

**КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

© Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский, Ю.С. Иванчук, Я.С. Шкатова, Р.Е. Токмачев

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Российская Федерация

Представлен обзор литературы, в котором приводятся результаты исследований, посвященных изучению распространенности коморбидной патологии у пациентов с бронхиальной астмой (БА), а также половым и возрастным характеристикам сопутствующих заболеваний у таких пациентов. Более половины пациентов с БА страдают от наличия сопутствующей патологии, которая отрицательно сказывается на клиническом течении астмы, а также уровне качества жизни. Количество хронических сопутствующих заболеваний увеличивается с возрастом в среднем до 5 коморбидных состояний у пациентов с БА в возрасте 75 лет и старше. Наиболее часто встречающимися заболеваниями, распространенность которых увеличивается с возрастом, являются сердечно-сосудистые, офтальмологические и отоларингологические заболевания и заболевания опорно-двигательного аппарата. Пациенты женского пола с бронхиальной астмой, как правило, чаще страдают от наличия сопутствующих заболеваний, а также имеют в среднем большее количество коморбидных патологий по сравнению с мужчинами. Коморбидными заболеваниями с наибольшей разницей в распространенности по полу являются рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, заболевания щитовидной железы, мигрень и остеопороз, которые преобладают у женщин. Среди факторов и механизмов, оказывающих влияние на наличие и течение сопутствующей патологии у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, выделяют факторы, оказывающие влияния до рождения и в раннем детстве, системное воспаление, гиперинсулинемию, лейкотриены и митохондриальную дисфункцию. Несмотря на обширный объем данных, результаты исследований зачастую достаточно противоречивы, необходимо дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе взаимосвязи коморбидной патологии и бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пол, возраст, качество жизни, сопутствующие заболевания.

**COMORBID PATHOLOGY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA:
LITERATURE REVIEW**

L.V. Tribuntseva, A.V. Budnevsky, Yu.S. Ivanchuk, Ya.S. Shkatova, R.E. Tokmachev

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

The article contains a literature review that presents the results of studies of the prevalence of comorbidity in patients with bronchial asthma (BA), as well as the gender- and age-related characteristics of comorbidity in such patients. More than half of asthma patients suffer from the comorbid pathology, which negatively affects the clinical course of asthma, as well as the quality of life. The number of chronic comorbid diseases increases with age, on average to 5 comorbid

conditions in BA patients aged 75 years and older. The most common diseases, the prevalence of which increases with age, are cardiovascular, ophthalmological and otolaryngological diseases and diseases of the musculoskeletal system. Female patients with BA, as a rule, are more likely to suffer from comorbid diseases, and on average have more comorbid pathologies than men. The comorbid diseases with the largest gender difference in prevalence are recurrent urinary tract infection, thyroid diseases, migraine and osteoporosis, which are prevalent in women. Among the factors and mechanisms influencing the presence and course of comorbid pathology in asthma patients, there are factors that have an effect before birth and during early childhood, systemic inflammation, hyperinsulinemia, leukotrienes and mitochondrial dysfunction. Despite the vast amount of data, research results are often quite contradictory; further investigations of the mechanisms underlying the relationship between comorbid pathology and asthma are necessary.

Keywords: *asthma; sex; age; quality of life; comorbidity.*

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1]. Согласно статистике Минздрава, в России количество пациентов, страдающих астмой, превышает 1,5 миллионов человек. По статистическим данным США, от БА страдают более чем 25 миллионов американцев, распространенность варьирует в различных штатах – от 7,3 до 13,2%. Согласно утверждениям ВОЗ, во всем мире БА страдает более 339 миллионов человек.

За последние годы большое внимание уделялось коморбидным заболеваниям у пациентов с БА, анализировалось их влияние на прогноз и процесс лечения астмы. Ряд исследований показал, что наличие коморбидных патологий взаимосвязано с недостаточным контролем астмы, более частыми обращениями за медицинской помощью и более низким качеством жизни [2]. Более того, повторяющиеся обострения астмы связаны с конкретными сопутствующими заболеваниями, которые требуют дополнительных терапевтических вмешательств [3]. У пожилых людей сопутствующие заболевания также связаны с более высокой смертностью и плохой приверженностью к лечению [4]. Немаловажен также тот факт, что коморбидные

заболевания встречаются у пациентов с БА значительно чаще по сравнению с популяцией в целом [5]. Популяционное исследование, проведенное в Шотландии, показало, что 62,6% пациентов с астмой имели хотя бы одно сопутствующее заболевание, а 16,3% – 4 или более [6]. В Соединенных Штатах о наличии по крайней мере 1 сопутствующего не респираторного заболевания сообщили 54% взрослых, страдающих астмой [7]. В аналогичном исследовании, проведенном в Великобритании, 63% пациентов с астмой имели как минимум 1 сопутствующее заболевание [6]. Согласно обширному мета-анализу Su X., et al., у пациентов с астмой по сравнению с группой контроля были более распространены следующие заболевания: сердечно-сосудистые (отношение шансов (ОШ): [95% ДИ] 1,90 [1,70, 2,14]; $p < 0,00001$), заболевания сосудов головного мозга (ОШ 1,44 [1,29, 1,60]; $p < 0,00001$), ожирение (ОШ 1,51 [1,14, 2,01]); $p < 0,00001$), артериальная гипертензия (ОШ 1,66 [1,47, 1,88]; $p < 0,00001$), сахарный диабет (ОШ 1,25 [1,08, 1,44]; $p < 0,00001$), другие метаболические и эндокринные сопутствующие заболевания (ОШ 1,60 [1,40, 1,83]; $p < 0,00001$), психические и неврологические заболевания (ОШ 1,62 [1,44, 1,82]; $p < 0,00001$), заболевания кишечника и мочевыводящих путей (ОШ 1,91 [1,47, 2,49]; $p < 0,00001$), рак (ОШ 1,17 [1,10, 1,25]; $p < 0,00001$) и респираторные заболевания (ОШ 5,60 [4,22, 7,44]; $p < 0,00001$) [8]. В свою очередь, наличие одних коморбидных патологий

может также способствовать развитию других сопутствующих заболеваний. Проводя сравнительный анализ коморбидных патологий у 292 страдающих ожирением и 383 не страдающих ожирением астматиков, Shah R., et al. обнаружили, что распространенность сахарного диабета, липидных нарушений и артериальной гипертензии была значительно выше у страдающих ожирением астматиков [9].

Особенности коморбидных заболеваний в зависимости от пола и возраста

С возрастом количество коморбидных патологий у больных астмой увеличивается. Tsai C.-L., et al. в выборке из 1195 109 пациентов с астмой обнаружили, что распространенность 10 выбранных сопутствующих заболеваний составляла <1% у пациентов в возрасте до 18 лет, 3,4% в возрастной группе от 18 до 54 лет и 12% у пациентов старше 55 лет [10]. Среди молодых пациентов с астмой 34% имели одно сопутствующее заболевание и только 11% страдали от 2 и более коморбидных патологий [5]. В других исследованиях также сообщалось о значительно более высокой распространенности сопутствующих заболеваний у пожилых астматиков по сравнению с пациентами не пожилого возраста [11].

Veenendaal M., et al. в ретроспективном когортном исследовании, включившем 32787 астматиков в возрасте 16 и более лет, анализировали распространённость 76 коморбидных заболеваний, входящих в 14 категорий [12]. Артериальная гипертензия (20,1%), остеоартрит (11,5%), экзема (11,5%), диспепсия (10,7%) и ХОБЛ (9,5%) были наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями вне зависимости от пола и возраста. Количество хронических сопутствующих заболеваний увеличивалось с возрастом в среднем до 5 коморбидных состояний у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Авторами было установлено, что распространенность большинства категорий заболеваний увеличивается с возрастом (включая эндокринные, урологические заболевания, заболевания дыхательной, пищеварительной систем), при этом сердечно-сосудистые заболевания являют-

ся наиболее распространенными в возрастной группе старше 75 лет (82,1%), на втором месте находятся офтальмологические и отоларингологические заболевания (51,2%) и на третьем месте – заболевания опорно-двигательного аппарата (49,7%). Однако распространенность кожных заболеваний была наиболее высокой в возрастной группе 16-29 лет (21,5%) и снижалась с возрастом. Пик психических расстройств пришелся на 30-44 года (16,7%), после чего распространенность снижалась.

Veenendaal M., et al. были также выявлены половые различия касательно коморбидных патологий у астматиков [12]. Среди пациентов всех возрастов 40,4% пациентов мужского пола и 47,9% пациентов женского пола имели два или более сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$). Как правило, пациенты женского пола с БА имели более высокое среднее количество сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами мужского пола ($p < 0,001$), но эта разница больше не наблюдалась в возрастной группе старше 75 лет. Коморбидными заболеваниями с наибольшей разницей в распространенности по полу были: рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей (ОШ; [95% ДИ]: 9,27; 6,75-12,75), заболевания щитовидной железы (ОШ 5,03; 4,35-5,83), мигрень (ОШ 4,35; 3,51-5,40) и остеопороз (ОШ 4,19; 3,50-5,02), которые преобладали у женщин. При этом по сравнению с пациентами мужского пола, пациенты женского пола показали более высокую вероятность наличия коморбидной патологии по восьми категориям заболеваний: неврологические (ОШ; 95% ДИ: 2,01; 1,76-2,29), заболевания кровеносной / лимфатической системы (ОШ 1,83; 1,38-2,42) и заболевания опорно-двигательного аппарата (ОР 1,82; 1,69-1,95). Пациенты женского пола имели более низкую вероятность рака легких (ОШ 0,59; 0,42-0,84), урогенитальных заболеваний (ОШ 0,82; 0,75-0,89) и заболеваний глаз / ушей (ОШ 0,89; 0,82-0,97).

Противоречивые данные были получены Cazzola M., et al., которые проанализировали 909 638 астматиков старше 14 лет [13]. В их исследовании среди пациентов с

астмой женский пол был в большей степени ассоциирован с сердечной недостаточностью, но не со стенокардией и острым или перенесенным инфарктом миокарда. У мужчин не было никакой связи между астмой и острым или перенесенным инфарктом миокарда; более того, у мужчин астма не была ассоциирована с эссенциальной артериальной гипертензией. Однако в отличие от женщин, у мужчин наблюдалась связь между астмой и стенокардией. У женщин взаимосвязь между сахарным диабетом, дислипидемией, остеопорозом, депрессией, ГЭРБ и астмой была сильнее, чем у мужчин. У мужчин не было связи между астмой и диабетом, тогда как связь между астмой и аллергическим ринитом и риносинуситом была сильнее, чем у женщин.

Большую распространенность и количество коморбидных заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами некоторые авторы связывают с тем, что женщины чаще, чем мужчины обращаются за медицинской помощью, однако причины половых различий коморбидных заболеваний требуют более тщательного изучения [14].

Коморбидная патология и астма: механизмы влияния факторов до рождения и в раннем детстве

Питание матери, наличие у матери вредных привычек, загрязнение воздуха и осложнения беременности влияют на метаболическое здоровье детей и риск развития у них хронических заболеваний в более позднем возрасте. Например, ожирение матери связано как с повышенным риском инсулинорезистентности, так и астмы у детей в детстве [15]. Кроме того, низкий вес при рождении связан с повышенным риском развития астмы, артериальной гипертензии, сахарного диабета или заболеваний сердца к 50 годам жизни [16]. Эти риски могут быть опосредованы структурными, метаболическими или эпигенетическими изменениями, которые происходят у плода в ответ на неблагоприятную среду внутриутробного развития, например, такими как метилирование ДНК или гистонов и ацетилирование гистонов в генах плода, важных для липидного, углеводного обмена или им-

мунной системы, что, вероятно, является одним из механизмов, которым можно объяснить поздние риски и более частое возникновение многих метаболических и других хронических заболеваний [17].

Тяжелый стресс в раннем детстве связан с развитием депрессии, а также астмы в более позднем возрасте [18]. Тяжелый детский стресс предрасполагает к устойчиво высокому воспалительному статусу организма (уровни С-реактивного белка и интерлейкина-6), который сохраняется до зрелого возраста. У пациентов с тяжелыми стрессами в детстве системные уровни воспалительных цитокинов также были выше в ответ на тяжелый стресс во взрослом возрасте по сравнению с пациентами без тяжелого стресса в детстве [19]. Постоянно активированные воспалительные пути могут повышать восприимчивость к другим хроническим воспалительным заболеваниям.

Системное воспаление

Системное воспаление характерно для ожирения, сахарного диабета, депрессии и некоторых фенотипов астмы, обуславливая возможную связь между этими заболеваниями [20]. Системное воспаление вызывается жировой тканью при ожирении или может развиваться, например, в ответ на тяжелый стресс; оно характеризуется повышенным уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, интерлейкин- (ИЛ-) 6, ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли (ФНО-) α и лептин. Повышенный уровень ИЛ-6, СРБ и CD163 (маркера активации макрофагов) был связан со снижением функции легких (особенно при тяжелой астме) и нейтрофильным воспалением дыхательных путей [21]. ИЛ-6 обладает широким воздействием на врожденный иммунитет и, как предполагается, играет активную роль в патогенезе астмы. ИЛ-6 может влиять на развитие астмы, например, путем усиления рекрутирования нейтрофилов и дифференцировки Т-хелперов в клетки Th2 или Th17, а также путем стимуляции выработки ИЛ-13 Т-хелперами. Клетки Th17 в свою очередь участвуют в рекрутировании нейтрофилов; они устойчивы к глюкокортико-стероидам и

играют важную роль в течении тяжелой нейтрофильной астмы [22]. В случае с астмой, ассоциированной с высоким уровнем Th2 / Th17 клеток в бронхиальном лаваже (БАЛ), отмечалась резистентность к лечению глюкокортикостероидами [23]. Учитывая, что пациенты, страдающие астмой и ожирением, менее чувствительны к лечению стероидами, индукция Th2 / Th17 или Th17 с помощью ИЛ-6 может играть значительную роль в течении заболевания. Ожирение стимулирует системное воспаление, а цитокины системного воспаления приводят к повышению уровня Th17-клеток, а также ИЛ-17 у пациентов с ожирением и с диабетом 2 типа. Более того, 3-кратное увеличение Th17-клеток было продемонстрировано в жировой ткани у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью по сравнению с инсулиночувствительными пациентами с ожирением [24]. Таким образом, клетки Th17 могут индуцироваться в среде системного воспаления и играть роль в патогенезе как инсулинорезистентности, так и астмы.

Хронический стресс может привести к нарушению регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, долгосрочному повышению уровня кортизола, устойчивости к глюкокортикостероидам и системному воспалению. Цитокины, повышенные во время системного воспаления, могут вызывать такие симптомы, как усталость и потеря аппетита, которые пересекаются с симптомами депрессии. Кроме того, при депрессии наблюдается снижение нейротрансмиссии серотонина, а воспалительные цитокины повышают уровень фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, который разрушает наиболее важный предшественник серотонина, триптофан [25].

Адипокины

Адипокины широко изучались в контексте поиска связи между ожирением и астмой. Адипокины представляют собой группу цитокинов, продуцируемых жировой тканью, и содержат медиаторы с провоспалительными (например, лептин и резистин) и противовоспалительными (например, адипонектин) функциями. Уровни

лептина в сыворотке крови увеличиваются с ростом индекса массы тела (ИМТ) и выше у женщин [26]. У пациентов с ожирением и астмой количество макрофагов и уровни лептина были повышены в висцеральном жире по сравнению с контрольной группой с ожирением, а реактивность дыхательных путей коррелировала с экспрессией лептина висцеральным жиром [27]. Как метаболическое воспаление висцерального жира и задействованных медиаторов приводит к гиперчувствительности дыхательных путей, остается неизвестным. Рецепторы адипокинов экспрессируются в эпителии дыхательных путей и гладкомышечных клетках, а также в эозинофилах, что позволяет предположить прямое воздействие на структурные и воспалительные клетки дыхательных путей [28].

Адипонектин – это адипокин, обладающий сенсibiliзирующим к инсулину и противовоспалительным действием, и низкий уровень адипонектина ассоциирован как с астмой, так и с метаболическими нарушениями [29]. Адипонектин циркулирует в крови в мультимерных формах с низкой, средней или высокой молекулярной массой, и их распределение отличается у мужчин и женщин; разные варианты взаимосвязей были обнаружены между уровнями адипонектина и метаболическими заболеваниями и астмой у мужчин и женщин, и механизмы могут быть в значительной степени специфичными для пола [29]. В ряде исследований было продемонстрировано, что адипонектин подавляет активацию многих провоспалительных молекул в адипоцитах и макрофагах, а также то, что влияние адипонектина на воспаление зависит от фенотипа макрофагов. В классически активированных макрофагах (M1) мышей адипонектин увеличивал уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-12, но в альтернативно активированных макрофагах (M2) он увеличивал продукцию противовоспалительного ИЛ-10 [30]. Хотя макрофаги M2 преобладают при аллергической астме, ожирение связано с увеличением макрофагов M1, по крайней мере, в жировой ткани, и,

таким образом, адипонектин может фактически оказывать провоспалительное действие при состояниях, связанных с ожирением. Необходимы дополнительные исследования для уточнения механизма действия адипонектина.

Гипергликемия и гиперинсулинемия

Исследования показали, что у пациентов с диабетом (без астмы) функция легких на 3-10% ниже (в большей степени ЖЕЛ, чем ОФВ1) по сравнению с пациентами без диабета, и эта взаимосвязь не зависела от ожирения или курения. В продольных исследованиях также было показано, что снижение показателей функции внешнего дыхания (в основном ЖЕЛ) позволяет прогнозировать возникновение диабета [31].

Экспериментальные исследования и разработка формулы инсулина для ингаляций предоставили результаты исследований, посвященных прямому воздействию глюкозы и инсулина на легкие. В экспериментальных исследованиях было показано, что инсулин способствует образованию гладкомышечных клеток дыхательных путей с повышенной сократимостью, способствуя экспрессии ламинина [32]. В исследовании реакции на вдыхание инсулина больными диабетом было выявлено наличие кашля и снижение ОФВ1 [33]. Инсулин также способствует пролиферации и дифференцировке фибробластов, что приводит к отложению коллагена, тем самым способствуя ремоделированию дыхательных путей [33]. *In vitro* было показано, что высокая концентрация глюкозы повышает чувствительность гладкомышечных клеток дыхательных путей к сократительным агентам и усиливает высвобождение внутриклеточного кальция [33]. В целом, хронически высокие уровни инсулина или глюкозы в легких могут способствовать гиперчувствительности дыхательных путей и ремоделированию дыхательных путей и, таким образом, способствовать снижению функции легких или возникновению астмы у пациентов с диабетом. Другими механизмами, позволяющими объяснить снижение функции легких у пациентов с диабетом, являются микроангиопатия альвеолярных

капилляров и легочных артериол, а также вегетативная нейропатия.

Гипергликемическое состояние часто встречается у пациентов с обострениями астмы, и, как правило, у пациентов с астмой описаны нарушения метаболизма глюкозы, даже при отсутствии каких-либо факторов риска диабета [33]. Гипергликемическое состояние может быть результатом лечения системными глюкокортикостероидами и / или β 2-агонистами. Глюкокортикостероиды способствуют глюконеогенезу в печени и противодействуют инсулиновому ответу в скелетных мышцах и жировой ткани, что приводит к гипергликемии.

Лейкотриены

Лейкотриены, вероятно, могут быть вовлечены во взаимосвязь между астмой и сердечно-сосудистыми заболеваниями. При астме цистеинил лейкотриены (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) являются хорошо известными медиаторами сужения бронхов, выработки слизи, рекрутирования воспалительных клеток в дыхательные пути, и вырабатываются в основном эозинофилами и тучными клетками. Лейкотриены образуются в результате активации 5-липоксигеназы (5-LO). Фермент 5-LO активируется также при атеросклеротических процессах, и увеличение количества 5-LO клеток было описано во время прогрессирования ишемической болезни сердца [34]. Кроме того, более высокое количество 5-LO клеток было обнаружено в образцах атеросклеротических бляшек от бессимптомных пациентов и пациентов с симптомами со стенозом внутренней сонной артерии. Образцы бляшек у этих пациентов с симптомами также показали более высокие уровни и металлопротеиназ активного матрикса (ММП) 2 и 9. ММП способствуют развитию инфаркта миокарда, приводя к разрыву атеросклеротической бляшки. Мужские гормоны оказывали подавляющее действие на продукты 5-LO, тогда как эстрадиол стимулировал высвобождение цистеинил лейкотриена C₄ из тучных клеток *in vitro* [35]. Эти данные, вероятно, могут объяснить результаты исследования Cazzola M., et al., где у мужчин не было

никакой связи между астмой и острым или перенесенным инфарктом миокарда.

Митохондриальная дисфункция

Митохондриальная дисфункция была предложена как общий патогенетический механизм ожирения, метаболического синдрома и астмы [36]. Дисфункция митохондрий и более высокий уровень окислительного повреждения митохондрий также описаны у пациентов с большим депрессивным расстройством [37]. У лиц с ожирением избыток калорий приводит к перегрузке митохондрий, что приводит к перепроизводству активных форм кислорода, повреждению митохондриальных (и клеточных) компонентов и митохондриальной потере. Дисфункция митохондрий приводит к неполному окислению жирных кислот и увеличению циркулирующих липидов. Некоторые метаболически активные липиды подавляют передачу сигналов инсулина и могут способствовать развитию инсулинорезистентности. Ситуация усугубляется малоподвижностью, поскольку физическая активность – это способ повышения митохондриальной активности. Подобные изменения митохондриальной функции происходят и в пожилом возрасте. Митохондриальная дисфункция также была показана при экспериментальной аллергической астме у мышей [38]. Астма связана с оксидативным стрессом, который может быть частично вызван дисфункцией митохондрий, но также ускоряет митохондриальную дисфункцию [39].

Заключение

Более половины пациентов с бронхиальной астмой страдают от наличия сопутствующей патологии, которая отрицательно сказывается на клиническом течении астмы, а также уровне качества жизни. Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями у пациентов с астмой являются сердечно-сосудистые, психические и неврологические заболевания, заболевания кишечника и мочевыводящих путей, рак, респираторные заболевания, ожирение и артериальная гипертензия; однако в крупных исследованиях встречаются расхождения о выраженности взаимосвязи

тех или иных заболеваний, что свидетельствует о необходимости продолжения работы в этой области. Отмечаются возрастные и половые особенности распространенности коморбидной патологии у пациентов с астмой. Количество хронических сопутствующих заболеваний увеличивается с возрастом в среднем до 5 коморбидных состояний у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Наиболее часто встречающимися заболеваниями, распространенность которых увеличивается с возрастом, являются сердечно-сосудистые, офтальмологические и отоларингологические заболевания, а также заболевания опорно-двигательного аппарата. При этом распространенность кожных и психических заболеваний снижается с возрастом. Пациенты женского пола с бронхиальной астмой, как правило, чаще страдают от наличия сопутствующих заболеваний, а также имеют в среднем большее количество коморбидных патологий по сравнению с мужчинами. Коморбидными заболеваниями с наибольшей разницей в распространенности по полу являются рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, заболевания щитовидной железы, мигрень и остеопороз, которые преобладают у женщин. Среди факторов и механизмов, оказывающих влияние на наличие и течение сопутствующей патологии у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, выделяют факторы, оказывающие влияния до рождения и в раннем детстве (такие как питание, вредные привычки и наличие заболеваний у матери, а также стресс в раннем возрасте, характеризующийся повышением воспалительных цитокинов), системное воспаление (с повышением С-реактивного белка, интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α и лептина), гиперинсулинемию (которая, вероятно, имеет значение для ухудшения функции внешнего дыхания, а также гиперреактивности дыхательных путей) лейкотриены (могут быть вовлечены во взаимосвязь между астмой и сердечно-сосудистыми заболеваниями) и митохондриальную дисфункцию (которая может быть вовлечена в

патогенетический механизм ожирения, метаболического синдрома, астмы и депрессии). Несмотря на обширный объем данных, результаты исследований зачастую достаточно противоречивы, необходимо дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе взаимосвязи коморбидной

патологии и бронхиальной астмы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Доступно по: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. Ссылка активна на 10 августа 2020.
2. Gershon A.S., Guan J., Wang C., et al. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, №5. P. e34967. doi:10.1371/journal.pone.0034967
3. Ten Brinke A., Sterk P.J., Masclee A.A.M., et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma // *The European Respiratory Journal*. 2005. Vol. 26, №5. P. 812-818. doi:10.1183/09031936.05.00037905
4. Pinto Pereira L.M., Seemungal T.A. Comorbid disease in asthma: the importance of diagnosis // *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2010. Vol. 4, №3. P. 271-274. doi:10.1586/ers.10.31
5. Karlstad Ø., Nafstad P., Tverdal A., et al. Comorbidities in an asthma population 8-29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012. Vol. 21, №10. P. 1045-1052. doi:10.1002/pds.2233
6. Weatherburn C.J., Guthrie B., Mercer S.W., et al. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland // *Clinical and Experimental Allergy*. 2017. Vol. 47, №10. P. 1246-1252. doi:10.1111/cea.12971
7. Patel M.R., Janevic M.R., Heeringa S.G., et al. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities // *Annals of the American Thoracic Society*. 2013. Vol. 10, №5. P. 426-431. doi:10.1513/AnnalsATS.201302-032OC
8. Su X., Ren Y., Li M., et al. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis // *Medicine*. 2016. Vol. 95, №22. P. e3459. doi:10.1097/MD.0000000000003459
9. Shah R., Yang Y. Health and economic burden of obesity in elderly individuals with asthma in the United States // *Population Health Management*. 2015. Vol. 18, №3. P. 186-191. doi:10.1089/pop.2014.0089
10. Tsai C.-L., Lee W.-Y., Hanania N.A., et al. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008 // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. Vol. 129, №5. P. 1252-1258.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.061
11. Wardzyńska A., Kubsik B., Kowalski M.L. Comorbidities in elderly patients with asthma: Association with control of the disease and concomitant treatment // *Geriatrics and Gerontology International*. 2015. Vol. 15, №7. P. 902-909. doi:10.1111/ggi.12367
12. Veenendaal M., Westerik J.A.M., van den Bemt L., et al. Age- and sex-specific prevalence of chronic comorbidity in adult patients with asthma: A real-life study // *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 29, №1. P. 14. doi:10.1038/s41533-019-0127-9
13. Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., et al. Asthma and comorbid medical illness // *The European Respiratory Journal*. 2011. Vol. 38, №1. P. 42-49. doi:10.1183/09031936.00140310
14. Zein J.G., Erzurum S.C. Asthma is Different in Women // *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015. Vol. 15, №6. P. 28. doi:10.1007/s11882-015-0528-y
15. Liu S., Zhou B., Wang Y., et al. Pre-pregnancy Maternal Weight and Gestational Weight Gain Increase the Risk for Childhood Asthma and Wheeze: An Updated Meta-Analysis // *Frontiers in Pediatrics*. 2020. Vol. 8. P. 134. doi:10.3389/fped.2020.00134
16. Aubin H.-J., Berlin I., Reynaud M. Early Life Origins of Adult Disease and Maternal Smoking During Pregnancy // *American Journal of Public Health*. 2012. Vol. 102, №8. P. e12. doi:10.2105/AJPH.2012.300650
17. Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // *The New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 359, №1. P. 61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473
18. Van Lieshout R.J., Bienenstock J., MacQueen G.M. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder // *Psychosomatic Medicine*. 2009. Vol. 71, №2. P. 187-195. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907012
19. Khandaker G.M., Pearson R.M., Zammit S., et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, №10. P. 1121-1128. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1332
20. Kapadia S.G., Wei C., Bartlett S.J., et al. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity // *Respiratory Medicine*. 2014. Vol. 108, №8. P. 1100-1107. doi:10.1016/j.rmed.2014.05.012
21. Zhang L., Zhang X., Zheng J., et al. Depressive symptom-associated IL-1 β and TNF- α release

- correlates with impaired bronchodilator response and neutrophilic airway inflammation in asthma // *Clinical and Experimental Allergy*. 2019. Vol. 49, №6. P. 770-780. doi:10.1111/cea.13346
22. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma // *Science Translational Medicine*. 2015. Vol. 7, №301. P. 301ra129. doi:10.1126/scitranslmed.aab3142
 23. Irvin C., Zafar I., Good J., et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 134, №5. P. 1175-1186.e7. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.038
 24. Fabbrini E., Cella M., McCartney S.A., et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 145, №2. P. 366-374. e1-3. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.010
 25. Kim Y.-K., Na K.-S., Myint A.-M., et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016. Vol. 64. P. 277-284. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
 26. Supriya R., Tam B.T., Yu A.P., et al. Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, №8. P. e0201585. doi:10.1371/journal.pone.0201585
 27. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E., et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 186, №7. P. 598-605. doi:10.1164/rccm.201203-0573OC
 28. Zhang C., Shang Y.-X., Wei B., et al. Expression of leptin and its receptor in lungs of asthmatic BALB/c mice and effect of budesonide on their expression // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015. Vol. 17, №6. P. 623-628.
 29. Zhu L., Chen X., Chong L., et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway // *International Immunopharmacology*. 2019. Vol. 67. P. 396-407. doi:10.1016/j.intimp.2018.12.030
 30. Van Stijn C.M.W., Kim J., Lusi A.J., et al. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response // *FASEB Journal*. 2015. Vol. 29, №2. P. 636-649. doi:10.1096/fj.14-253831
 31. Klein O.L., Krishnan J.A., Glick S., et al. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus // *Diabetic Medicine*. 2010. Vol. 27, №9. P. 977-987. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x
 32. Dekkers B.G.J., Bos I.S.T., Halayko A.J., et al. The laminin β 1-competing peptide YIGSR induces a hypercontractile, hypoproliferative airway smooth muscle phenotype in an animal model of allergic asthma // *Respiratory Research*. 2010. Vol. 11, №1. P. 170. doi:10.1186/1465-9921-11-170
 33. Kankaanranta H., Kauppi P., Tuomisto L.E., et al. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms // *Mediators of Inflammation*. 2016. Vol. 2016. P. 3690628. doi:10.1155/2016/3690628
 34. Spanbroek R., Grabner R., Lotzer K., et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003. Vol. 100, №3. P. 1238-1243. doi:10.1073/pnas.242716099
 35. Cipollone F., Mezzetti A., Fazia M.L., et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005. Vol. 25, №8. P. 1665-1670. doi:10.1161/01.ATV.0000172632.96987.2d
 36. Agrawal A., Prakash Y.S. Obesity, metabolic syndrome, and airway disease: a bioenergetic problem? // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014. Vol. 34, №4. P. 785-796. doi:10.1016/j.iac.2014.07.004
 37. Chang C.C., Jou S.H., Lin T.T., et al. Mitochondria DNA change and oxidative damage in clinically stable patients with major depressive disorder // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, №5. P. e0125855. doi:10.1371/journal.pone
 38. Aguilera-Aguirre L., Bacsı A., Saavedra-Molina A., et al. Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation // *Journal of Immunology*. 2009. Vol. 183, №8. P. 5379-5387. doi:10.4049/jimmunol.0900228
 39. Sahiner U.M., Birben E., Erzurum S., et al. Oxidative stress in asthma: Part of the puzzle // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018. Vol. 29, №8. P. 789-800. doi:10.1111/pai.12965

References

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. Accessed: 2020 August 10.
2. Gershon AS, Guan J, Wang C, et al. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study. *PLoS One*. 2012;7(5):e34967. doi:10.1371/journal.pone.0034967
3. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *The European Respiratory Journal*. 2005; 26(5):812-8. doi:10.1183/09031936.05.00037905
4. Pinto Pereira LM, Seemungal TA. Comorbid disease in asthma: the importance of diagnosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2010;4(3): 271-4. doi:10.1586/ers.10.31
5. Karlstad Ø, Nafstad P, Tverdal A, et al. Comorbidities in an asthma population 8-29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database.

- Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(10): 1045-52. doi:10.1002/pds.2233
6. Weatherburn CJ, Guthrie B, Mercer SW, et al. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017;47(10):1246-52. doi:10.1111/cea.12971
 7. Patel MR, Janevic MR, Heeringa SG, et al. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(5):426-31. doi:10.1513/AnnalsATS.201302-032OC
 8. Su X, Ren Y, Li M, et al. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(22):e3459. doi:10.1097/MD.0000000000003459
 9. Shah R, Yang Y. Health and economic burden of obesity in elderly individuals with asthma in the United States. *Population Health Management*. 2015;18(3):186-91. doi:10.1089/pop.2014.0089
 10. Tsai C-L, Lee W-Y, Hanania NA, et al. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(5):1252-8.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.061
 11. Wardzyńska A, Kubsik B, Kowalski ML. Comorbidities in elderly patients with asthma: Association with control of the disease and concomitant treatment. *Geriatrics and Gerontology International*. 2015;15(7):902-9. doi:10.1111/ggi.12367
 12. Veenendaal M, Westerik JAM, van den Bemt L, et al. Age- and sex-specific prevalence of chronic comorbidity in adult patients with asthma: A real-life study. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2019;29(1):14. doi:10.1038/s41533-019-0127-9
 13. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, et al. Asthma and comorbid medical illness. *The European Respiratory Journal*. 2011;38(1):42-9. doi:10.1183/09031936.00140310
 14. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15(6):28. doi:10.1007/s11882-015-0528-y
 15. Liu S, Zhou B, Wang Y, et al. Pre-pregnancy Maternal Weight and Gestational Weight Gain Increase the Risk for Childhood Asthma and Wheeze: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:134. doi:10.3389/fped.2020.00134
 16. Aubin H-J, Berlin I, Reynaud M. Early life origins of adult disease and maternal smoking during pregnancy. *American Journal of Public Health*. 2012;102(8):e12. doi:10.2105/AJPH.2012.300650
 17. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(1):61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473
 18. Van Lieshout RJ, Bienenstock J, MacQueen GM. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71(2):187-95. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907012
 19. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1121-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1332
 20. Kapadia SG, Wei C, Bartlett SJ, et al. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity. *Respiratory Medicine*. 2014;108(8):1100-7. doi:10.1016/j.rmed.2014.05.012
 21. Zhang L, Zhang X, Zheng J, et al. Depressive symptom-associated IL-1 β and TNF- α release correlates with impaired bronchodilator response and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2019;49(6):770-80. doi:10.1111/cea.13346
 22. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Science Translational Medicine*. 2015;7(301):301ra129. doi:10.1126/scitranslmed.aab3142
 23. Irvin C, Zafar I, Good J, et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(5):1175-86.e7. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.038
 24. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013;145(2):366-74.e1-3. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.010
 25. Kim Y-K, Na K-S, Myint A-M, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;64:277-84. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
 26. Supriya R, Tam BT, Yu AP, et al. Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201585. doi:10.1371/journal.pone.0201585
 27. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(7):598-605. doi:10.1164/rccm.201203-0573OC
 28. Zhang C, Shang Y-X, Wei B, et al. Expression of leptin and its receptor in lungs of asthmatic BALB/c mice and effect of budesonide on their expression. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(6):623-8.
 29. Zhu L, Chen X, Chong L, et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway. *International Immunopharmacology*. 2019;67:396-407. doi:10.1016/j.inntimp.2018.12.030
 30. Van Stijn CMW, Kim J, Lusic AJ, et al. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin

- receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response. *FASEB Journal*. 2015;29(2):636-49. doi:10.1096/fj.14-253831
31. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, et al. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2010; 27(9):977-87. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x
 32. Dekkers BGJ, Bos IST, Halayko AJ, et al. The laminin β 1-competing peptide YIGSR induces a hypercontractile, hypoproliferative airway smooth muscle phenotype in an animal model of allergic asthma. *Respiratory Research*. 2010;11(1):170. doi:10.1186/1465-9921-11-170
 33. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, et al. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:3690628. doi:10.1155/2016/3690628
 34. Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(3):1238-43. doi:10.1073/pnas.242716099
 35. Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(8):1665-70. doi:10.1161/01.ATV.0000172632.96987.2d
 36. Agrawal A, Prakash YS. Obesity, metabolic syndrome, and airway disease: a bioenergetic problem? *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014;34(4):785-96. doi:10.1016/j.iac.2014.07.004
 37. Chang CC, Jou SH, Lin TT, et al. Mitochondria DNA change and oxidative damage in clinically stable patients with major depressive disorder. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125855. doi:10.1371/journal.pone
 38. Aguilera-Aguirre L, Bacsı A, Saavedra-Molina A, et al. Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation. *Journal of Immunology*. 2009; 183(8):5379-87. doi:10.4049/jimmunol.0900228
 39. Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, et al. Oxidative stress in asthma: Part of the puzzle. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(8):789-800. doi:10.1111/pai.12965

Информация об авторах [Authors Info]

***Трибунцева Людмила Васильевна** – к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного профессионального образования, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация. e-mail: tribunzewa@yandex.ru

SPIN: 1115-1877, ORCID ID: 0000-0002-3617-8578.

Lyudmila V. Tribuntseva – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Disciplines of the Institute of Additional Professional Education, Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. e-mail: tribunzewa@yandex.ru

SPIN: 1115-1877, ORCID ID: 0000-0002-3617-8578.

Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

SPIN: 7381-0612, ORCID ID: 0000-0002-1171-2746.

Andrey V. Budnevsky – MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

SPIN: 7381-0612, ORCID ID: 0000-0002-1171-2746.

Иванчук Юлия Сергеевна – аспирант кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0001-7952-1260.

Yuliya S. Ivanchuk – PhD-Student of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0001-7952-1260.

Шкатова Янина Сергеевна – ассистент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

SPIN: 9581-3537, ORCID ID: 0000-0001-5869-2888.

Yanina S. Shkatova – Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

SPIN: 9581-3537, ORCID ID: 0000-0001-5869-2888.

Токмачев Роман Евгеньевич – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

SPIN: 5922-6679, ORCID ID: 0000-0001-6379-4635.

Roman E. Tokmachev – PhD, associate professor at the department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

SPIN: 5922-6679, ORCID ID: 0000-0001-6379-4635.

Цитировать: Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Иванчук Ю.С., Шкатова Я.С., Токмачев Р.Е. Коморбидная патология у пациентов с бронхиальной астмой: обзор литературы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, №1. С. 136-146. doi:10.23888/HMJ202191136-146

To cite this article: Tribuntseva LV, Budnevsky AV, Ivanchuk YuS, Shkatova YaS, Tokmachev RE. Comorbid pathology in patients with bronchial asthma: literature review. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):136-46. doi:10.23888/HMJ202191136-146

Поступила / Received: 10.08.2020
Принята в печать / Accepted: 01.03.2021