Zalyalov R.R. – study design, data analysis and interpretation, text editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The reported study was funded by RFBR, project number 19-05-50094.

Received: October 12, 2022 / Accepted: December 8, 2022 / Published: January 12, 2023

Введение

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний у детей и взрослых, характеризующееся вариабельными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока [1]. Глобальная распространённость диагностированной врачом астмы у взрослых составляет 4,3% (95%-й ДИ 4,2–4,4) с большими различиями между странами [2].

Астма представляет собой заболевание, в основе развития которого лежат различные процессы. Известные варианты

сочетания демографических, клинических и (или) патофизиологических характеристик называют фенотипами бронхиальной астмы [3, 4]. Фенотипическая гетерогенность этого заболевания исследована путём анализа большого количества подробно охарактеризованных пациентов, что позволило сгруппировать их в несколько фенотипических кластеров с учётом возраста, пола, функции лёгких, обращаемости за медицинской помощью, индекса массы тела [5, 6]. Определение фенотипических особенностей заболевания позволяет применять персонализированные подходы в лечении и диагностике этого заболевания [4]. Среди фенотипов бронхи-

альной астмы выделяют аллергическую и неаллергическую астму, различающиеся по наличию атопии, типу воспаления дыхательных путей, чувствительности к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [3, 4]. Выявление гетерогенной структуры бронхиальной астмы ставит вопрос о том, может ли эта неоднородность объясняться определёнными клеточными и молекулярными механизмами. Предполагается, что эндотипы бронхиальной астмы лучше объясняют её особенности [7]. В частности, T2-эндотип бронхиальной астмы характеризуется развитием эозинофильного воспаления на слизистой оболочке бронхов, высоким уровнем воспалительного ответа 2-го типа в дыхательных путях [7, 8] и более тяжёлым течением [3, 4].

Факторы окружающей среды могут вносить свой вклад в формирование и проявления бронхиальной астмы [4], при этом загрязнение атмосферного воздуха взвешенными и газообразными веществами всё чаще признаётся возможным фактором риска [4, 9]. Доказательства, подтверждающие связь между воздействием загрязнений воздуха на детей в раннем возрасте и развитием астмы, продолжают накапливаться [10–13], в то время как сведения об этиологической роли взвешенных веществ в атмосферном воздухе в формировании астмы у взрослых недостаточны и противоречивы [14–19]. Известно, что бронхиальная астма у взрослых в отличие от бронхиальной астмы у детей имеет определённые особенности и связана с другими факторами риска [20]. Среди взрослых астма чаще встречается у женщин, характеризуется редкой ремиссией и повышенной смертностью; тяжесть астмы связана с высоким уровнем IgE, повышенным FeNO, эозинофилией, ожирением, курением и низким социально-экономическим статусом [20]. Механизмы, посредством которых загрязнение воздуха взвешенными веществами может вызывать формирование бронхиальной астмы, остаются во многом неизвестными. В первую очередь это касается понимания патогенетических путей, посредством которых воздействие взвешенных частиц способствует возникновению астмы у пациентов с фенотипом неаллергической бронхиальной астмы [9]. Предполагается роль четырёх основных механизмов: окислительный стресс и повреждение тканей, ремоделирование дыхательных путей, воспалительная реакция и иммунный ответ, а также усиление сенсибилизации дыхательных путей к аэроаллергенам [21].

Цель работы – изучение влияния мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на формирование и течение аллергического и неаллергического фенотипов T2-эндотипа бронхиальной астмы в ходе исследования типа «случай – контроль».

Материалы и методы

Пациентов с бронхиальной астмой отбирали в ходе обзоров за медицинской помощью («случаи»). В группу сравнения вошли лица, не страдающие бронхиальной астмой («контроли»). Формирование групп проводили на основе критериев включения (исключения) и критериев сопоставления, дополняя сбором информации о потенциальных кофакторах. Набор пациентов и лиц из группы сравнения проводили на базе Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ (г. Казань) и ООО «Клинико-диагностический центр «Йасин» (г. Казань).

Диагноз бронхиальной астмы и её фенотип – атопическая (аллергическая) или эозинофильная (неаллергическая) – устанавливали на основании обследования, предусмотренного стандартами диагностики заболевания [3, 4]. Для выявления фенотипа проводили специфическое аллергологическое обследование. При наличии показаний пациентов направляли на консультации к оториноларингологу, пульмонологу. Уровень контроля бронхиальной астмы оценивали с помощью теста по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ) [22]. Вероятный T2-эндотип бронхиальной астмы определяли по абсолютному числу эозинофилов в крови (≥ 150 клеток/мкл).

Всего осмотрены 156 пациентов с бронхиальной астмой, из них в группу «случаев» отобраны 82 пациента (40 пациентов с аллергическим фенотипом, 42 пациента с эозинофильным неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы). Критериями включения пациентов в группу «случаев» являлись: 1) возраст от 18 до 65 лет; 2) подтверждённый клинический диагноз бронхиальной астмы – аллергический или эозинофильный неаллергический фенотип; 3) получение индивидуального согласия на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из группы «случаев» являлись: 1) проведённая ранее или проводимая на момент исследования аллерген-специфическая иммунотерапия и биологическая терапия; 2) другие фенотипы бронхиальной астмы. Группу сравнения (48 человек) подбирали по следующим критериям сопоставления: 1) соответствие распределения «контролей» распределению «случаев» по полу, возрасту (в интервале до 10 лет), индексу массы тела (до 23,9; 24–29,9; 30 кг/м² и более), уровню образования (среднее, среднее специальное, высшее); 2) исключение диагноза бронхиальной астмы и других хронических респираторных заболеваний; 3) получение индивидуального согласия на участие в исследовании. Характеристика групп исследования по критериям сопоставления приведена в табл. 1.

Для углублённого анализа сопоставимости групп исследования «случай – контроль» у всех участников дополнительно собирали информацию о наличии факторов, повышающих риск развития бронхиальной астмы [3, 4, 15–20]: бронхиальная астма у родственников (наследственность), курение (да, иногда, нет) и пассивное курение (число часов в неделю), наличие вредных профессиональных факторов (контакт с аэрозолями, химическими веществами, биологическими агентами, охлаждающий или нагревающий микроклимат, тяжёлый труд) в настоящее время и (или) в прошлом, психосоциальные производственные факторы (при помощи шкал вопросника JCQ [23] в версии вопросника «Рабочее место и стресс» (РАМИС) [24], являющегося русскоязычной валидированной адаптацией шкал JCQ), ежедневное потребление не менее трёх порций овощей и фруктов, ежедневное употребление пищевых источников омега-3 жирной кислоты), семейное положение, социально-демографические характеристики, уровень социального стресса (метод социальных лестниц [25], модифицированная шкала индекса уровня жизни [26], шкала жизненных событий [27]), уровень личностной тревожности (шкала личностной тревожности вопросника Спилбергера–Ханина [28]), уровень физической активности по вопроснику IPAQ [29].

Больные бронхиальной астмой ожидаемо чаще отмечали наличие наследственной предрасположенности: 60 и 37,5% в группах больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой соответственно против 6,25% в группе сравнения ($p < 0,05$ для обоих сравнений). По остальным критериям группа пациентов с аллергической бронхиальной астмой статистически значимо не отличалась от группы сравнения за исключением большей доли лиц с высоким уровнем социального стресса по шкале жизненных событий. Пациенты с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы были старше группы сравнения (в пределах, определённых дизайном исследования) и имели более высокий индекс массы тела; при сравнении групп по категориям индекса массы тела различия не являлись статистически значимыми. В этой же группе пациентов была выше доля неработающих лиц, а также чаще отмечался контакт с биологическими агентами на рабочем месте. Выявленные различия корректировали в дальнейшем при статистическом анализе.

Характеристику уровней загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами в зонах проживания лиц, включённых в исследование, проводили при помощи геоинформационного подхода на основе массива данных мониторинга содержания мелкодисперсных взвешенных веществ в атмосферном воздухе г. Казани. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» (<https://fbuz16.ru>) проводит контроль содержания

Таблица 1 / Table 1

Характеристика групп исследования по критериям сопоставления: пациенты с аллергической бронхиальной астмой, пациенты с неаллергической бронхиальной астмой, группа сравнения

Characteristics of study groups by matching criteria: patients with allergic bronchial asthma, patients with non-allergic bronchial asthma, the reference group

Социально-демографические показатели Socio-demographic characteristics	Бронхиальная астма* / Bronchial asthma*		Группа сравнения Comparison group n = 48
	аллергическая n = 40	неаллергическая non-allergic n = 42	
Пол: женщины / мужчины, % Gender: females/males, %	57.5 / 42.5	78.6 / 21.4	58.3 / 41.7
Возраст, лет (<i>Me</i> и интервал Q_1 – Q_3) Age, years (<i>Me</i> and interquartile range Q_1 – Q_3)	33.5 (22.4–45.3)	42.7 (35.4–58.2)	33.1 (23.5–46.1)
ИМТ, кг/м ² (<i>Me</i> и интервал Q_1 – Q_3) BMI, kg/m ² (<i>Me</i> and interquartile range Q_1 – Q_3)	24.2 (21.4–26.8)	26.4 (23.4–30.1)*	23.8 (20.7–27.4)
ИМТ: до 24,9 / 25–29,9 / 30 и более кг/м ² , % BMI: up to 24.9 / 25–29.9 / 30 and more kg/m ² , %	61.1 / 33.3 / 5.6	40.0 / 32.5 / 28.2	55.3 / 31.9 / 12.8
Образование: среднее / среднее специальное / высшее, % Education: secondary / college / higher, %	23.5 / 17.7 / 58.8	0 / 47.6 / 52.4	12.5 / 20.9 / 66.6

Примечание. * – $p < 0,05$ – уровни статистической значимости p рассчитаны с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни для количественных переменных и критерия χ^2 для качественных переменных в сравнениях: «неаллергическая БА – группа сравнения», «аллергическая БА – группа сравнения».

Note: * – the levels of statistical significance p were calculated using the non-parametric Mann–Whitney test for quantitative variables and the χ^2 test for qualitative variables in comparisons: non-allergic asthma – comparison group, allergic asthma – comparison group; * – $p < 0.05$.

взвешенных веществ в атмосферном воздухе с использованием анализатора пыли DustTrak™ II Aerosol Monitor 8530 (TSI Inc., США), на 15 постах наблюдения (мониторинговые точки), расположенных в жилых зонах Казани. Для лиц, включённых в исследование, определяли усреднённые и максимальные за период 2014–2020 гг. среднегодовые концентрации фракций $PM_{2,5}$ и PM_{10} взвешенных веществ с учётом замеров в мониторинговых точках, наиболее приближенных к адресу проживания (среднее расстояние от мониторинговой точки составляло $2,15 \pm 0,18$ км). Данные, полученные в мониторинговой точке, могли быть соотнесены с несколькими участниками исследования.

Для углублённой характеристики элементного состава и бактериального загрязнения аэрозоля проведён самостоятельный отбор проб атмосферного воздуха в 8 точках, соответствующих зонам проживания пациентов с бронхиальной астмой (33 человека) и лиц из группы сравнения (32 человека). Отбор атмосферного воздуха осуществляли с учётом температурных ограничений работы оборудования в летне-осенний период (июнь – октябрь) с помощью восьмиступенчатого каскадного импактора MOUDI 100NR (TSI, США) для фракционного отбора проб аэрозолей на гидрофобные фильтры из поливинилхлорида (PVC504700, Millipore, Германия). В каждой точке пробы отбирали 4 раза в сутки по 15 мин со скоростью 30 л/мин на одни и те же фильтры. Содержание бактериального эндотоксина (БЭ) определяли во фракции с размерами частиц менее 3,2 мкм и во фракции с размерами частиц 3,2–18 мкм. В условиях биобокса каждую группу фильтров переносили с пробирку с 20 мл 0,025% раствора Твин-20 в ЛАЛ-воде и подвергали 30-минутной обработке в ультразвуковой ванне. Супернатант исследовали на количественное содержание бактериального эндотоксина кинетическим методом¹ [30] в ООО НПО «ЛАЛ-Центр» (г. Москва). Содержание эндотоксина в 20 мл супернатанта (ЕЭ/мл) пересчитывали на объём воздуха, отобранного в каждой точке и приведённого к стандартным условиям (температура плюс 20 °С и давление

760 мм рт. ст.). Часть каждого фильтра с размерной фракцией менее 3,2 мкм (с учётом малой дисперсности частиц сажи и металлических включений) исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа (Carl Zeiss Auriga, Германия) на базе центра «Прикладные нанотехнологии» КНИТУ-КАИ (г. Казань); элементный состав оценивали с помощью энергодисперсионной спектроскопии.

Статистическое сравнение групп осуществляли при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для количественных переменных (с учётом отличия распределения количественных переменных от нормального распределения) и критерия χ -квадрат для качественных переменных. С применением метода логистической регрессии рассчитывали скорректированные отношения шансов с 95%-ми доверительными интервалами для аллергического и эозинофильного неаллергического фенотипов бронхиальной астмы в сравнении с контрольной группой в зависимости от уровней экспозиционных параметров, характеризующих загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами. Влияние потенциальных кофакторов оценивали в ходе статистического анализа с применением пошаговой процедуры. В финальные модели вошло от одного до трёх кофакторов (из 40 проанализированных переменных). Сравнение пациентов с разной степенью контроля бронхиальной астмы по отдельным показателям загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами проводили при помощи линейных регрессионных моделей. Статистическую обработку и визуализацию данных осуществляли в программной среде R (версия 4.0.5) [31].

Результаты

Медианы усреднённых за период 2014–2020 гг. среднегодовых концентрации фракции $PM_{2,5}$ в зонах проживания больных бронхиальной астмой (независимо от фенотипа) превышали предельно допустимые значения, принятые в Российской Федерации (25 и 160 мкг/м³ соответственно)², в 1,2 и 1,1 раза. Для фракции PM_{10} среднегодовая концентрация превышала нормативные значения PM_{10} (40 мкг/м³)

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV) (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 31 октября 2018 г.). Доступно: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/11/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xiv-izdaniya>

² СанПиН 1.2.3685–21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Доступно: <https://base.garant.ru/400274954/>

Таблица 2 / Table 2

Отношения шансов (95%-е доверительные интервалы), рассчитанные по моделям логистической регрессии, для оценки риска неаллергического и аллергического фенотипов бронхиальной астмы в зависимости от уровней отдельных параметров загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами

Odds ratios (95% confidence intervals) calculated using logistic regression models to assess the risk of non-allergic and allergic phenotypes of bronchial asthma, depending on the levels of parameters of ambient air pollution with particulate matter confidence interval

Параметр Parameter	Бронхиальная астма / Bronchial asthma			
	неаллергическая non-allergic		аллергическая allergic	
	ОШ / OR	95% ДИ / CI	ОШ / OR	95% ДИ / CI
Среднегодовая концентрация фракций PM _{2.5} и PM ₁₀ (мониторинговые данные для зоны проживания) за период 2014–2020 гг.: The average annual concentration of the PM _{2.5} and PM ₁₀ fraction (monitoring data for the residential area) for the period 2014–2020:				
PM _{2.5}				
усреднённая, шаг – 1 мкг/м ³ (averaged, increment – 1 µg/m ³)	4.76	1.67–24.40 ¹	4.52	0.91–55.68 ³
максимальная, шаг – 10 мкг/м ³ (maximal, increment – 10 µg/m ³)	1.17	1.00–1.42 ²	1.13	0.88–1.58 ³
PM ₁₀				
усреднённая, шаг – 1 мкг/м ³ (averaged, 1 µg/m ³)	1.71	1.23–2.92 ¹	1.84	0.95–5.27 ³
максимальная, шаг – 10 мкг/м ³ (maximal, increment – 10 µg/m ³)	1.12	1.02–1.25 ²	1.11	0.95–1.35 ³
Доля углерода в составе аэрозоля, размерная фракция < 3,2 мкм (импактор, замер в зоне проживания), шаг – 1% Fraction of carbon in the aerosol composition, size fraction < 3.2 µm (impactor, measured at the address of residence), increment – 1%	1.16	0.98–1.47 ²	1.45	1.02–2.52 ³
Содержание бактериального эндотоксина (импактор, замер в зоне проживания), шаг – 0,01 ЕЭ/м ³ Bacterial endotoxin (impactor, measured at the address of residence), increment – 0,01 EU/m ³				
в размерной фракции < 3,2 мкм (in the size fraction < 3.2 µm)	2.03	0.81–6.47 ²	1.12	0.94–1.42 ³
в размерной фракции 3,2–18 мкм (in the size fraction 3.2–18 µm)	3.19	1.61–8.51 ²	1.32	1.08–2.00 ³
Пассивное курение, шаг – 1 ч/неделя / Passive smoking, increment – 1 hour/week	1.90	0.69–8.681 ²	3.24	1.28–14.79 ²

Примечание. Скорректированное с учётом кофакторов отношение шансов (ОШ) с 95%-ми доверительными интервалами (95%-й ДИ):
¹ – кофакторы в модели логистической регрессии: возраст, наследственность по БА, концентрация БЭ в размерной фракции < 3,2 мкм;
² – кофакторы: возраст, наследственность по БА; ³ – кофакторы: наследственность по БА, пассивное курение; ⁴ – кофактор: наследственность по БА.

Note: Cofounder-adjusted odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95% CI): ¹ – Confounders in the logistic regression model: age, heredity for BA, concentration of bacterial endotoxin in the size fraction < 3.2 µm; ² – Confounders: age, heredity for BA; ³ – Confounders: heredity for BA, passive smoking; ⁴ – Confounder: heredity for BA.

в 2,3 раза, а максимальная среднегодовая концентрация (300 мкг/м³) – в 1,2 раза. В группе сравнения уровни загрязнения атмосферного воздуха фракциями взвешенных веществ соответствовали допустимым концентрациям, за исключением максимальных среднегодовых концентраций. Элементный состав аэрозоля представлен в основном углеродом. Бактериальная контаминация по уровню бактериального эндотоксина выявлена как для фракции с аэродинамическим размером менее 3,2 мкм, так и для фракции 3,2–18 мкм. Различия между группами пациентов и группой сравнения (непараметрический критерий Манна–Уитни) являлись статистически значимыми, свидетельствуя о более высоком уровне загрязнения взвешенными частицами, а также более высоком содержании углерода и бактериального эндотоксина в зонах проживания больных бронхиальной астмой.

Несмотря на существенно более высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха, отмеченный для фракции PM₁₀, включающей частицы с диаметром до 10 мкм, исследование показало ведущую роль фракции с диаметром частиц менее 2,5 мкм для больных с эозинофильным неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы (табл. 2). Установлено, что увеличение среднегодовой концентрации фракции PM_{2.5} на 10 мкг/м³ статистически значимо повышает риск данного фенотипа бронхиальной астмы у взрослых: отношение шансов, скорректированное с учётом кофакторов (наследственность по астме, возраст, концентрация бактериального эндотоксина во фракции с размером частиц ме-

нее 3,2 мкм), составило 4,76 (95%-й ДИ 1,67–24,40). Отношения шансов, отражающие влияние фракции PM₁₀, были ниже 2,0.

Не выявлено статистически значимой связи аллергического фенотипа бронхиальной астмы с массовыми концентрациями взвешенных веществ в атмосферном воздухе. При этом установлена роль бактериального и химического загрязнения воздуха: скорректированное с учётом кофакторов отношение шансов для повышения недельной продолжительности пассивного курения на 1 ч составило 3,24 (95%-й ДИ 1,28–14,79); для увеличения концентрации бактериального эндотоксина, обнаруженного во фракции с размерами частиц 3,2–18 мкм, – 1,32 (95%-й ДИ 1,08–2,00); для увеличения доли углерода в элементном составе аэрозоля на 1% – 1,45 (95%-й ДИ 1,02–2,52).

Эозинофильная неаллергическая бронхиальная астма лучше контролировалась при более низких среднегодовых концентрациях фракции PM_{2.5}: коэффициенты линейной регрессии для сравнений «контролируемая – частично контролируемая БА» и «контролируемая – неконтролируемая БА» равны 0,012 ($p = 0,09$) и 0,013 ($p = 0,02$) соответственно (модель PM_{2.5}Avг (мг/м³) ~ b₁₁ · Степень контроля неаллергической БА (1 – контролируемая, 2 – частично контролируемая, 3 – неконтролируемая) + b₂ · Возраст (число лет) + b₃ · Наследственность по БА (нет/да) + b₄ · ИМТ (кг/м²)).

В случае аллергической астмы значение имело бактериальное загрязнение фракции аэрозоля: 3,2–18 мк:

коэффициенты линейной регрессии для сравнений «контролируемая – частично контролируемая БА» и «контролируемая – неконтролируемая БА» равны 0,020 ($p = 0,04$) и 0,027 ($p = 0,01$) соответственно (модель БЭ ($\text{ЕУ}/\text{м}^3$) $\sim b_{11} \cdot$ Степень контроля аллергической БА (1 – контролируемая, 2 – частично контролируемая, 3 – неконтролируемая) + $b_2 \cdot$ Возраст (число лет) + $b_3 \cdot$ Наследственность по БА (нет/да) + $b_4 \cdot$ ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$). Таким образом, подтверждено значение различных физико-химических характеристик аэрозоля взвешенных веществ в патогенезе и клиническом течении разных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о роли мелкодисперсных взвешенных веществ в атмосферном воздухе в развитии бронхиальной астмы у взрослых, а также позволяют предположить участие различных механизмов в формировании клинической картины эозинофильного неаллергического и аллергического фенотипов бронхиальной астмы.

В научной литературе, в первую очередь в теоретических обзорах фундаментальных исследований, ранее высказывалось предположение, что бронхиальная астма, обусловленная воздействием взвешенных в воздухе веществ, может быть описана отдельным фенотипом, а её патогенез отличается от патогенеза аллергической бронхиальной астмы [7, 8]. При аллергической астме аллергены индуцируют иммунный ответ с активацией Th2-лимфоцитов, которые секретируют характерный спектр цитокинов, вызывают активацию В-лимфоцитов с последующей выработкой аллерген-специфических IgE и запускают каскад реакций, приводящий к формированию эозинофильного воспаления [32]. При вдыхании взвешенных частиц первоначальные механизмы могут включать повреждение эпителия дыхательных путей, активацию Toll- и NOD-подобных рецепторов, рецептора эпителиального фактора роста EGFR и запуск оксидативного стресса с последующей активацией транскрипционного фактора NF- κ B и экспрессией провоспалительных цитокинов.

Полученные результаты подтверждают гипотезу о различных механизмах ответа на вдыхание аэрозоля мелкодисперсных взвешенных веществ: при неаллергической астме – реакция эпителия на осаждение частиц в дыхательных путях, а при аллергической астме – реакция на компонентный состав аэрозоля.

Ограничения исследования связаны с тем, что в качестве параметров экспозиции использованы среднегодовые и максимальные годовые концентрации, полученные в ходе многолетнего (2014–2020 гг.) наблюдения загрязнения атмосферного воздуха г. Казани взвешенными веществами в

отдельных мониторинговых точках. Применение усреднённых многолетних концентраций фракций $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} в качестве параметров экспозиции позволяет оценить долгосрочные тренды и находит широкое применение в аналогичных исследованиях [10, 16–19]. В представленной работе массовые концентрации фракций $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} в зонах проживания лиц, включённых в исследование, определяли на основе геопространственного подхода с учётом расстояния от мониторинговой точки до адреса проживания. С учётом значимости фактора загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами представляется перспективным внесение изменений в программы социально-гигиенического мониторинга с проведением регулярных замеров по геопространственной сетке $1 \text{ км} \times 1 \text{ км}$ [33], что позволит планировать долгосрочные лонгитудинальные наблюдения за состоянием здоровья населения.

Заключение

В зонах проживания больных бронхиальной астмой в отличие от группы сравнения отмечались более высокие уровни загрязнения взвешенными частицами (фракции PM_{10} и $\text{PM}_{2,5}$). Исследование «случай – контроль» показала роль мелкодисперсных взвешенных веществ в атмосферном воздухе в развитии бронхиальной астмы у взрослых. Установлено, что увеличение среднегодовой концентрации фракции $\text{PM}_{2,5}$ на $10 \text{ мкг}/\text{м}^3$ повышает шансы эозинофильного неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых в 4,76 раза. Шансы аллергического фенотипа бронхиальной астмы повышаются в присутствии бактериального эндотоксина в 1,32 раза на $0,01 \text{ ЕЭ}/\text{м}^3$ эндотоксина во фракции с преимущественным осаждением в трахеобронхиальном отделе дыхательной системы ($3,2\text{--}18 \text{ мкм}$), а также с увеличением доли углерода в элементном составе аэрозоля – в 1,45 раза при увеличении доли углерода на 1%. Пассивное курение является самостоятельным фактором риска аллергической бронхиальной астмы. Степень контроля отдельных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы зависела от присутствия в атмосферном воздухе мелкодисперсных взвешенных частиц. Более тяжёлое течение эозинофильного неаллергического фенотипа бронхиальной астмы отмечалось, как правило, при среднегодовых концентрациях фракции $\text{PM}_{2,5}$, превышающих предельно допустимую концентрацию $25 \text{ мкг}/\text{м}^3$. Для контроля аллергической астмы имело значение бактериальное загрязнение атмосферного аэрозоля.

Таким образом, загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами должно учитываться как при разработке популяционных программ по профилактике бронхиальной астмы, так и при подборе персонализированных рекомендаций для больных с различными фенотипами бронхиальной астмы.

Литература

(п.п. 1–3, 5–13, 15–23, 25, 27, 29–33 см. References)

4. Российское Респираторное Общество. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации; 2021. Доступно: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
14. Фатхутдинова Л.М., Тафеева Е.А., Тимербуллатова Г.А., Залялов Р.Р. Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102(6): 862–76. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-862>
24. Фатхутдинова Л.М., Леонтьева Е.А. Мониторинг рабочего стресса как составная часть системы управления охраной труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (1): 28–32.
26. Тихонова Н.Е., Давыдова Н.М., Попова И.П. Индекс уровня жизни и модель стратификации российского общества. *Социологические исследования*. 2004; (6): 120–30.
28. Гребень Н.Ф. *Психологические тесты для профессионалов*. Минск: Современная школа; 2007.

References

1. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet*. 2018; 391(10122): 783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
2. To T., Stanoevic S., Moores G., Gershon A.S., Bateman E.D., Cruz A.A., et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12: 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
4. Russian Respiratory Society. Bronchial asthma. Clinical recommendations; 2021. Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian)

Original article

5. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E., Berry M.A., Thomas M., Brightling C.E., et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(3): 218–24. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
6. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(4): 315–23. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
7. Bontinck A., Maes T., Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr. Opin. Pulmonary Med.* 2020; 26(1): 10–9. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000644>
8. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15(1): 57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
9. Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014; 383(9928): 1581–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60617-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60617-6)
10. Anderson H.R., Favarato G., Atkinson R.W. Longterm exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual. Atmos. Health.* 2013; 6(1): 47–56. <https://doi.org/10.1007/s11869-011-0144-5>
11. Bowatte G., Lodge C., Lowe A.J., Erbas B., Perret J., Abramson M.J., et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy.* 2015; 70(3): 245–56. <https://doi.org/10.1111/all.12561>
12. Khreis H., Kelly C., Tate J., Parslow R., Lucas K., Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 2017; 100: 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.012>
13. Han K., Ran Z., Wang X., Wu Q., Zhan N., Yi Z., et al. Traffic-related organic and inorganic air pollution and risk of development of childhood asthma: A meta-analysis. *Environ. Res.* 2021; 194: 110493. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110493>
14. Fatkhutdinova L.M., Tafeeva E.A., Timerbulatova G.A., Zalyalov R.R. Health risks of air pollution with fine particulate matter. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2021; 102(6): 862–76. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-862> (in Russian)
15. Künzli N., Bridevaux P.O., Liu L.J., Garcia-Esteban R., Schindler C., Gerbase M.W., et al. Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax.* 2009; 64(8): 664–70. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.110031>
16. Jacquemin B., Siroux V., Sanchez M., Carsin A.E., Schikowski T., Adam M., et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(6): 613–21. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408206>
17. Requia W.J., Adams M.D., Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: A spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales. *Sci. Total. Environ.* 2017; 584–585: 1077–83. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.166>
18. Lee D.W., Han C.W., Hong Y.C., Oh J.M., Bae H.J., Kim S., et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incident asthma among elderly adults. *Chemosphere.* 2021; 272: 129619. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129619>
19. Young M.T., Sandler D.P., DeRoo L.A., Vedal S., Kaufman J.D., London S.J. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190(8): 914–21. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0525OC>
20. Trivedi M., Denton E. Asthma in children and adults-what are the differences and what can they tell us about asthma? *Front. Pediatr.* 2019; 7: 256. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00256>
21. Gowers A.M., Cullinan P., Ayres J.G., Anderson H.R., Strachan D.P., Holgate S.T., et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology.* 2012; 17(6): 887–98. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02195.x>
22. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H., Ferrie P.J., King D.R. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(4): 902–7. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999>
23. Karasek R., Theorell T. *Healthy Work: Stress, Productivity, and the Reconstruction of Working Life.* New York: Basic Books; 1990.
24. Fatkhutdinova L.M., Leont'eva E.A. Monitoring work stress as a part of occupational hygiene management. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2018; (1): 28–32. (in Russian)
25. Adler N.E., Epel E.S., Castellazzo G., Ickovics, J.R. Relationship of subjective and objective social status with psychological and physiological functioning: Preliminary data in healthy, White women. *Health Psychol.* 2000; 19(6): 586–92. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.19.6.586>
26. Tikhonova N.E., Davydova N.M., Popova I.P. Living level index and stratification model of Russian society. *Sotsiologicheskie issledovaniya.* 2004; (6): 120–30. (in Russian)
27. Holmes T.H., Rahe R.H. The social readjustment scale. *J. Psychosom. Res.* 1967; 11(2): 213–8. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)
28. Greben' N.F. *Psychological Tests for Professionals [Psikhologicheskie testy dlya professionalov].* Minsk: Sovremennaya shkola; 2007. (in Russian)
29. International Physical Activity Questionnaire. Available at: <https://sites.google.com/site/theipaq/>
30. Khan M.S., Coulibaly S., Matsumoto T., Yano Y., Miura M., Nagasaka Y., et al. Association of airborne particles, protein, and endotoxin with emergency department visits for asthma in Kyoto, Japan. *Environ. Health Prev. Med.* 2018; 23(1): 41. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0731-2>
31. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, Austria; 2021. Available at: <https://www.R-project.org/>
32. Brusselle G., Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11(Suppl. 5): S322–8. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201403-118AW>
33. Ouédraogo A.M., Crighton E.J., Sawada M., To T., Brand K., Lavigne E. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a Bayesian approach. *PLoS One.* 2018; 13(12): e0208205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208205>