

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАЙКИНА Мария Васильевна

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН:
РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
доцент Н.С. Карпунина

Пермь, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	7
<i>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</i>	14
1.1. Бронхиальная астма: определение, распространенность, заболеваемость, смертность, факторы риска развития заболевания.	14
1.2. Патогенез аллергической (атопической) БА.	17
1.3. Методы диагностики и прогностические факторы неблагоприятного течения БА.	21
1.4. Клинико-патогенетические механизмы сочетанного течения БА и ассоциированных с атеросклерозом заболеваний.	26
<i>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</i>	32
2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования.	32
2.2. Клиническая характеристика групп.	33
2.3. Методы исследования.	35
<i>Глава 3. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПЕРМСКОМ КРАЕ ЗА 2011-2015гг.</i>	43
3.1. Анализ Регистра больных БА в Пермском крае.	44
3.2. Анализ случаев смерти больных БА в Пермском крае.	50
3.3. Образование больных бронхиальной астмой, работа астмашкол в Пермском крае.	53
3.4. Ретроспективный анализ структуры и частоты встречаемости различных форм БА по данным аллергологического отделения ПМКБ.	55
<i>Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ</i>	60
4.1. Показатели гемограммы, липидного обмена, воспаления, функции внешнего дыхания и аллергологического статуса у	60

пациентов с различными формами БА.	
4.1.1. Характеристика показателей гемограммы.	60
4.1.2 Сравнительный анализ показателей липидного обмена у пациентов в группах.	62
4.1.3. Основные биохимические показатели у пациентов с различными формами БА.	64
4.1.4. Оценка острофазовых тестов у пациентов с различными формами БА в сравнении со здоровыми.	64
4.1.5. Основные показатели аллергологического статуса у пациентов с различными формами БА.	65
4.1.6. Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с различными формами БА.	66
4.2. Корреляционный и регрессионный анализ полученных данных.	68
Глава 5. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ЛЕГКИМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	74
5.1. Показатели Эхо-КГ, ДСМА, ДМ ЭКГ с оценкой суточной вариабельности ритма сердца у пациентов с легкими формами БА.	74
5.2. Корреляционный анализ полученных результатов.	80
5.3. Лабораторные характеристики и состояние кардиореспираторной системы у пациентов с БА с учетом выраженности воспаления.	82
ОБСУЖДЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	аспарагиновая аминотрансфераза
БА	бронхиальная астма
БАК	биохимический анализ крови
БА ЛИ	бронхиальная астма легкая интермиттирующая
БА ЛП	бронхиальная астма легкая персистирующая
БОД	болезни органов дыхания
БСК	болезни системы кровообращения
ВРС	вариабельность ритма сердца
ГКС	глюкокортикостероиды
ДМ ЭКГ	длительное мониторирование электрокардиограммы
ДСМА	дуплексное сканирование магистральных артерий
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИА	индекс атерогенности
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ	интерлейкин
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КБД	коэффициент бронходилатации
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КСО	конечный систолический объем
КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛС	легочный сурфактант
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МОС25%	максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 25% от ФЖЕЛ
МОС50%	максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 50% от ФЖЕЛ

МОС75%	максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 75% от ФЖЕЛ
ОАК	общий анализ крови
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1-ую секунду
ОХС	общий холестерин
ПЖ	правый желудочек
ПККБ	Пермская краевая клиническая больница
ПОС	пиковая (максимальная) объемная скорость выдоха
ПП	правое предсердие
РФ	Российская Федерация
СОС	средняя объемная скорость выдоха
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРП	С-реактивный протеин
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТА	толщина адвентиции
ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТИМ	толщина комплекса интима-медиа
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФР	фактор риска
ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭЖ	эпикардальный жир
ЭКГ	электрокардиограмма
Эхо-КГ	эхокардиография
FeCO	фракция оксида углерода в выдыхаемом воздухе

FeNO	фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
GINA	Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы
Ig	иммуноглобулин
pNN50	доля NN50 от общего числа последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50мс
rMSSD	среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R (NN)
SDANN	стандартное отклонение усредненных нормальных синусных интервалов R-R (NN) всех пятиминутных сегментов в течение записи
SDNN	стандартное отклонение (SD) от средней длительности всех нормальных синусных интервалов R-R (NN)
SDNNidx	среднее всех стандартных отклонений всех нормальных синусных интервалов R-R (NN)
SP	сурфактантный белок

ВВЕДЕНИЕ

Согласно «новому» определению (Доклад рабочей группы GINA 2014), бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся, как правило, наличием хронического воспаления дыхательных путей, переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе и таких симптомов как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди, кашель, выраженность которых изменяется со временем [22]. Несмотря на внедрение национальных и международных рекомендаций по лечению БА, и достигнутые успехи в фармакотерапии, ее распространенность остается чрезвычайно высокой, а порядка 250 000 больных ежегодно умирает. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 300 млн. человек в мире страдают БА и, согласно прогнозам, к 2025г. этот показатель может увеличиться на 100 млн. Согласно результатам исследований, проведенных в Институте иммунологии, в России зарегистрировано 1,3 млн. больных БА. Однако, по данным эпидемиологических исследований, этот показатель значительно выше – 6 млн. Отсутствие контроля над заболеванием приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения, росту непрямых затрат, обусловленных временной утратой нетрудоспособности, инвалидизацией и летальностью.

Немаловажное значение в компенсации первично возникших нарушений функционального состояния органов дыхания при БА отводится сердечно-сосудистой системе. В силу тесной анатомической и функциональной связи они рассматриваются как объединенная кардиореспираторная система [1, 63, 69, 89, 93]. Определенную сложность может представлять выявление начальных функциональных изменений дыхательной и сердечно-сосудистой систем у молодых мужчин, особенно при легкой степени тяжести и небольшой длительности заболевания с контролем клинических проявлений. Данная возрастная категория является наиболее востребованной и перспективной среди трудоспособного населения, что позволяет отнести вопросы оптимизации диагностики и лечения таких пациентов, направленные на профилактику

потенциальной кардиоваскулярной дисфункции при БА, в ряд важнейших медико-социальных проблем.

Степень разработанности темы исследования. Повсеместно продолжающаяся урбанизация, бурное развитие химической и фармацевтической индустрии, миграция населения, увеличение количества экзоаллергенов повышают потенциальный риск возникновения БА в популяции. В отечественной и зарубежной литературе накоплен большой материал, свидетельствующий о неуклонном росте заболеваемости БА, неблагоприятной динамике ее эволюции и глобальном подъеме летальности [9, 19, 29, 34, 40, 46, 53, 84, 88, 90]. Тем не менее, практически отсутствуют данные о региональных особенностях и многолетних тенденциях течения этого заболевания с учетом специфики промышленного производства, климата, образа жизни и бремени сопутствующей патологии.

У больных БА часто регистрируются изменения сердечно-сосудистой системы с развитием легочной гипертензии, поражением преимущественно правых отделов с формированием хронического легочного сердца, развитием ишемии миокарда и нарушениями сердечного ритма. В литературе активно обсуждаются вопросы сочетанного течения сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) и БА [77, 165]. Существует точка зрения, согласно которой БА не является фактором риска развития ССЗ. В то же время, описано и их взаимоотягощающее влияние, особенно в рамках метаболического синдрома. Схожие патогенетические черты, вероятно, следует искать в концепции латентного вялотекущего воспаления, что открывает перспективу для дальнейших исследований.

Кроме того, в патогенезе бронхообструктивного синдрома значительная роль принадлежит изменениям вегетативной нервной системы (ВНС) [57]. Количество информации о суточной вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных обструктивными заболеваниями легких в комплексной оценке с параметрами структурно-функционального состояния кардиореспираторной системы и маркерами аллергического воспаления недостаточно.

В последнее время особое внимание в изучении доклинического атеросклеротического поражения сосудов привлекает состояние адвентиции, особенно у пациентов с БА. Тучные клетки, населяющие адвентицию, где они дегранулируют, выделяя протеазы и цитокины, играют важную роль в воспалительном каскаде, сопровождающем формирование бляшки. Кроме того, в настоящее время в ряде исследований подтверждена важность эозинофилов, как неблагоприятного предиктора развития ишемической болезни сердца (ИБС) и трансформации ее хронических форм в острые, а проспективные исследования демонстрируют ассоциацию эозинофилии с более высоким риском смерти и всех коронарных событий в будущем [41, 175].

Тем не менее, трактовка фактов, накопленных к настоящему моменту, далеко не однозначна. Отработка клинико-лабораторных и инструментальных приемов, позволяющих объективно оценить степень сердечно-сосудистого ремоделирования, определить возможные факторы риска кардиоваскулярной патологии у больных БА, является насущной проблемой «внутренней медицины».

Цель исследования – комплексная оценка структурно-функционального состояния кардиореспираторной системы и метаболического обеспечения у молодых мужчин с легкими формами бронхиальной астмы.

Основные задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости, распространенности и смертности от БА в Пермском крае за последние 5 лет, обозначить многолетние тенденции, касающиеся госпитализированных больных, на примере Пермской краевой клинической больницы (ПККБ).

2. Изучить основные клинические, лабораторные, инструментальные характеристики пациентов с легкой интермиттирующей (ЛИ) и легкой персистирующей (ЛП) БА с оценкой их прогностической значимости для развития и прогрессирования заболевания.

3. Оценить ультразвуковые параметры структурно-функционального состояния сердца и каротидных артерий, вариабельность сердечного ритма, а

также показатели липидограммы и маркеры латентного воспаления у молодых мужчин с легкими формами БА в сравнении со здоровыми ровесниками.

4. На основе корреляционного анализа полученных данных, характеризующих состояние кардиореспираторной системы, обосновать неблагоприятное влияние БА в отношении сердечно-сосудистого ремоделирования.

Научная новизна исследования. Проведено комплексное обследование молодых мужчин с легкими формами БА с интегральной оценкой параметров структурно-функционального состояния кардиореспираторной системы, метаболического обеспечения и ВРС.

Впервые предпринята попытка оценить доклиническую стадию ремоделирования сердца и сосудистой стенки с определением толщины адвентиции (ТА), а также объема эпикардального жира (ЭЖ) у пациентов с легкими формами БА. Установлена связь между тяжестью бронхообструктивного синдрома, степенью выраженности латентного воспаления и ранними изменениями сердечно-сосудистой системы.

В ходе многофакторного регрессионного анализа выявлена предикторная ценность IgE общего и СОС для возникновения ЛИ БА, IgE общего и индекса Тиффно – для возникновения ЛП БА, количества лимфоцитов в крови – для риска трансформации ЛИ БА в ЛП БА.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе ретроспективного анализа официальных статистических данных, отчетных форм Регионального астма-центра и краевой клиники за 5-летний период наблюдений установлен неблагоприятный текущий и прогнозируемый уровень заболеваемости и распространенности БА, а также изменения ее структуры с учетом пола и места проживания. Выявлены критерии, отражающие позднюю обращаемость граждан, а также закономерности, специфические для лечебного учреждения регионального статуса.

В сравнительном аспекте показано, что регламентированные клинические критерии контроля БА не в полной мере соответствуют лабораторно-инструментальным признакам ее ремиссии; сохраняющиеся признаки

латентного, в том числе, аллергического, воспаления могут выступать предикторами прогрессирования заболевания. Полученные в ходе работы результаты в перспективе могут быть использованы для совершенствования критериев контроля БА.

На основании результатов комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы пациентов с БА выявлены группы риска, характеризующиеся активацией показателей воспаления в сочетании с более низкими скоростными показателями внешнего дыхания, а также дислипидемией, появлением эпикардальной жировой прослойки и изменением толщины стенки сонных артерий на фоне снижения общей ВРС. Персонафицированный подход к этим пациентам в дальнейшем требует уточнения клинических рекомендаций по ранней профилактике у них сердечно-сосудистого риска.

Методология и методы исследования.

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – мужчины с ЛИ и ЛП БА. Предмет исследования – оценка структурно-функционального состояния кардиореспираторной системы, метаболического обеспечения, показателей ВРС.

Положения, выносимые на защиту:

1. Бронхиальная астма в Пермском крае характеризуется ростом заболеваемости и распространенности, преувеличенной значимостью в случаях смерти, преобладанием легких форм, особенно у мужчин трудоспособного возраста, со стабильно высокой частотой госпитализаций в краевую клинику.
2. Пациентов с изучаемыми формами БА в сравнении со здоровыми ровесниками отличает реакция иммунокомпетентных клеток и острофазовых белков периферической крови, нарушение обмена липидов. Независимой прогностической ценностью в отношении возникновения и прогрессирования изучаемых форм обладают маркеры аллергического воспаления.
3. Мужчины с легкой интермиттирующей БА характеризуются нормальными показателями структурно-функционального состояния сердца и сосудистой

стенки, содержания эпикардального жира и вариабельности сердечного ритма. По мере нарастания тяжести бронхообструктивного синдрома риск раннего развития каротидного атеросклероза увеличивается. Наблюдаемые изменения взаимосвязаны с показателями воспаления.

Реализация результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница г.Перми. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах поликлинической терапии и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Апробация результатов. Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (г.Казань, 2014г.), на IX Национальном конгрессе терапевтов (г.Москва, 2014г.), 14 Европейском конгрессе терапевтов (г.Москва, 2015г.), IV и V Международных форумах кардиологов и терапевтов (г.Москва, 2015, 2016гг.), XIX Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» (г.Сочи, 2015г.), III Съезде терапевтов Приволжского федерального округа (г.Н.Новгород, 2015г.), Научной сессии молодых ученых Пермского государственного медицинского университета (г.Пермь, 2015г.), ежегодной «Казанской школе терапевтов» (г.Казань, 2016г.).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедр госпитальной терапии, поликлинической терапии, пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский

государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни (п. 2 – Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований, п. 3 – Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов).

Личный вклад диссертанта в исследование. На основании изучения данных литературы, использования практического опыта ведения пациентов автором была сформулирована гипотеза о возможном влиянии латентного воспаления у больных БА на функционально-анатомическое состояние сердечно-сосудистой системы, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач. При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составляла не менее 80%. Самостоятельно выполнена статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, и ее написание.

Структура и объем диссертации. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 123 машинописные страницы и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 181 литературный источник, из которых 93 – отечественных и 88 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 13 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, ОСОБЕННОСТЯХ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ АСТМЫ И СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Бронхиальная астма: определение, распространенность, заболеваемость, смертность, факторы риска развития заболевания. Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое диагностируется по наличию характерных клинических симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе [22].

БА – одно из наиболее распространенных заболеваний в современном мире. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе накоплен достаточно большой материал, свидетельствующий о продолжающейся тенденции неуклонного роста заболеваемости БА, неблагоприятной динамики ее эволюции и глобального подъема летальности пациентов [9, 11, 19, 29, 34, 40, 46, 53, 84, 88, 90, 133].

«Вызов, брошенный астмой!», - так характеризуют ситуацию врачи в мире. Распространенность БА на планете варьирует в пределах 1-18% [73, 80], что соответствует примерно 300 млн. человек. К 2025 году, по мнению экспертов, эта цифра увеличится до 400 млн. К странам с высокой распространенностью БА (более 20%) относятся Великобритания, Австралия, Новая Зеландия, страны Северной и Южной Америки. Более низкая частота БА, около 10%, характерна для Франции, Германии, Италии, Швеции [92]. По данным международной статистики, за последние два десятилетия частота встречаемости аллергических заболеваний, в том числе и БА, увеличилась в 3-4 раза [92]. Затраты на болезни, связанные с астмой, составляют около 6,2 млрд. долларов США в год [27]. Дети и подростки в возрасте от 5 до 17 лет теряют 10 млн. школьных дней.

В РФ общее количество больных БА приближается к 7 млн. человек. Заболеваемость БА среди взрослого населения колеблется от 2,2% до 5-7%, а в

детской популяции этот показатель составляет около 10% (5,6-12,1%) [15, 91].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении БА, смертность от этого заболевания остается по-прежнему высокой. В мире ежегодно около 2 млн. пациентов с БА нуждаются в лечении в реанимационных отделениях, умирают от астмы сотни тысяч людей. Некоторые исследователи оценивают эту цифру в 1-2 млн. человек [7, 27, 34]. В РФ смертность от БА составляет 28,6 случаев на 100 тыс. населения. Это означает, что ежегодно погибает около 43 тыс. человек. [7]. Россия занимает второе место в мире после Китая, где смертность еще больше – 36,7 случаев на 100 тыс. населения [91]. К странам с наименьшей смертностью относятся Финляндия и Канада – 1,6 случаев, при заболеваемости в Канаде 14,1% и Финляндии – 8,0% соответственно [144]. По данным докладов GINA летальность среди тяжелого контингента составляет в отдельных популяциях от 5 до 35% [21, 22].

БА относится к мультифакторным заболеваниям. Выделяют внутренние факторы (генетическая предрасположенность к развитию астмы, атопия, гиперреактивность дыхательных путей, избыточная масса тела, пол и раса) и внешние факторы, которые способствуют возникновению заболевания или развитию БА у предрасположенных к этому людей, приводят к обострению или длительному сохранению симптомов болезни. Воздействие аллергенов и профессиональных сенсibilизаторов, вирусные и бактериальные инфекции, курение – основные внешние факторы, которые влияют на начало и развитие БА у лиц с предрасположенностью к заболеванию. Из всех внешних факторов ведущим является курение [12, 32, 65]. У больных БА оно связано с индукцией воспаления, преимущественно нейтрофильного, в дыхательных путях, в основном в малых бронхах, развитием необратимых морфологических изменений, формированием «воздушных ловушек», гетерогенностью вентиляции легких и нарушением их функции [32, 44].

Распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от таковой в популяции в целом и составляет от 25 до 35%. В исследовании отечественных авторов, Б.Ц. Батожаргаловой и Ю.Л. Мизерницкого (2012),

включавшем подростков, показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (55 против 44,3% в среднем у подростков) [9]. Если учесть и бывших курильщиков, доля которых среди больных БА составляет от 22 до 43%, общее число курящих пациентов, больных БА, достигает почти половины всех взрослых пациентов [32].

Из всех эндогенных факторов атопия уже более 100 лет неразрывно связывается с астмой. Говоря об астме, всегда вспоминают об аллергии и наоборот. Стоит вспомнить, что еще в XIX веке, не зная природы аллергии и теории иммунитета, Куршман и Лейден сформулировали положение о том, что астма – заболевание особой воспалительной природы. В начале 1990-х гг. был принят первый международный согласительный документ, подтвердивший тезис Куршмана и Лейдена по вопросу воспалительной природы БА. С этого момента по настоящее время международный комитет экспертов GINA, с одной стороны, пытается установить наличие причинно-следственной связи между астмой и аллергией, а с другой — вынужден признать тот факт, что астма и аллергия часто сочетаются, хотя не объединены причинно-следственной связью. Согласно некоторым положениям из докладов GINA 2011-2014:

1. “...Атопия, проявляющаяся в нижних отделах дыхательных путей, является одним из серьезных факторов риска возникновения БА”.
2. “БА ...зачастую обнаруживают в связи с атопией, которая определяется как выработка чрезмерного количества иммуноглобулина E (IgE), предназначенного для связывания аллергенов окружающей среды...”.
3. “В большинстве случаев, особенно у детей и молодых людей, развитие БА связано с IgE-опосредованными (атопическими) механизмами”.

В GINA 2014 подчеркивается гетерогенность БА в отношении различных фенотипов и эндотипов заболевания. Под гетерогенностью астмы подразумеваются значительные отличия в патофизиологии, демографических и клинических характеристиках у разных больных. Устойчивые и характерные сочетания этих характеристик обозначаются понятием «фенотипы астмы» [5, 47,

94, 103]. Впервые в GINA приводятся фенотипы БА, которые довольно легко могут быть идентифицированы:

- аллергическая БА: часто начинается в детстве, связана с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) в анамнезе или у родственников. У пациентов с этим фенотипом БА при исследовании мокроты до лечения часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. У больных аллергической БА обычно наблюдается хороший ответ на терапию ИГКС;

- неаллергическая БА: у некоторых взрослых больных имеет место БА, не связанная с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с этим фенотипом может быть нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным. У таких пациентов часто отмечается не очень хороший ответ на ИГКС;

- БА с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно у женщин, БА впервые возникает уже во взрослом возрасте. У таких больных аллергия чаще отсутствует, им требуются более высокие дозы ИГКС, или они являются относительно рефрактерными к терапии ГКС;

- БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: у пациентов с длительным анамнезом БА может возникать фиксированная обструкция дыхательных путей, которая, по-видимому, формируется вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;

- БА у больных с ожирением: у некоторых пациентов с ожирением и БА имеются выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

1.2 Патогенез аллергической (атопической) БА. Согласно современным представлениям морфологической основой БА является хроническое воспаление бронхиальной стенки с повышением количества активированных эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов в слизистой оболочке бронхов, утолщением базальной мембраны и последующим развитием субэпителиального фиброза. Вследствие этих воспалительных изменений развивается гиперреактивность

бронхов и бронхообструктивный синдром [2, 75, 82]. Развитие аллергической (атопической, иммунологической) БА обусловлено аллергической реакцией I типа (немедленной аллергической реакцией), в которой принимают участие IgE и IgG4. В патогенезе аллергической БА выделяют 4 фазы: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую и условнорефлекторную [75, 82].

Роль вегетативного дисбаланса в патогенезе БА. Адренергический дисбаланс — это возникновение дефекта в рецепторной системе бронхов, при котором нарушается соотношение между β - и α - адренорецепторами в сторону увеличения активности α -адренорецепторов. В соответствии с теорией Szentivanyi (1980), возникновение адренергического дисбаланса может быть обусловлено врожденной неполноценностью β_2 -адренорецепторов и системы аденилатциклаза — цАМФ. Сниженная активность аденилатциклазы способствует повышению тонуса бронхов независимо от того, какой фактор — инфекционный, аллергический или психический — является пусковым механизмом бронхоспазма.

Преобладание тонуса блуждающего нерва над симпатической иннервацией бронхов также способствует развитию бронхоспазма [57]. Это часто происходит на фоне нарушений обмена холинергического медиатора — ацетилхолина. При этом в крови больных определяется повышение уровня ацетилхолина и снижение уровня холинэстеразы. Кроме того, наблюдается физиологическое повышение тонуса блуждающего нерва вечером и ночью, что способствует возникновению ночных приступов удушья.

Циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) участвуют в регуляции сокращения гладкомышечных клеток бронхов и дегрануляции тучных клеток. Выброс медиаторов тучными клетками под действием М-холиностимуляторов и простагландина $F_2\alpha$ опосредован повышением уровня цГМФ. Стимуляция α -адренорецепторов приводит к снижению уровня цАМФ, что также вызывает дегрануляцию тучных клеток. Стимуляция β -адренорецепторов приводит к повышению уровня цАМФ и, как следствие, к угнетению дегрануляции тучных

клеток. Полагают, что блокада аденозиновых рецепторов также угнетает дегрануляцию.

Клеточные механизмы развития БА. При аллергической БА активация тучных клеток происходит при взаимодействии аллергенов с IgE, фиксированными на их поверхности. Будучи активированными, они высвобождают медиаторы (гистамин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин D₂), вызывающие бронхоспазм. Параллельно с этим, из фосфолипидов мембраны тучных клеток образуются арахидоновая кислота и фактор активации тромбоцитов. Из арахидоновой кислоты синтезируются лейкотриены и простагландины [81, 179]. Количество Т-лимфоцитов в дыхательных путях повышено. Они высвобождают специфические, провоспалительные цитокины (IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и др.), влияющие на процесс эозинофильного воспаления и выработку IgE В-лимфоцитами. Регуляторные Т-клетки угнетают Th₂-лимфоциты, поэтому повышение активности Th₂-клеток может происходить при снижении количества регуляторных Т-клеток [20, 33, 74, 118]. Количество макрофагов, как эозинофилов и Т-лимфоцитов, повышено в дыхательных путях. Они могут активироваться при взаимодействии аллергенов с IgE с низкой аффинностью, в результате высвобождаются медиаторы воспаления и цитокины [118]. Дендритные клетки захватывают аллергены с поверхности слизистой бронхов и приносят их в региональные лимфатические узлы, где, взаимодействуя с регуляторными Т-клетками, стимулируют дифференцировку Т-лимфоцитов в Th₂-клетки.

Роль эозинофилов в патогенезе БА. Только у больных БА обнаружено интраэпителиальное присутствие эозинофилов и наличие дегранулированных эозинофилов в повышенном количестве под базальной мембраной, вместе с тем найдена корреляция между содержанием дегранулированных эозинофилов, повреждением эпителия бронхов и тяжестью течения БА [85].

"Большой основной протеин" эозинофилов, а также эозинофильный катионный белок и эозинофильный нейротоксин вызывают повреждение эпителия трахеи и крупных бронхов, десквамацию и разрушение реснитчатых клеток, что

является типичным при БА. Концентрация эозинофильного катионного белка в мокроте и в периферической крови коррелирует со степенью бронхообструкции [41, 85]. Как правило, имеется прямая зависимость между увеличением количества эозинофилов в содержимом бронхоальвеолярного лаважа и в периферической крови. Количество эозинофилов в периферической крови позволяет судить об общей (системной) аллергизации. Некоторые авторы подчеркивают, что эозинофил является мощной эффекторной клеткой, главным образом, в позднюю фазу астматической реакции, проявляющейся аллергическим воспалением преимущественно дистальных отделов бронхов. Возможно, это особенно справедливо в отношении атопической БА [85].

Значение сурфактантных белков и дисфункции эндотелия в патогенезе БА. К сурфактантным белкам относятся SP-A (около 5,3% от количества всего белка ЛС), SP-D (около 0,6%), SP-B (около 0,7%), SP-C (около 0,4%). Предполагается участие SP-A и SP-D в патофизиологии аллергических процессов в дыхательных путях [39, 159]. В работах Cheng G. (2000) и Koopmans J.G. (2004) выявлено, что исходные уровни SP-D значительно повышены в сыворотке крови у больных аллергической БА. Показано, что уровни SP-D в мокроте пациентов с БА в несколько раз выше, чем у пациентов без нее [39, 159]. В исследовании Cheng I.W. (2003) компенсаторный характер повышения SP-D при воспалении обусловлен тем, что SP-D способен усиливать цитотоксические и фагоцитирующие свойства макрофагов. Однако на высоте приступа БА уровень SP-D резко снижается [39]. Существует мнение, что SP-A опосредует механизмы аллергических реакций в легких, участвуя в удалении аллергена, ингибировании связывания IgE и аллергена и высвобождении гистамина [39].

В недавно выполненных исследованиях показано, что системные уровни SP-D ассоциировались со старением и служили прогностическим фактором смерти при сердечно – сосудистых заболеваниях. Ряд исследователей утверждают, что уровень SP-D в сыворотке крови связан с сердечно – сосудистыми заболеваниями и общей смертностью у больных с ангиографически подтвержденным диагнозом ИБС независимо от других хорошо известных

факторов риска (таких как возраст, курение, повышенный уровень холестерина и С – реактивного белка) [130, 176].

Хроническое воспаление, сопровождающее астму, инициирует и поддерживает образование свободных радикалов с увеличением эндотелий повреждающих стимулов [68, 69]. Установлено, что выраженность дисфункции эндотелия у больных зависит от пола, возраста, степени нарушения ФВД, наличия легочной гипертензии и не зависит от этиологической формы заболевания. Дисфункция эндотелия ассоциирована с бронхиальной обструкцией, периодически возникающей гипоксией и системным воспалением. Она проявляется при легком течении БА и нарастает при среднетяжелой и тяжелой БА [68, 70]. В ряде работ представлены данные, показывающие, что БА характеризуется нарушением функции эндотелия, дисфункцией миокарда правого и левого желудочков [6]. Однако окончательно механизмы формирования нарушений сосудодвигательной функции эндотелия у больных БА до сих пор не установлены.

1.3 Методы диагностики и прогностические факторы неблагоприятного течения БА. Симптомы БА могут появляться эпизодически, и их значимость может недооцениваться пациентами и врачами [22]. Диагноз БА часто можно предположить на основании эпизодов одышки, свистящих хрипов, кашля и ощущения заложенности в грудной клетке. Также существенное значение имеет появление симптомов после контакта с аллергеном, сезонная вариабельность и наличие в семейном анамнезе случаев БА или атопии.

Чаще всего у пациентов при аускультации выявляют свистящие хрипы, подтверждающие наличие бронхиальной обструкции. Однако в связи с ее обратимостью и многообразием проявлений при БА симптомы поражения дыхательной системы при физикальном обследовании могут отсутствовать или обнаруживаться только во время форсированного выдоха. Иногда у больных имеются другие клинические признаки, указывающие на наличие и степень тяжести обострения, в том числе цианоз, сонливость, затруднение при разговоре,

тахикардия, участие вспомогательных мышц в акте дыхания и втяжение межреберных промежутков, эмфизема.

Оценка функции легких. Исследование функции легких и, в особенности, подтверждение обратимости нарушений значительно повышает достоверность диагноза. У пациентов старше 5 лет используется спирометрия (определение объема форсированного выдоха за 1-ую секунду – $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ), пикфлоуметрия (измерение пиковой скорости выдоха – ПСВ). Нормативные показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и ПСВ были определены в результате проведения популяционных исследований; их значения зависят от возраста, пола и роста пациентов [8, 21, 22, 23]. Термином «обратимость» обозначается быстрое увеличение $ОФВ_1$ (или ПСВ), выявляемое через несколько минут после ингаляции бронхолитика быстрого действия – например, 200-400 мкг сальбутамола – или более медленное улучшение функции легких, развивающееся через несколько дней или недель после назначения адекватной поддерживающей терапии, например ИГКС. Термином «вариабельность» обозначают колебания выраженности симптомов и показателей функции легких в течение определенного времени. Вариабельность симптомов и показателей функции легких может отмечаться в течение 1 суток, нескольких дней, месяцев или носить сезонный характер [21, 22, 23]. Общепринятым критерием диагностики БА служит прирост $ОФВ_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл по сравнению со значением до ингаляции бронхолитика.

Исследование газов артериальной крови. При тяжелых приступах БА $РаО_2$ может быть ниже 60 мм рт ст, тогда как $РаСО_2$ остается нормальным (38-42 мм рт ст) или слегка повышается из-за гиповентиляции. При легких и среднетяжелых приступах БА, напротив, наблюдается незначительное снижение $РаО_2$ и выраженное снижение $РаСО_2$, что приводит к дыхательному алкалозу, затем через некоторое время может развиваться гиперхлоремический ацидоз, обусловленный компенсаторным снижением реабсорбции бикарбоната почками и повышением реабсорбции ионов водорода и хлора [37, 75].

При выраженной обструкции бронхов, усталости дыхательных мышц и угнетении дыхательного центра развивается гиповентиляция, которая приводит к респираторному ацидозу. При тяжелых приступах БА из-за метаболического или респираторного ацидоза снижается рН артериальной крови. Вместо исследования газов артериальной крови можно часто измерять ПОС и ОФВ₁, поскольку эти показатели позволяют косвенно судить о наличии респираторного ацидоза, который развивается лишь при снижении ПОС ниже 130 л/мин. Увеличение ПОС (даже при исходном уровне менее 130 л/мин) считается хорошим прогностическим признаком: гиперкапния в этом случае обычно не возникает [37, 75].

Исследование мокроты. Мокрота при БА густая, вязкая, с расслоением. Общий анализ мокроты позволяет выявить характерные для астмы маркеры, такие как эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена (блестящие прозрачные кристаллы, имеющие форму ромбиков или октаэдров; образуются при разрушении эозинофилов), спирали Куршмана (слепки прозрачной слизи в виде спиралей, являются слепками мелких спастически сокращенных бронхов). У больных инфекционно-зависимой БА при выраженной активности воспалительного процесса обнаруживаются в большом количестве нейтрофилы. У некоторых больных во время приступа астмы выявляются «тельца Креолы» - округлые образования, состоящие из эпителиальных клеток.

У 22% больных БА взрослых, не лечившихся ИГКС, отмечается постоянная эозинофилия мокроты, у 31% эозинофилия констатируется периодически и у 47% содержание эозинофилов в мокроте постоянно низкое (<2%). В проведенных исследованиях подтверждается высокая прогностическая чувствительность определения эозинофилии мокроты, нарастание которой предшествует обострению БА [78]. Отмечено, что эозинофилия мокроты не всегда соответствует легкому течению БА и успешному лечению ИГКС, а мнение о том, что контроль над эозинофилией мокроты обеспечит высокую эффективность лечения, подтверждается не всегда [78].

Оценка маркеров воспаления дыхательных путей. Наличие и интенсивность воспалительного процесса в бронхах устанавливается косвенно по так называемым маркерам воспаления. Оценка воспаления дыхательных путей при астме может быть проведена при исследовании мокроты. Предполагается, что количество эозинофилов и нейтрофилов в мокроте может отражать выраженность аллергического воспаления бронхов [38].

Кроме того, уровни фракций оксида азота (FeNO) и оксида углерода (FeCO) в выдыхаемом воздухе были предложены в качестве неинвазивных маркеров воспаления дыхательных путей при БА. Эозинофилия мокроты, FeNO важны для мониторинга ответа на БА, так как имеется корреляция между FeNO и наличием воспалительного процесса при БА [22, 38]. Динамическое исследование FeNO в выдыхаемом воздухе у пациентов с БА может служить маркером эффективности базисной терапии [38].

Интерлейкин-5 (ИЛ-5) является одним из ключевых цитокинов в дифференцировке и активации эозинофилов в зоне аллергического воспаления. Уровень ИЛ-5 повышается в бронхоальвеолярном лаваже и биопсии у пациентов с астмой и коррелирует с тяжестью астмы [38].

Оценка аллергологического статуса. Наличие аллергических реакций, аллергических заболеваний и в особенности аллергического ринита увеличивает вероятность БА у пациентов с симптомами заболевания дыхательных путей [21, 22, 30, 47, 50, 51]. Выявление у больных БА аллергии (подтвержденной с помощью кожных проб или определения специфических IgE в сыворотке крови) может помочь в установлении факторов риска, вызывающих симптомы БА у конкретных пациентов. Кожные пробы с аллергенами представляют собой основной метод оценки аллергического статуса [38, 45]. Измерение уровня общего IgE в сыворотке крови не является методом диагностики атопии. Определение специфических IgE в сыворотке крови не превосходит кожные пробы по надежности и является более дорогостоящим методом [37]. Наличие соответствующего воздействия аллергена и его связь с симптомами БА должны подтверждаться данными анамнеза.

Взаимосвязь БА и ССЗ. В настоящее время растет удельный вес больных БА, которые страдают заболеваниями органов внелегочной сферы. Сопутствующие заболевания оказывают заметное влияние на состояние больных, изменяя течение БА. Большую распространенность получило сочетание астмы и патологии органов кровообращения. Заболевания сердечно-сосудистой системы вносят существенный вклад в формирование ситуации взаимного отягощения [18, 24, 138, 170].

Относительно сочетания БА и атеросклероза в медицинской науке существует две противоположные точки зрения. Одна указывает на высокую частоту распространенности факторов ССЗ среди больных БА, другая опирается на предположение о протективном действии гипоксии в отношении развития атеросклероза и считает такое сочетание редким явлением. Такие полярные точки зрения ученых могли сформироваться по причине обследования разных контингентов больных, поскольку БА не является однородным заболеванием [77].

Самым значимым фактором риска развития атеросклероза многие ученые признают наличие гиперлипидемии или дислипидемии. Именно вокруг этого фактора риска атерогенеза были сосредоточены многие тематические исследования в последние десятилетия. Но собственно гиперлипидемию у больных БА выявляют достаточно редко. Средние значения концентрации общего холестерина оказались практически нормальными в большинстве выполненных исследований. Однако дислипидемия была установлена всеми авторами. Для больных БА характерным считают увеличение концентрации триглицеридов (ТГ) и ЛПОНП [77].

Высокая частота сочетанного течения хронических заболеваний органов дыхания и поражений сердечно – сосудистой системы, включая различные проявления атеросклероза, не вызывает сомнений [77]. Господствовавшие в течение десятилетий представления об относительной редкости сочетания БА и атеросклероза, в частности коронарной локализации, в настоящее время подвергаются принципиальному пересмотру. Публикации последних лет свидетельствуют, что подобное сочетание все чаще встречается в повседневной

клинической практике, что обусловлено повышением заболеваемости ИБС и БА [6, 138, 165, 170]. Так, например, есть указания на частоту сочетания БА и ИБС от 48% до 61,7% [89, 165]. По другим данным, частота их сочетания колеблется от 13,2% до 83,7% [6, 170]. Кроме того, крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных БА являются ССЗ: ИБС и сердечная недостаточность [6]. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных БА повышен в 2–3 раза и составляет около 50% от общего количества смертельных случаев [165].

1.4 Клинико-патогенетические механизмы сочетанного течения БА и ассоциированных с атеросклерозом заболеваний. Сопутствующая ИБС изменяет и отягощает течение БА, однако нет единого мнения об особенностях клинического течения БА при сочетании этих заболеваний. Чаще внимание исследователей у больных БА сосредоточено на состоянии сердечно-сосудистой системы. Так, например, есть указания, что у 40% больных БА при сопутствующей ИБС развиваются разнообразные нарушения сердечного ритма, среди которых преобладают наджелудочковые [57]. В то же время при нарастании степени тяжести БА возрастали частота и степень градации не только наджелудочковых, но и желудочковых экстрасистол. У больных с сочетанием БА и ИБС определялась значительная частота безболевого ишемии миокарда, которая приближалась к 10–15% [138]. По данным других исследователей, эпизоды ишемии миокарда появлялись у 33% больных БА средней тяжести и у 57% пациентов с тяжелой БА, причем при БА средней степени тяжести безболевая и болевая ишемия миокарда встречались с одинаковой частотой, а при БА тяжелой степени преобладали болевые формы [170]. Одним из главных факторов возникновения различных форм ишемии миокарда является хроническая гипоксия, которая увеличивает порог болевой чувствительности. Считают, что у больных с наличием сопутствующей бронхолегочной патологии нарушение диффузии кислорода способствует ухудшению коронарного кровоснабжения и появлению безболевого ишемии миокарда [49]. Наличие ее при такой совокупной

сердечно-легочной патологии является прогностически неблагоприятным, поскольку в 5–6 раз увеличивает частоту внезапной смерти [143]. Воспаление, которое развивается при БА в трахеобронхиальном дереве, приобретает черты системного: системный окислительный стресс, дисфункция эндотелия, нарушения метаболизма оксида азота, продукции цитокинов, цитогенетические расстройства [26, 36, 67].

В настоящее время атерогенез, лежащий в основе ИБС, рассматривается как системная хроническая воспалительная реакция с выраженным аутоиммунным компонентом и участием иммунокомпетентных клеток, факторов роста и хемоадгезивных молекул, медиаторов воспаления, особенно провоспалительных цитокинов [59, 64]. Воспалительная реакция при ИБС также обеспечивается как иммунными, так и неиммунными механизмами, которые тесно взаимосвязаны. Существование системного воспалительного процесса одного вида может изменять или потенцировать развитие другого. Медиаторы системного воспаления при БА могут быть факторами для развития и прогрессирования атеросклеротического воспаления. Например, секреторная фосфолипаза А₂ группы ПА, значимый медиатор воспаления при БА, является гидролитическим ферментом, участвующим в образовании липидных медиаторов воспалительного процесса, таких как лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов. Под ее действием в ЛПНП, играющих важную роль в развитии атеросклеротического процесса, образуется и накапливается лизолецитин. ЛПНП, содержащие лизолецитин, становятся атерогенными, захватываются сэквенджер-рецепторами макрофагов, и образуются пенистые клетки [179].

В ряде последних исследований подтверждена важность эозинофилов как неблагоприятного предиктора развития ИБС и трансформации ее хронических форм в острые, а проспективные исследования демонстрируют ассоциацию эозинофилии с более высоким риском смерти и всех коронарных событий в будущем [41, 175]. Свое воздействие на окружающие ткани эозинофилы реализуют путем выделения ряда белков, среди которых особая роль отводится

эозинофильному катионному белку (ЭКБ). Уровень ЭКБ в биологических жидкостях может быть использован в качестве маркера активности эозинофилов.

В основе воспаления при БА лежит дисбаланс Т-лимфоцитов-хелперов (Th) с преобладанием иммунного ответа по Th-2 типу. Нарушения иммунного баланса отражаются в сдвигах клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета: у больных БА обнаружено снижение общей популяции Т-лимфоцитов в сыворотке крови и дисбаланс клеточного звена иммунитета, с развитием вторичного иммунодефицитного состояния, как за счет Т-хелперов, так и Т-супрессоров, которое тем выраженнее, чем тяжелее патологический процесс [66, 128]. Дисбаланс клеточного звена иммунитета в виде существенного снижения соотношения CD4+/ CD8+ с одновременной депрессией количества клеток иммунной системы был отмечен при ИБС и нестабильной стенокардии [66, 128]. У больных с начальными проявлениями коронарного атеросклероза имело место угнетение Th-2 (гуморального) иммунного ответа при отсутствии активации Th-(клеточных) иммунных реакций. По другим данным, нарастание коронарной недостаточности у больных со стабильной стенокардией сопровождалось более частым выявлением дислиппротеидемий IIА, IIБ или IV типа с уменьшением в крови количества Т-лимфоцитов супрессоров, повышением количества незрелых Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, возрастал индекс иммунорегуляции, содержание холестеринсодержащих ЦИК, продукция СРП, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и уменьшалось образование IL-10 [118].

Воспалительный процесс при БА является результатом действия медиаторов и цитокинов, которые секретируются разными клетками. Цитокины продуцируются и секретируются клетками иммунной системы и выполняют функции ее медиаторов, обеспечивающих межклеточную кооперацию, позитивную и негативную иммунорегуляцию. Влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на В-лимфоциты, ИЛ-4 и ИЛ-10 на тучные клетки и ИЛ-5 — на эозинофилы вызывает характерный для БА воспалительный процесс, причем уровень всех цитокинов, имеющих провоспалительный характер при БА, нарастает с прогрессированием

степени тяжести заболевания [10]. Снижение уровня ИЛ-4 ассоциируется с уменьшением активности воспаления и тяжести заболевания [33]. В то же время ИЛ-4 при атерогенезе оказывает противовоспалительное действие, подавляя секрецию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [55].

Уровень ИЛ-1 значительно повышен у больных БА, и его концентрация в сыворотке крови прямо пропорциональна степени тяжести заболевания. Этот цитокин участвует в регуляции синтеза IgE, а также стимулирует функцию нейтрофилов и увеличивает продукцию ИЛ-8 в очаге воспаления, что, в свою очередь, стимулирует активацию клеток воспаления и синтеза ФНО- α . Высокие концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α являются маркерами БА, активно участвующими в регуляции процессов аллергического воспаления [33, 55]. При исследовании особенностей динамики ИЛ-1 при развитии атеросклеротического процесса, было выявлено, что этот цитокин активно участвует в патогенезе атеросклероза, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезивность лейкоцитов к эндотелиоцитам, инфильтрацию сосудистой бляшки, имеет способность индуцировать эндотелиальную дисфункцию и мышечную дистрофию [20]. При тщательных иммунологических исследованиях было выявлено, что ИЛ-6 может по-разному вести себя при различных патологических процессах, проявляя черты как про-, так и противовоспалительного цитокина. Так, например, при обострении БА содержание ИЛ-6 отмечалось повышенным [33, 35]. При ИБС и остром коронарном синдроме, а также у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС концентрации ИЛ-6 отмечались более высокими по сравнению с контролем [52, 76].

Гуморальный иммунитет характеризуется образованием IgG и всех фракций циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), отражающих развитие аутоиммунного компонента иммунного ответа. Существенное возрастание мелкомолекулярных ЦИК с увеличением степени тяжести заболевания отмечено у больных БА [33, 68]. У больных с ИБС и стабильной стенокардией в 48% случаев также наблюдался аутоиммунный тип иммунного ответа, что сопровождалось более частым развитием таких осложнений как инфаркт

миокарда и сердечная недостаточность [76]. При прогрессировании стенокардии у больных ИБС было отмечено достоверное увеличение IgG, ЦИК, СРП [76]. Однако состояние и особенности клеточного и гуморального иммунитета, а также их влияние на течение БА у больных с сочетанием БА и ИБС в настоящее время изучены недостаточно. Изменения реологических свойств крови и повышение гемостатического и снижения фибринолитического потенциала крови способствует нарушениям микроциркуляции в легких и миокарде, вентиляционной, гемодинамической, а позже — и тканевой гипоксии, что является одним из механизмов патогенеза синдрома «взаимного отягощения» у больных с сочетанной кардиопульмональной патологией [1, 10, 36, 58, 70].

Среди биохимических нарушений при БА и при ИБС важное место принадлежит изменению продукции оксида азота (NO) [54, 56]. Резкое увеличение секреции NO при воспалении, в частности, при БА, сопровождается его инвертированным действием — он приобретает свойства цитотоксической молекулы за счет реакции с супероксидным радикалом [54, 56]. Накопление токсичных свободных радикалов ведет к реакции перекисления липидов клеточных мембран, то есть усугублению проявлений оксидативного стресса, расширению и углублению имеющегося воспаления дыхательных путей за счет увеличения сосудистой проницаемости, появления воспалительного отека. Причем с увеличением продукции биоактивность NO резко падает: свободные радикалы увеличивают содержание внутриклеточного кальция, и таким образом запускают порочный круг — приводят к активации NOS-3, что, в свою очередь, ведет к синтезу высоких уровней NO и, как следствие, — к образованию ONOO-. При этом не только утрачиваются антиатерогенные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Снижение количества действующего NO вызывает уменьшение контроля за силой роста гладкомышечных клеток и как следствие — пролиферацию миоцитов, разрастание интимы и формирование бляшки при ИБС.

Таким образом, в механизмах развития воспалительного процесса при БА и ИБС можно отметить единые патогенетические звенья: развитие дисбаланса

клеточного и гуморального иммунитета, гиперсекреция фосфолипазы, оксидативный стресс с недостаточностью ферментов антиоксидантной защиты, нарушение продукции NO и возрастание количества его метаболитов с неблагоприятным профилем биологического действия, увеличение продукции лейкотриенов, наличие дисбаланса цитокинов. Однако особенности механизмов сосуществования двух заболеваний нуждаются в дальнейшем изучении для определения направлений и принципов терапии и улучшения качества жизни больных с сочетанием БА и ИБС.

Заключение. Таким образом, до настоящего времени сохраняет актуальность проблема коморбидности «легкие – сердце», нет единой точки зрения на механизмы ассоциативного поражения этих органов в кардиореспираторной системе, спорным остается утверждение о взаимном отягочающем влиянии бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний. Факты и предложения, имеющиеся сегодня, служат стимулом для активных научных и клинических исследований сочетанного течения хронических воспалительных заболеваний органов дыхания и атерогенез-ассоциированной патологии.

Атопическая БА чаще дебютирует в молодом, подростковом и юношеском возрасте. В этой связи, безусловно, представляет интерес изучение изменений кардиореспираторной системы на ранней, практически доклинической стадии. Сведения, накопленные к настоящему моменту, и их интерпретация, далеко не однозначны. Работы, посвященные комплексной оценке сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем у молодых пациентов с БА, единичны. Объективная оценка состояния липидного обмена, сосудистой стенки, сердечной геометрии, ВРС с учетом факторов риска, в том числе, активности воспалительного ответа, позволит обосновать необходимость дополнительных диагностических и лечебно-профилактических процедур для больных БА, начиная с молодого возраста, направленных на снижение негативного потенциала в отношении кардиоваскулярной патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, аллергологического отделения ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермской краевой клинической больницы» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с 2013 по 2016гг.

Для проведения исследования было получено разрешение этического комитета при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №11 от 26.10.2016г.).

2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования.

Объем наблюдений составил 102 человека. Исследование было открытым, одномоментным, выборочным. В исследование включались пациенты, которые дали добровольное информированное согласие в соответствии с п.4.6.1 Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международным этическим требованием ВОЗ и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993).

К критериям исключения относили коморбидные состояния (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ИБС и другие заболевания, которые могли бы повлиять на течение БА), злокачественные новообразования, острые инфекционные процессы в момент предполагаемого исследования или перенесенные за 2 недели до него, психические заболевания, аномалии развития грудной клетки, обострение и отсутствие контроля БА.

После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями исключения были сформированы профильные группы: I - пациенты с легкой интермиттирующей БА – 40 человек; II группа – пациенты с легкой персистирующей БА – 39 человек; III – группа сравнения, которую составили 23 условно здоровых человека – студенты VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Условно здоровыми считали лиц, не имевших в анамнезе каких-либо указаний на наличие хронических заболеваний, а также характерных объективных и документально подтвержденных признаков БА. Во всех группах были только мужчины.

Пациенты, вошедшие в исследование, сопоставимы по признакам: возраст, факт курения и его стаж, длительность заболевания, семейный анамнез и проводимое ранее лечение БА.

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

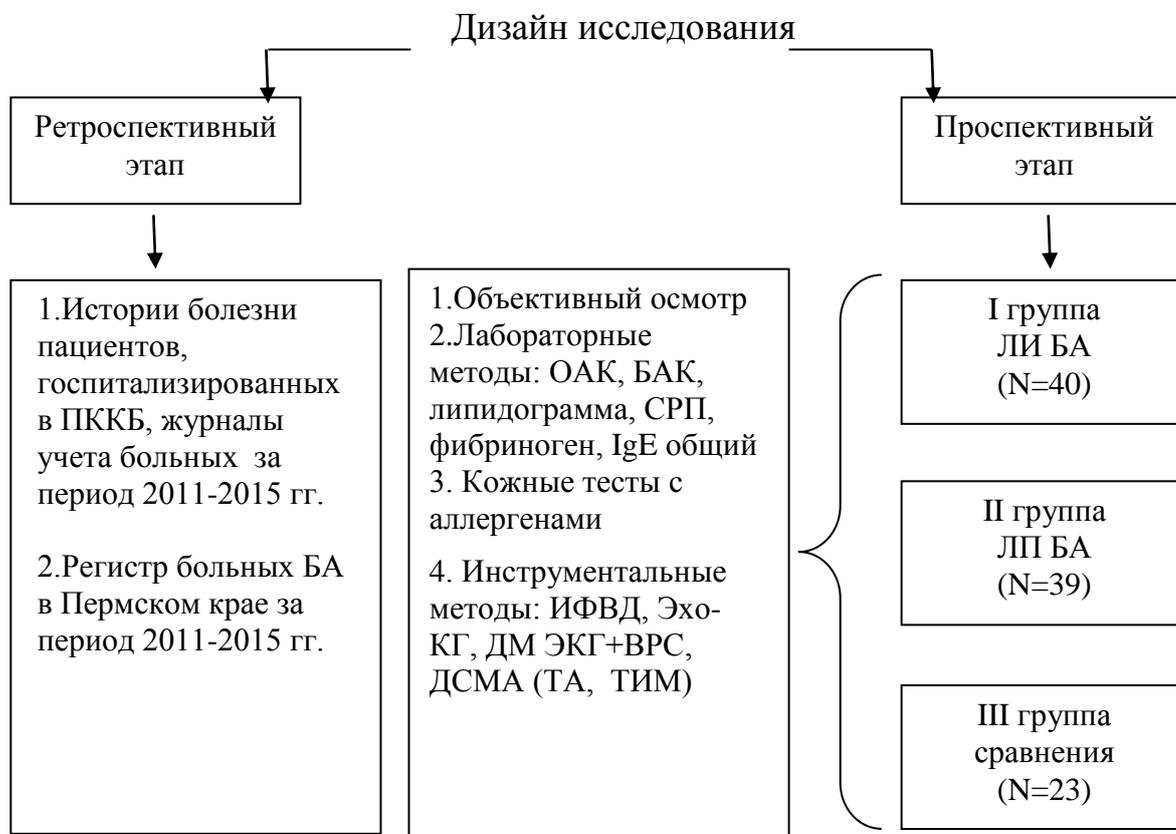


Рис. 2.1 Дизайн исследования.

2.2. Клиническая характеристика групп.

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных о давности, течении, характере клинических проявлений заболевания. Также большое внимание уделяли сбору аллергологического анамнеза, подробно рассматривая все группы значимых аэроаллергенов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов. Устанавливали выраженность некоторых признаков, определяющих диагноз БА, например наличие классических приступов удушья,

их особенности или проявления кашля, чихания, заложенности носа, слезотечения, зуда в глазах и носоглотке, першения в горле при контакте с потенциальными аллергенами. Уточняли их периодичность, частоту, выраженность, потребность в медикаментозном купировании. Далее в соответствии с порядком проведения объективного осмотра выполняли обследование органов и систем. Анамнестические данные составили также основу диагностики сопутствующих заболеваний, определяли тактику специального обследования для выявления аллергических заболеваний.

Основные анамнестические и физикальные сведения представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Характеристика групп обследованных

Параметры	I группа N=40	II группа N=39	III группа N=23	p
Возраст, годы	18,0 [18,0; 19,0]	18,0 [18,0; 24,0]	22,0 [18,0; 26,0]	$p_{1-3}=0,01$
ИМТ, кг/м ²	23,1 [21,7; 24,5]	23,8 [21,4; 27,0]	23,0 [22,0; 23,8]	н/д
Курение, абс.(%)	12 (30,0)	14 (35,9)	8 (34,8)	н/д
Наследственность, абс.(%)	15 (37,5)	19 (48,7)	3 (13,0)	$p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,001$
Давность заболевания, г.	6,8 [4,5; 9,0]	7,5 [4,6; 9,5]	-	н/д

БА диагностировали согласно Международной Классификации Болезней X пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной Организацией Здравоохранения, Женева, 1992г.; а также с использованием рекомендаций GINA [21, 22, 71]. Диагноз БА устанавливали на основании характерных симптомов в виде приступообразного кашля, одышки, приступов удушья, свистящего дыхания, нарушения ночного сна, вызванных бронхиальной обструкцией, подтверждаемой физикальными признаками и результатами спирографии. Обязательным признаком БА являлось наличие документально подтвержденных приступов и

обострений БА в анамнезе. В соответствии с GINA-2014 у всех пациентов фенотип соответствовал аллергической астме. Для выделения ЛИ и ЛП формы использовали наиболее удобную в клинической практике классификацию тяжести БА по клиническим симптомам [37, 60].

Оценка тяжести БА традиционно сочетала анализ частоты дневных и ночных симптомов, частоты применения β_2 -агонистов для устранения симптомов, величин ОФВ₁ и ПСВ. Достижение адекватного контроля над течением БА у пациентов всех групп осуществляли с помощью медикаментозной терапии, назначаемой с учетом рекомендаций GINA 2011 и GINA 2014, и включающей в себя применение β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол) по потребности (при ЛИ БА), низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (беклометазон 400-500 мкг/сутки) – при ЛП БА. Другие препараты для лечения БА не использовали.

У лиц из группы сравнения подробно изучали анамнез жизни, включая аллергологический анамнез, данные о наследственности, перенесенных заболеваниях, определяли функциональный статус по системам. Всем выполняли аналогичные лабораторные и инструментальные исследования.

2.3. Методы исследования.

2.3.1. Ретроспективный анализ демографических показателей в г.Перми и Пермском крае проводили на основании данных официальной статистики отдела переписи населения и демографической статистики РОСТАТа Территориального органа Федеральной государственной службы государственной статистики по Пермскому краю (ПЕРМЬСТАТ) за период с 2011 по 2015гг. (официальное издание «Пермский край в цифрах»).

Ретроспективный анализ распространенности БА в Пермском крае, структуры и частоты встречаемости различных форм БА в аллергологическом отделении ПККБ за период с 2011 по 2015гг. выполняли по данным историй болезни пациентов и журналам учета приема больных и отказов в госпитализации.

2.3.2. *Лабораторные методы*

Лабораторные методы исследования включали общий и биохимический анализ крови всем больным при поступлении. В качестве материала для исследования использовали кровь из кубитальной вены, взятую в стерильных условиях в день поступления в клинику, которую помещали в стерильную пластиковую пробирку, изготовленную из антиадгезивной пластмассы.

Периферическую кровь исследовали на содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, реакцию осаждения эритроцитов. Из биохимических показателей определяли глюкозу, общий билирубин, активность аланиновой и аспарагиновой трансфераз, С-реактивный протеин (СРП) высокочувствительным методом, фибриноген, общий иммуноглобулин Е (IgE). Отдельно выполнялось исследование липидного спектра сыворотки крови с определением общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПНП, триглицеридов, расчетом индекса (коэффициента) атерогенности (ИА). Величину ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} \times 0,46$; $\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$; $K_{\text{атерог.}} = \frac{\text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$. Эти исследования выполняли в клинической лаборатории ЗАО «Философия красоты и здоровья». Анализ мокроты на эозинофилы в поле зрения, элементы БА (спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена) также выполняли на базе клинико-диагностической лаборатории ЗАО «Философия красоты и здоровья».

2.3.3. *Инструментальные методы. Исследование функции внешнего дыхания* (ФВД) с целью выявления нарушений бронхиальной проходимости и определения их степени проводили с использованием спироанализаторов Fukuda Sanguo и Flow Screen с построением графика “петля поток-объем” и дальнейшим расчетом основных объемных и скоростных показателей. Методика оценки ФВД соответствовала методическим рекомендациям [23].

Определяли следующие вентиляционные показатели: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, индекс Тиффно – соотношение ЖЕЛ

к $ОФВ_1$, $СОС_{25-75}$ – средняя объемная скорость выдоха на промежутке 25-75% от ФЖЕЛ, ПОС – пиковая (максимальная) объемная скорость выдоха, МОС25% - максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 25% от ФЖЕЛ, МОС50% - максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 50% от ФЖЕЛ, МОС75% - максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 75% от ФЖЕЛ.

Обратимость бронхиальной обструкции оценивали после теста с 400мкг сальбутамола, проводимого по стандартному протоколу, а также на фоне элиминации виновных аллергенов. Бронхиальную обструкцию считали обратимой, если коэффициент бронходилатации (КБД) после проведения бронхолитической пробы составлял 12% и более. Показатели сравнивали с нормальными величинами в зависимости от роста, массы тела, расы, пола и возраста. В связи с высоким риском получения недостоверных результатов, суточную вариабельность ПСВ не оценивали.

2.3.4. *Длительное мониторирование ЭКГ* (ДМ ЭКГ) проводили всем обследуемым. Использовали портативный кардиорегистратор SCHILLER MT-200 Holter-ECG V 2.71.1 с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC – совместимом компьютере с помощью программы стандартного анализа. Результаты анализа включали данные о наличии нарушений ритма и проводимости, ЧСС (минимальной, максимальной, средней), динамики ST-сегмента относительно изолинии (для исключения ишемии миокарда). Оценивали количество скрытых нарушений ритма сердца. Результаты автоматического анализа контролировали и редактировали для исключения ошибочных заключений.

Основываясь на результатах ДМ ЭКГ, проводили исследование суточной ВРС. Оценку показателей ВРС выполняли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [48]. В зависимости от анализируемой физической величины использовали методы временного и частотного анализа.

По результатам ДМ ЭКГ проводили исследование основных показателей ВРС: SDNN (standard deviation of the NN interval) – стандартное отклонение (SD)

Таблица 2.2

Параметры 24 часового анализа ВРС у здоровых лиц 10-99 лет [48]

Возраст (лет)	ЧСС уд/мин	SDNN (мсек)	SDANNidx (мсек)	SDNNi (мсек)	rMSSD (мсек)	PNN50 (%)
10-19	80±10	176±38	159±35	81±20	53±7	25±13
20-29	79±10	153±44	137±43	72±22	43±9	18±13
30-39	78±7	143±32	130±33	64±15	35±11	13±9
40-49	78±7	132±30	116±41	60±13	31±11	10±9
50-59	76±9	121±27	106±27	52±15	25±9	6±6
60-69	77±9	121±32	111±31	42±13	22±6	4±5
70-79	72±9	124±22	114±20	43±11	24±7	4±5
80-89	73±10	106±23	95±24	37±12	21±6	3±3

от средней длительности всех нормальных синусных интервалов R-R (NN), характеризующее ВРС в целом; SDNNidx – средняя всех стандартных отклонений всех нормальных синусных интервалов R-R (NN), вычисленных по пятиминутным сегментам в течение всей записи, для оценки вариабельности с цикличностью менее 5 мин.; SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусных интервалов R-R (NN) всех пятиминутных сегментов в течение записи, для оценки низкочастотных компонентов вариабельности; rMSSD – среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R (NN), для оценки высокочастотных компонентов ВРС и pNN50 – доля NN50 от общего числа последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50мс, для оценки коротковолновых колебаний. Усредненные возрастные нормативы данных показателей приведены в таблице 2.2. С учетом контингента обследуемых за норму приняты показатели возрастной группы от 20 до 29 лет.

2.3.5. *Эхокардиографическое исследование сердца* (Эхо-КГ) проводили на базе краевой консультативной поликлиники, а также на базе терапевтического

стационара ПККБ с использованием кардиального секторного датчика, мультисекторного, 2-4 МГц, на аппарате General Electric Vivid 7. Использовали стандартные эхокардиографические доступы и позиции. Изучение структурно-функциональных параметров миокарда проводили в М- и В- модальных режимах. Оценку геометрии правых и левых камер сердца осуществляли по стандартным показателям [61, 62] (таблица 2.3). Изучали также толщину эпикардального жира (ЭЖ, мм), который визуализировали как эхонегативное пространство между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда.

2.3.6. *Дуплексное сканирование магистральных (сонных) артерий.* Всем исследуемым было выполнено дуплексное сканирование магистральных (сонных)

Таблица 2.3

Стандартные эхокардиографические измерения и нормативы [62]

Показатель	Парастернальная позиция (норматив)	Апикальная позиция (норматив)
ЛП, мм	Не более 40	Не более 40 x 48
ТЗСЛЖ, мм	Не более 12	-
ТМЖП, мм	Не более 12	Не более 12
КСР ЛЖ, мм	Не более 37	Не более 37
КДР ЛЖ, мм	Не более 56	Не более 56
КСО, мл	-	Мужчины – 33-68 Женщины – 18-65
КДО, мл	-	Мужчины – 96-157 Женщины – 59-138
ФВ, %	-	Более 60% по Teichgolz Более 50% по Simpson
УО, мл	-	70-100
ИММЛЖ, г/м ²	Мужчины – не более 125 Женщины – не более 110	
ПП, мм	-	Не более 38x46
КДР ПЖ, мм	Не более 30	Не более 36

артерий (ДСМА) с оценкой толщины адвентиции (ТА), толщины комплекса интима – медиа (ТИМ). Согласно Консенсусу Американского общества по Эхокардиографии (2008г.) [62], верхней границей нормы толщины ТИМ для мужчин младше 25 лет считали 0,63 мм.

2.3.7. *Специальное аллергологическое обследование* (кожные пробы с аллергенами) проводили в условиях процедурного кабинета аллергологического отделения стационара ПККБ, а также в условиях кабинета врача – аллерголога краевой консультативной поликлиники и астма – центра города Перми согласно инструкции по применению аллергенов, производимых в РФ, утвержденной 27.05.2005г. [45]. Использовали водно-солевые растворы различных групп аллергенов: бытовые аллергены (домашняя пыль, библиотечная пыль, перо подушки), эпидермальные (шерсть кошки, шерсть собаки) аллергены фирмы ОАО «БИОМЕД» им. И.И. Мечникова (Московская область, Красногорский район, село Петрово-Дальнее). Аллерген для диагностики: 1 флакон – 4,5мл, в 1мл (10000±2500) PNU. Тест - контрольная жидкость 1 флакон – 4,5мл. Аллерген домашней пыли – серия 3271112. Аллерген библиотечной пыли – серия 3131112.

Таблица 2.4

Оценка внутрикожных проб с учетом размеров волдыря и гиперемии

Оценка реакции	Условные обозначения	Размер и характер реакции
Отрицательная	-	Размеры такие же, как и в контроле
Положительная	+	Волдырь диаметром 4-7мм, окруженный эритемой
Положительная	++	Волдырь 8-14мм в диаметре, окруженный гиперемией
Положительная	+++	Волдырь 15-20мм в диаметре с псевдоподиями, окруженный гиперемией
Положительная	++++	Волдырь >20мм в диаметре с псевдоподиями и/или лимфангитом, и/или дополнительными волдырями по периферии и яркой эритемой

Аллерген пера подушки – серия 1920812. Аллерген шерсть кошки – серия 2451112. Аллерген шерсть собаки – серия 2451113. Пыльцевые аллергены (mixture деревьев, mixture сорных трав, mixture злаковых трав) фирмы ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития (город Ставрополь). Раствор для кожного скарификационного нанесения, внутрикожного и подкожного введения, 10000 PNU/мл.

Кожные тесты с бытовыми и эпидермальными аллергенами выполняли внутрикожно на ладонной поверхности предплечий, оценку данных осуществляли с учетом размеров волдыря и гиперемии (таблица 2.4).

Таблица 2.5

Оценка скарификационных проб с учетом размеров волдыря и гиперемии

Оценка реакции	Условные обозначения	Размер и характер реакции
Отрицательная	-	Отсутствие волдыря и гиперемии
Положительная	+	Волдырь 2-3мм, гиперемия
Положительная	++	Волдырь 4-5мм, гиперемия
Положительная	+++	Волдырь 6-10мм, гиперемия или волдырь 6-10мм с псевдоподиями, гиперемия
Положительная	++++	Волдырь >10мм, гиперемия или волдырь >10мм с псевдоподиями, гиперемия

Кожные тесты с пыльцевыми аллергенами выполняли скарификационно на ладонной поверхности предплечий, оценку данных осуществляли с учетом размеров волдыря и гиперемии (таблица 2.5).

2.4. Статистическая обработка материала.

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. Выполнены сравнительный, корреляционный и регрессионный анализы, а также оценка мощности исследования.

Минимальный объем выборки, необходимый для получения удовлетворительной мощности исследования – 38 человек. При 40 и 39

пациентах, входящих в состав основных групп, достигается мощность исследования – 0,81.

Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая ненормальное распределение признаков, использовали непараметрические методики расчетов: в случае проведения множественных сравнений – метод Kruskal-Wallis, различия между двумя независимыми группами определяли с использованием U критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov two-sample test). Для сравнения независимых выборок по качественным признакам применяли точный критерий Фишера. Для исследования связи двух признаков вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента корреляции: $|R| \leq 0,25$ - слабая корреляция; $0,25 < |R| < 0,75$ - умеренная корреляция; $|R| \geq 0,75$ - сильная корреляция. Статистически значимыми во всех расчетах считали различия при $p < 0,05$.

Вид зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков определяли с помощью одного из видов статистического моделирования – множественного регрессионного анализа. Проверку адекватности полученной регрессионной модели осуществляли при помощи коэффициента множественной детерминации R^2 и визуальной оценки графиков остатков.

Описательные данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [25; 75]$); для качественных признаков – абсолютная частота проявления признака (число обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Результаты статистической обработки данных визуализированы с помощью таблиц, графиков и диаграмм.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПЕРМСКОМ КРАЕ ЗА 2011-2015гг.

Пермский край, являясь составной частью Приволжского федерального округа и Уральского экономического района Российской Федерации, в целом, подчиняется описанным общероссийским закономерностям в части заболеваемости и распространенности болезней органов дыхания (БОД), тем не менее, имеет ряд региональных отличий.

Согласно Переписи населения 2010г. на анализируемой территории расположено 51 муниципальное образование первого уровня – 40 муниципальных районов и 8 городских округов, в том числе 25 городов, 30 поселков городского типа и 2644 сельских населенных пункта. Городское население края на 2011г. составило 75,3%, сельское население – 24,7%.

Пермский край является мощным производственным, в первую очередь, химическим субъектом РФ, что негативно отражается на здоровье граждан. В динамике с 2011г. в Пермском крае наблюдается рост общей заболеваемости населения во всех основных возрастных группах (темп прироста у детей – 38,9%, у подростков – 51,3%, у взрослых – 34,6%). В среднем, по основным классам болезней уровень заболеваемости детей промышленно развитых территорий в 2-4 раза превышает данный показатель на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия и характеризуется ранним возникновением болезней, их тенденцией к рецидивирующему течению, хронизации и устойчивостью к традиционной терапии [9, 11, 29, 31, 40, 46, 92, 152]. В сравнении с 2011г., заболеваемость детей БА выросла в 14 раз (до 31,8 случаев на 1000) и прогнозируется дальнейший ежегодный рост на 2-3%.

На протяжении последних 5 лет уровень заболеваемости взрослого населения в Пермском крае также превышает средне российские показатели на 14-18%. В структуре впервые выявленной патологии существенную долю стабильно составляют заболевания органов дыхания. Более того, на сегодняшний день, в сравнении с 2011г., отмечен рост смертности от этих болезней на 0,8%.

Коэффициенты смертности в Пермском крае по большинству позиций, в том числе по БА, превышают средний уровень по РФ.

В этой связи первый этап работы был посвящен рассмотрению медико-социальных, организационных вопросов на основании анализа заболеваемости БА и распространенности изучаемой патологии в г.Перми и Пермском крае.

3.1. Анализ Регистра больных БА в Пермском крае.

Пермская область являлась участником Российского Проекта «Улучшение качества жизни при астме и аллергии» 1996-1998, который осуществлялся под патронажем ВОЗ, Международного Совета по астме и Министерства здравоохранения РФ. Необходимость создания Проекта была продиктована недостоверностью официальных статистических данных по астме, ростом смертности, заболеваемости и распространенности БА в большинстве регионов России, поздней диагностикой, неадекватным лечением и недостаточным контролем астмы в системе первичной медицинской помощи. В Проекте принимали участие 50 республик, краев и областей, с общей численностью населения около 100 млн. человек. Основными направлениями деятельности Российского Проекта являлись:

- внедрение в медицинскую практику России рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения и «Глобальной Инициативы по Астме» (GINA) по лечению и профилактике астмы и аллергии;
- обучение врачей общего профиля, медицинских сестер и пациентов по вопросам практического подхода к лечению и профилактике астмы и аллергии;
- практическая направленность Проекта: работа с региональными органами управления здравоохранения и практическими учреждениями амбулаторной и стационарной сети регионов.

В 1997г. в Пермской области (крае) Решением Коллегии Управления здравоохранения администрации Пермской области была разработана и утверждена Региональная программа «Улучшение качества жизни при астме и аллергии» (решение коллегии №14 от 26.08.1997г.). Основными задачами Региональной Программы были:

- создание Ассоциации «Астма и Аллергия»;
- создание Организационно-методического и консультативного «Астма-центра» на базе областной клинической больницы;
- создание специализированной аптеки;
- создание адресной программы реабилитации инвалидов на основе Постановления №295 «О признании граждан инвалидами» (январь-июнь 1997), обеспечение инвалидов лекарствами и индивидуальными средствами контроля – пикфлоуметрами.

Одной из задач областного организационно-методического и консультативного Астма-центра было создание единого регистра больных, позволяющего анализировать структуру заболеваемости по степени тяжести, проводить ретроспективную оценку эффективности разных схем базисной терапии, определять потребность в фармакологических препаратах.

Региональная Программа продолжает работать по настоящее время, Регистр больных БА в Пермском крае продолжает пополняться. Разработаны карты Регистра, проведена работа с врачами лечебно-профилактических учреждений по регистрации больных во всех районах края. Анализ информации из Регистра позволяет оценивать социальные показатели, клинические особенности БА, соответствие проводимой терапии тяжести течения заболевания, качество работы врачей по выявлению БА.

В течение последних 5 лет общая заболеваемость взрослого населения Пермского края неуклонно растет, значительно увеличилась эта цифра в 2014г. и составила 2 588 тыс. чел. При этом первое место среди всех причин занимали БОД – 1189,5 тыс. Динамика показателей заболеваемости представлена в таблице 3.1.

Большой вклад в структуру заболеваемости БОД вносит БА. Ежегодно число заболевших увеличивается на 1-2 тыс. чел. Если на рубеже XX-XXI столетий (в 1998г.) было зарегистрировано 10 566 больных БА (распространенность 0,47%), то к 2011г. этот показатель достиг значения 30 573

человек (распространенность 1,37%) и продолжал расти. В 2013г. число лиц, страдающих БА, составило 32 964 человек (1,46).

Таблица 3.1

Динамика показателей заболеваемости населения Пермского края

Показатель	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	2015г.
Заболеваемость, взр. (тыс.чел.)	2467,4	2444,1	2450,2	2588,0	2582,2
- БОД всего (тыс. чел.)	1072,8	1045,0	1096,1	1189,5	1168,1
на 1000	407,6	396,9	415,9	451,2	443,2
- БА всего (тыс. чел.)	30,573	31,294	32,964	34,976	36,574
на 1000	11,6	11,9	12,5	13,3	13,9
- БСК всего (тыс. чел.)	58,3	65,9	65,8	68,6	74,5
на 1000	22,2	25,0	25,0	26,0	28,3

Примечание: БОД – болезни органов дыхания, БСК – болезни системы кровообращения.

На 1 января 2016 года в Пермском крае зарегистрировано (по обращаемости) 36574 больных БА старше 18 лет, ее доля составила 1,63%. На сегодняшний день прогнозируется дальнейший рост заболеваемости среди молодых лиц трудоспособного возраста. Это связано не только с высокой распространенностью заболевания, но и с повышением качества диагностики БА врачами в крае, в том числе, благодаря активному внедрению Региональной программы. Улучшилась профессиональная подготовка врачей общей практики, впервые диагностируется БА средней степени тяжести и легкие формы. Совершенствуется медицинская помощь больным астмой на амбулаторном и реабилитационном этапах. Динамика распространенности БА в Пермском крае за период 2011-2015гг. представлена на рисунках 3.1 и 3.2.

Среди клинических форм БА в Пермском крае преобладают смешанная (44,3%) и аллергическая (43,1%), 12,6% больных имеют неаллергическую БА. По тяжести течения 31% имеют астму легкого течения, 57,3% - БА среднетяжелого и 11% БА тяжелого течения, 0,7% - неуточненная БА (рис. 3.3). В целом за последние 5 лет клинические характеристики БА в Пермском крае существенно не изменились.

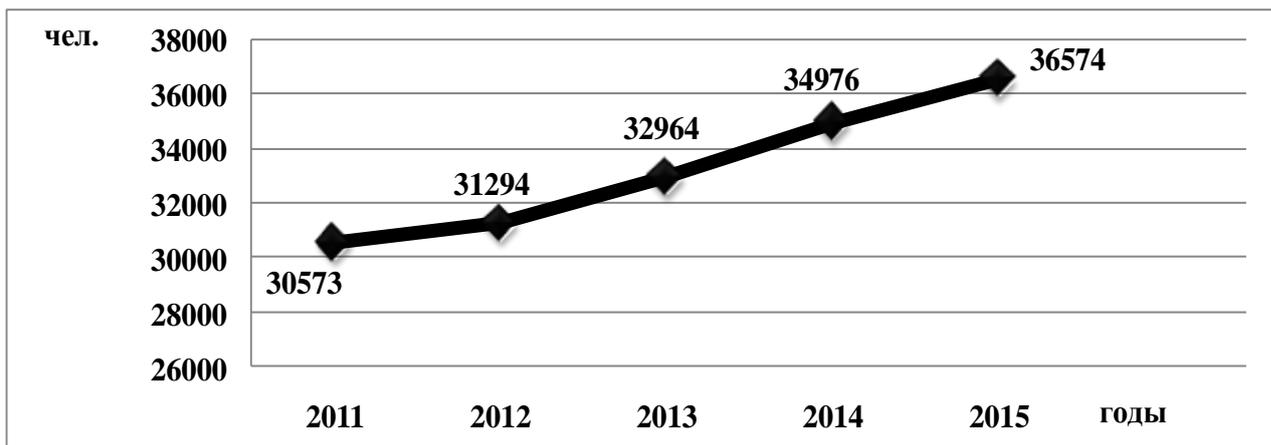


Рис. 3.1 Количество больных БА, состоящих на учете.

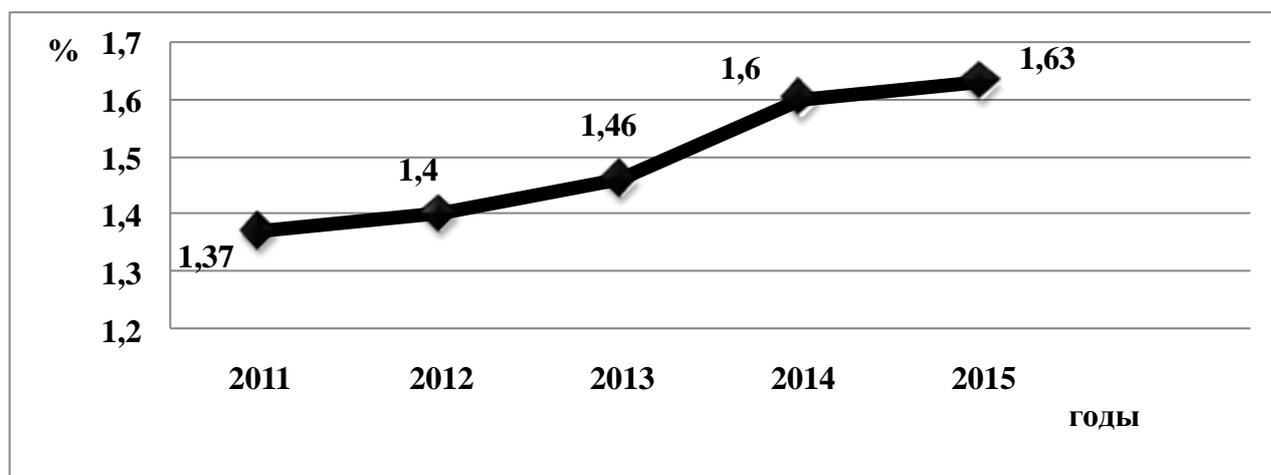


Рис. 3.2 Доля БА в структуре общей заболеваемости населения ПК.

Диагноз БА в большинстве случаев устанавливается в первые 1-2 года от момента появления симптомов заболевания (47,8% - в течение года, 33% - в течение двух лет). Впервые диагностируется преимущественно БА средней степени тяжести (в 2015 году – 65%), в 30% выявлена легкая, в 5% - тяжелая БА. Эти результаты подтверждают данные официальной медицинской статистики, где

легкие формы не превышают 20%, астма средней тяжести регистрируется в 65-70% случаев, и тяжелая – 10-15% [29, 31].

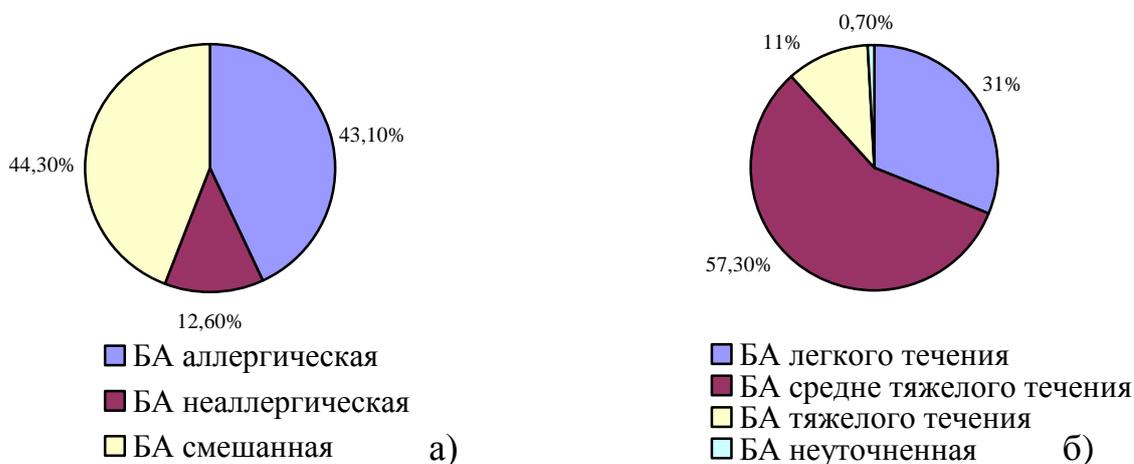


Рис.3.3 Распределение больных БА по форме (а) и степени тяжести (б) (%).

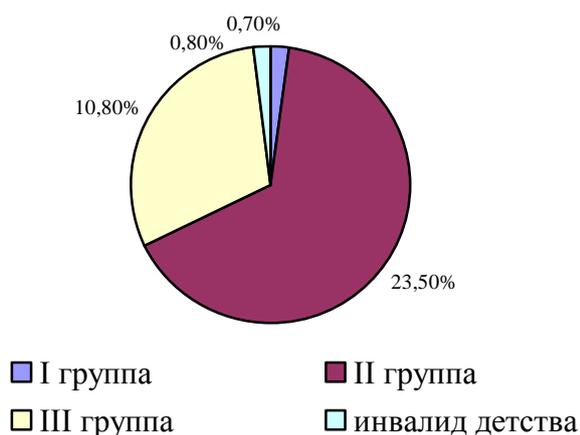


Рис. 3.4 Инвалидность у больных БА.

БА является инвалидизирующим заболеванием. По данным 2015г. – 12 521 человек (35,8%) имеют инвалидность (I группы – 0,8%, II – 23,5%, III – 10,8%, детства – 0,7%) (рис. 3.4). В сравнении с 2010 годом, число инвалидов среди больных БА увеличилось на 2,4%, преимущественно за счет возрастных групп 55 лет и старше.

По итогам 2015 года 53,7% больных БА обеспечиваются лекарственными препаратами за счет регионального бюджета, 46,3% - за счет федерального бюджета. Аналогичная ситуация наблюдается по России в целом. Каждый пациент, страдающий астмой, в полном объеме и своевременно обеспечивается

необходимыми медикаментами для базисной терапии БА. Лечение соответствует современным международным рекомендациям GINA.

Базисную противовоспалительную терапию получают 71,8% больных с ЛП БА. В структуре применяемых противовоспалительных препаратов преобладают ИГКС (у 58,7% больных), суточные дозы их в большинстве случаев достаточны для контроля заболевания; 5,3% больных принимают стабилизаторы мембран тучных клеток, у 9,4% больных базисная терапия представлена комбинированными противоастматическими препаратами ингаляционных ГКС и β 2-агонистов длительного действия. Подбор лекарственных средств для базисной терапии БА проводится с учетом фенотипа БА, факторов риска обострений БА, индивидуальных особенностей каждого пациента.

Почти 2/3 пациентов (62,9%) получают комбинированные противоастматические препараты, содержащие ИГКС и β 2-агонисты длительного действия. При установленной БА средней тяжести базисная терапия проводится у 84,6% больных. Среди противовоспалительных препаратов преобладают ИГКС (22,8%). Суточные дозы ИГКС в большинстве случаев достаточны для контроля заболевания. Около 2,2% больных принимают системные ГКС, что, возможно, указывает на недооценку степени тяжести БА. В то же время это может свидетельствовать о недостаточной осведомленности врачей по поводу ступенчатой терапии БА согласно степени ее тяжести, что подчеркивает важность и необходимость Астма-школ как для пациентов, так и для медицинских работников.

В случае диагностированной тяжелой БА лечением охвачено 95,4% больных. В большинстве ситуаций спектр применяемых препаратов соответствует современным рекомендациям: 81,9% пациентов получают комбинированные противоастматические препараты – ИГКС в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами. Системные ГКС постоянно принимают 13,5% больных. В результате на фоне проводимого лечения количество обострений БА в течение 2015 года составило в среднем 0,9 на одного человека. Госпитализации потребовали 32,2% больных с обострением, 67,8% - лечились амбулаторно.

3.2. Анализ случаев смерти больных БА в Пермском крае.

Анализ летальности больных БА в Пермском крае проводится ежегодно. В 2008г. от БА умерли 47 больных, из них 5 в стационаре, трудоспособных – 7. В последующие годы имелась тенденция к снижению смертельных исходов, и в 2011г. БА стала причиной летального исхода в 34 случаях, из них 6 в стационаре, 4 – трудоспособных. В 2013 году этот показатель составил 23 случая, из них 4 в стационаре, трудоспособных – 3. Количество умерших за анализируемый период представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Количество умерших от БА в 2011-2015гг.

	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	2015г.
всего (чел.)	34	30	23	32	19
смерть в стационаре (чел.)	6	6	4	4	2
лица трудоспособного возраста (чел.)	4	5	3	3	2

Нами был выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, в том числе форм №106/у-08, амбулаторных карт, историй болезни больных БА, проживающих на территории Пермском крае и умерших в 2011 – 2015гг. Наиболее подробно изучили ситуацию в 2014г. в связи с максимальным показателем летальности в тот период.

По данным годового отчета в Пермском крае за 2014 год умерли 32 больных БА. Проведен анализ 29 случаев (4 случая – смерть в стационаре, 25 случаев – на дому). Информация по 3 случаям из города Перми не представлена. Из 29 умерших больных мужчин было 16 (55,1%), женщин – 13 (44,9%) человек. Средний возраст на момент смерти составил $71,6 \pm 5,4$ лет, с разбросом в диапазоне от 45 до 88 лет. В трудоспособном возрасте погибли 3 человека (10,3%). Инвалидность имели 22 пациента (75,8%), из них инвалидами II-ой группы были 20 человек (69%), I-ой группы – 1 человек (4,5%), III-й группы с правом работы – 1 (4,5%).

В анализируемых случаях длительность основного заболевания составляла от 8 месяцев до 39 лет, в среднем – $13,8 \pm 1,2$ года; неаллергическая форма БА была установлена в 24-х случаях смерти (82,7%), аллергическая форма – в 1-м случае (3,4%), смешанная – в 4-х случаях (13,8%). Тяжелое течение БА отмечалось у 21 умершего (72,4%), БА средней тяжести – у 8 (27,6%) человек. Полного контроля над симптомами БА не было ни у кого, неконтролируемая БА имела место в 22-х случаях (75,8%), частично контролируемая – в 7 (24,2%) случаях. Дыхательная недостаточность различной степени выраженности установлена у 17 больных (58,6%), легочно-сердечная недостаточность – у 12 (41,3%).

Базисную противовоспалительную терапию БА получали 25 больных (86,2%). Лечение включало: будесонид/формотерол 160/4,5мкг 4 дозы/сутки – у 5 человек, флутиказон/салметерол 250/25мкг 4 дозы/сутки – у 12 человек, беклометазон 1000-1500мкг/сутки – у 6 человек, будесонид 800мкг/сутки – у 1 человека, системные стероиды (преднизолон, триамцинолон) 5-10мг/сутки длительно – у 5 человек. Нет сведений о проведении базисной терапии БА у 4 человек (13,8%).

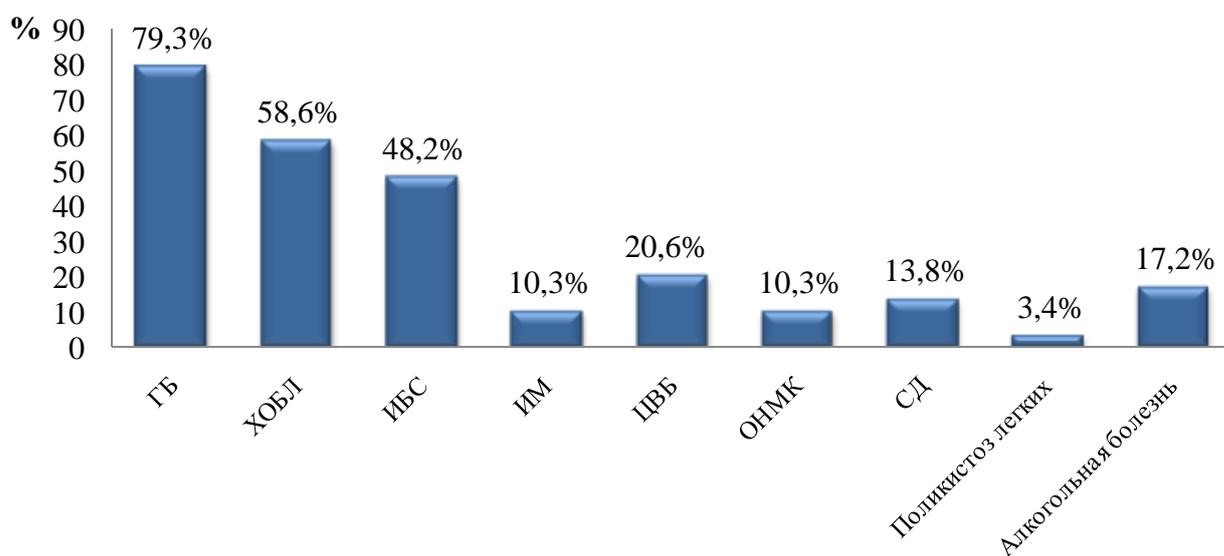


Рис. 3.5 Структура сопутствующей патологии у умерших больных.

Структура сопутствующей патологии у умерших больных представлена на рис. 3.5. Наиболее часто БА протекала в сочетании с гипертонической болезнью

(ГБ) – 23 случая (79,3%), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – у 17 человек (58,6%), ИБС – у 14 человек (48,2%).

Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе имели 3 человека (10,3%), цереброваскулярную болезнь (ЦВБ) с когнитивными нарушениями – 6 (20,6%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 3 (10,3%), сахарный диабет – 4 (13,8%), поликистоз легких – 1 (3,4%), алкогольную болезнь печени и токсический панкреатит – 5 (17,2%).

Причинами ухудшения состояния, приведшими к смерти пациентов, обозначены: прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность (при ХОБЛ) – у 15 больных (51,7%), ОНМК – в 3-х случаях (10,3%), ОРВИ – у 1 пациента (3,4%), ИМ – у 1 пациента (3,4%), нерегулярный прием базисных препаратов – в 5 случаях (17,2%), к врачу не обращались 4 человека (13,8%).

Причиной смерти во всех изученных случаях считали БА. Тем не менее, при ретроспективном анализе выявлено, что признаки обострения БА, астматический статус зафиксированы только у 4 больных (13,8%), у остальных данных за обострение БА не было.

Патологоанатомическое вскрытие проводили только в 4-х случаях из 29 (13,8%), во всех – причина смерти – J 46 (астматический статус), клинический и патологоанатомический диагнозы полностью совпали. Поскольку в 25 случаях (86,2%) аутопсию не выполняли, причину смерти устанавливали на основании клинического диагноза.

Таким образом, анализ летальности больных БА позволяет сделать заключение о том, что среди умерших преобладали мужчины (55,1%) с явлениями хронической необратимой тяжелой бронхиальной обструкции, как правило, имевшие инвалидность II группы. В 72,4% случаях смерти заболевание имело тяжелое течение, при этом неконтролируемая БА составила 75,8%. Базисная терапия соответствовала современным рекомендациям по лечению БА, однако не всегда выполнялась пациентами в полном объеме. В каждом случае имела место коморбидная патология, значительно отягощающая течение БА, наиболее часто встречались ГБ, ХОБЛ, ИБС. Причинами ухудшения состояния были

прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, ОНМК, а также несвоевременное обращение к врачу, приводящее к тяжелому обострению.

Признаки обострения БА зафиксированы лишь у 13,8% больных, в других случаях причиной летального исхода послужила тяжелая сопутствующая патология. Неверная трактовка непосредственной причины смерти приводит к ошибкам при оформлении медицинского свидетельства о смерти (форма №106/у-08, п.19 «причины смерти», ч. I и II) и, как следствие, некорректному статистическому учету.

3.3. Образование больных БА, работа астма – школ в Пермском крае.

Астма-школа ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» ПККБ» организована на основании Решения коллегии УЗ Администрации Пермской области №14 от 26.08.1997г., Приказа №21-На от 30.01.1998г., и функционирует с 1998г. Программа Астма-школы разработана и утверждена Приказом ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» ПККБ» №71 от 03.06.2009г. «О Пермском краевом Астма-центре». Она адаптирована к трем вариантам обучения – стационарному (групповая астма-школа, которую посещают пациенты аллергологического, пульмонологического, профпатологического отделений) – 3-5 занятий с каждой группой, амбулаторному индивидуальному (ускоренное обучение для пациентов поликлиники) и амбулаторному групповому (выездной Астма-день). Последний вариант особенно актуален для отдаленных районов Пермского края. Всего осуществляется 10-12 выездов в год. Программа обучения включает в себя все основные вопросы, касающиеся базисной терапии БА, купирования обострения в домашних условиях, принципов немедикаментозного лечения, специальный раздел посвящен принципам самоконтроля. Показатели работы Астма-школы в ПККБ и крае за 2011-2015гг представлены в таблице 3.3.

В астма-школе на базе ПККБ ежегодно получают обучение, в среднем, 200-250 пациентов. Около 100-150 больных с впервые выявленной астмой проходят индивидуальное ускоренное обучение на базе Астма-центра ПККБ. Так, в 2011г. полный курс обучения получили 187 пациентов, обучены по индивидуальной программе 14 пациентов, во время выездных астма-школ – 120 больных БА.

Сравнительные показатели работы Астма-школы за 2011-2015гг.

Показатель	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	2015г.
Групповые занятия в ПККБ (чел.)	187	196	203	203	265
Индивидуальные занятия в стационаре ПККБ (чел.)	14	17	18	18	27
Индивидуальные занятия в Астма-центре (чел.)	87	87	100	113	12
Выездные астма-школы (чел.)	120	93	87	94	131
Всего в г.Перми и Пермском крае, чел (% от общего кол-ва б-х с БА)	1834 (6%)	1970 (6,3%)	2245 (6,8%)	2795 (8%)	3033 (8,3%)

В 2012г. в групповых занятиях были обучены 196 больных БА, по индивидуальной программе – 17, на выездных астма-школах – 93. За 2013г. обучение в астма-школе получили 203 пациента, 18 человек занимались по индивидуальной программе, 87 пациентов были обучены во время работы выездных астма-школ. В 2014г. также обучены 203 человека, индивидуальные занятия проведены с 18 пациентами, 94 человека обучены при выездной астма-школе. В 2015г. групповые занятия в астма-школе посетили 265 больных, индивидуальные занятия - 27 человек, на выезде – 131 пациент с астмой.

В настоящее время, помимо астма-школы ПККБ, в Пермском крае функционируют 24 астма-школы в медицинских организациях края. В них ежегодно обучаются, в среднем, 2500-3000 человек. В 2011 году 1834 (6%) пациента с БА прослушали курс, в 2012г. – 1970 (6,3%), в 2013г. - 2245 (6,8%); в 2014г. образование в астма-школе получили 2795 (8%) больных, в 2015г. – 3033 человека или 8,3% от общего числа больных БА в Пермском крае. По данным годовых отчетов пациенты, прошедшие обучение в школе для больных БА, не имеют обострений астмы в течение последующего года.

Таким образом, анализ деятельности астма-школы в ПККБ и школ в крае за период 2011-2015гг. позволяет констатировать высокий уровень их организации и работы. С каждым годом увеличивается количество обученных пациентов, уменьшается число обострений БА в течение первого года после обучения. Можно также предположить, что наметившаяся тенденция к снижению числа тяжелых форм БА и увеличение доли легкой БА в структуре заболеваемости может быть критерием эффективности работы астма-школ.

3.4. Ретроспективный анализ структуры и частоты встречаемости различных форм БА по данным аллергологической клиники ПККБ. Количество и структура госпитализированных больных за период 2011-2015гг представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Структура госпитализаций в аллергологическую клинику ПККБ за 2011-2015гг.

	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	2015г.
БА, абс.	523	524	535	512	877
%	71,0	72,3	68,9	68,7	78,0
Поллиноз, абс.	48	50	56	52	78
%	6,5	6,9	7,2	7,0	6,9
Аллерг. ринит, абс.	23	23	20	43	50
%	3,1	3,8	2,6	5,8	4,4
Крапивница, абс.	43	44	53	38	43
%	5,8	6,1	6,8	5,1	3,8

Всего за анализируемый период в клинике получили лечение 4 109 человек. Удельный вес БА в структуре всех нозологий колебался в разные годы от 68,5% в 2012 году до 78% в 2015 году, что в абсолютных значениях соответствует 2 981 человеку. В соответствии с российскими и краевыми тенденциями отмечается стойкая тенденция к снижению числа ежегодных госпитализаций больных с обострением БА в стационар краевой клинической больницы (рис. 3.6).

Если в 1997г. госпитализировались 48% больных астмой в стадии обострения, в 2000г. – 30,2%, то к 2011г. этот показатель был уже на уровне 19,5%, в 2012г. – в стационарном лечении нуждались 17,1% больных с обострением БА. Резкий спад наблюдался в 2014г. – только 10% были госпитализированы. В 2015г. зафиксирован минимальный показатель – 9% пациентов от всех больных БА лечились в стационаре с клиникой обострения.

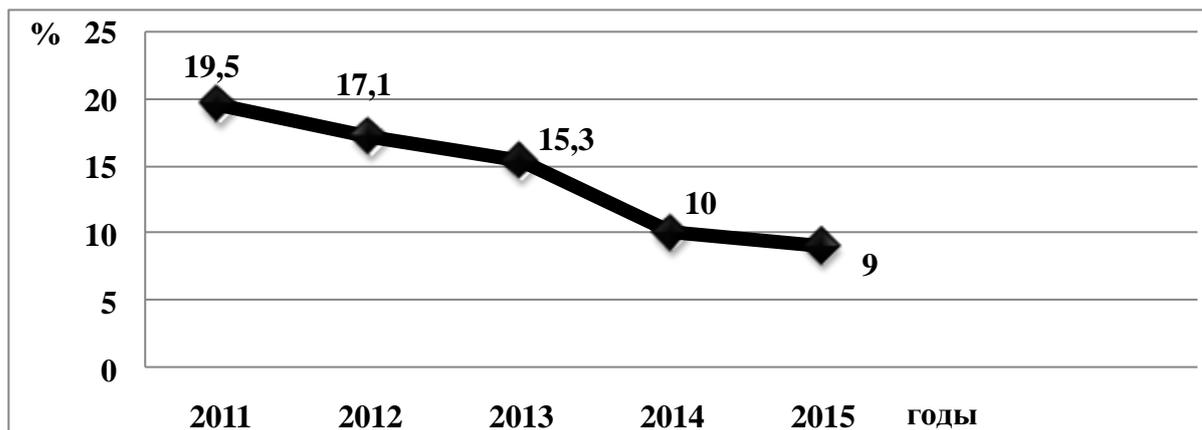


Рис. 3.6 Число ежегодных госпитализаций больных БА.

Положительных результатов удалось достичь в вопросе продолжительности лечения больных в стационаре во время обострения БА (рис. 3.7).

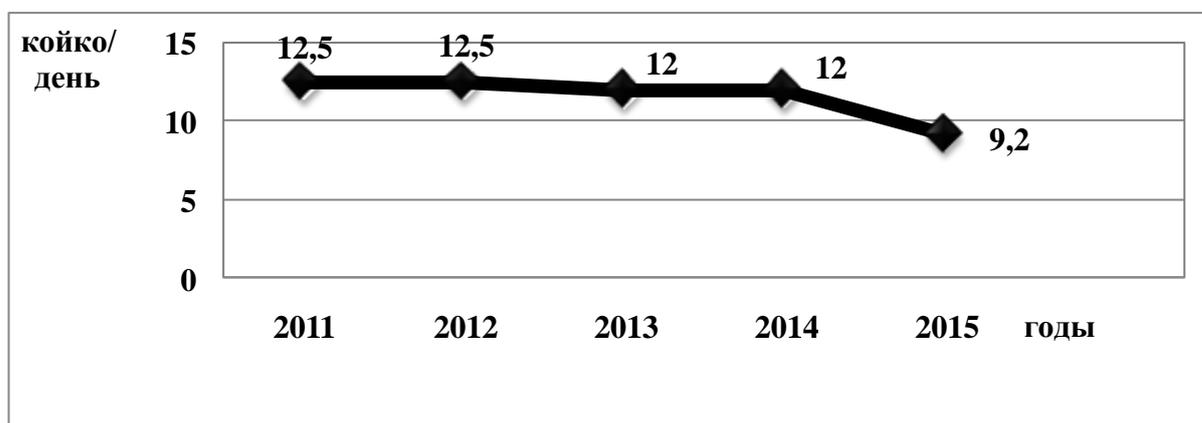


Рис. 3.7 Средние сроки лечения больных БА в стационаре.

В 2015г. этот показатель составил 9,2 койко/дня. В 2011г., к примеру, эта цифра составляла 12,5 койко/дней. В период внедрения и начала активной работы Региональной программы «Улучшение качества жизни при астме и аллергии» (1997г.) средний койко/день составлял 19,7. С тех пор ежегодно показатель

снижался, и в 2000г. составил 16,8 койко/дней, в 2005г. – 14,4. А к 2010г. достиг значения 12,5 койко/дней.

На протяжении 5 лет, в целом, количество болеющих мужчин превосходило количество болеющих женщин. В среднем ежегодно с диагнозом БА лечилось 310 мужчин и 286 женщин. При этом средний возраст мужчин составил $29,9 \pm 7,4$ г., женщин – $48,6 \pm 9,2$ г.

Число больных БА в разных возрастных группах имело отличия. В возрасте 16-29 лет, в среднем, госпитализировались 38,1% пациентов, в возрасте 30-39 лет – 8,2% пациентов, 40-49 лет – 13%, 50-59 лет – 21,4%, 60-69 лет – 13,3%, 70-79 лет – 5,4%, 80 лет и старше – 0,7% (рис. 3.8).

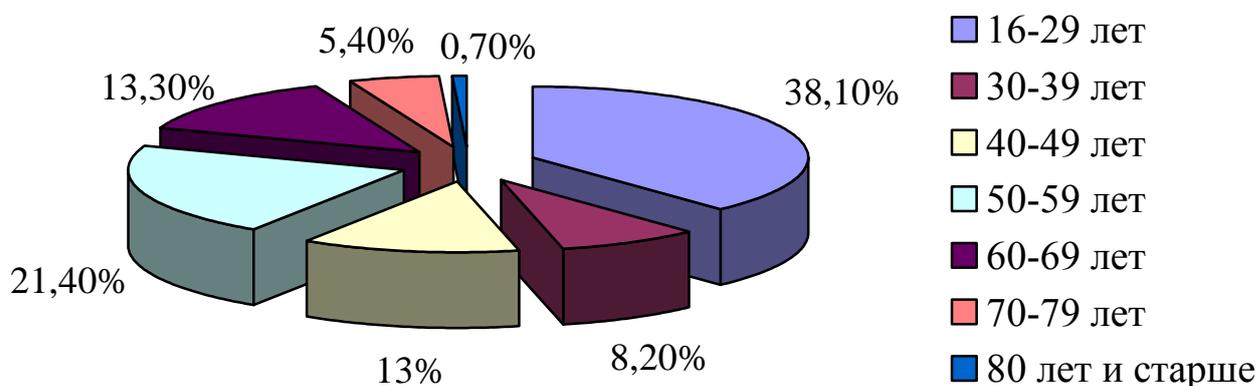


Рис. 3.8 Распределение больных БА в зависимости от возраста (%).

При этом в возрастной группе до 30 лет преобладали лица мужского пола – 93,4%, а в возрасте 40 лет и старше – женщины. Наибольшее число госпитализированных женщин приходится на возраст 50-59 лет – 70,9%. На протяжении 5-и лет возрастной состав больных БА остается достаточно стабильным, однако имеется тенденция к омоложению БА. Наиболее часто дебют заболевания наблюдается в подростковом возрасте, что, вероятно, связано с усиленным ростом и развитием, психологическим становлением личности, высокими умственными, физическими и стрессовыми нагрузками, появлением вредных привычек [25]. Соотношение городского и краевого населения в структуре госпитализированных также имело свои различия.

В среднем за год жители города Перми и других городов края составляли 295 человек, жители поселков и деревень – 319 человек, 48,1% и 58,1% соответственно. Это объясняется отсутствием специализированной помощи в сельской местности и малой оснащенностью медикаментами в отдаленных от краевого центра районах.

В ходе анализа заболеваемости БА по форме установили, что значительную часть всех случаев госпитализации составляли пациенты с аллергической формой БА (в среднем 21 человек в месяц - 49,8%), а также больные смешанной формой БА (17 человек в месяц – 39,2%). Неаллергическую форму заболевания регистрировали, в среднем, у 4 пациентов в месяц (11,05%).

Оценка случаев госпитализации в зависимости от степени тяжести БА позволила установить, что легкие формы БА значительно превышали среднетяжелую и тяжелую астму. Число госпитализированных пациентов с легкими формами БА составляло, в среднем, 261,8 человек в год (45,1%), в то время как с диагнозом БА средней тяжести – 118,6 человек в год (19,6%), с диагнозом БА тяжелого течения – 215,8 (35,3%). Удалось выявить, что ЛИ и тяжелая БА заняли практически равные доли. Отдельно анализировали ЛИ и ЛП БА. Так с ЛИ БА в аллергологическое отделение ПККБ госпитализировались, в среднем, 179,8 человек в год, что составляет 30,9% от числа всех госпитализаций с диагнозом БА. С ЛП БА госпитализировались 82 человека в год – 14,2%. В среднем за месяц получали лечение в условиях стационара 19,6 человек с ЛИ БА и 18,4 человек с тяжелой БА (45,1% и 42,3% соответственно). ЛП БА и среднетяжелая астма составляли 4,8% и 7,8% пациентов в месяц соответственно.

Удалось выявить некоторые различия в зависимости от степени тяжести и количеством болеющих лиц мужского и женского пола: с легкими формами БА преобладали мужчины, в то время как с диагнозом среднетяжелая и тяжелая БА – женщины (рис. 3.9). С диагнозом ЛИ БА ежегодно госпитализировались, в среднем, 92,4% мужчин и 7,6% женщин. С диагнозом ЛП БА в течение года, в среднем, поступали 59,2% мужчин и 40,8% женщин. С БА средней степени тяжести за год госпитализировались 26,4% мужчин и 73,6% женщин. С тяжелой

формой заболевания стационарный этап лечения проходили 30,6% мужчин и 69,4% женщин.

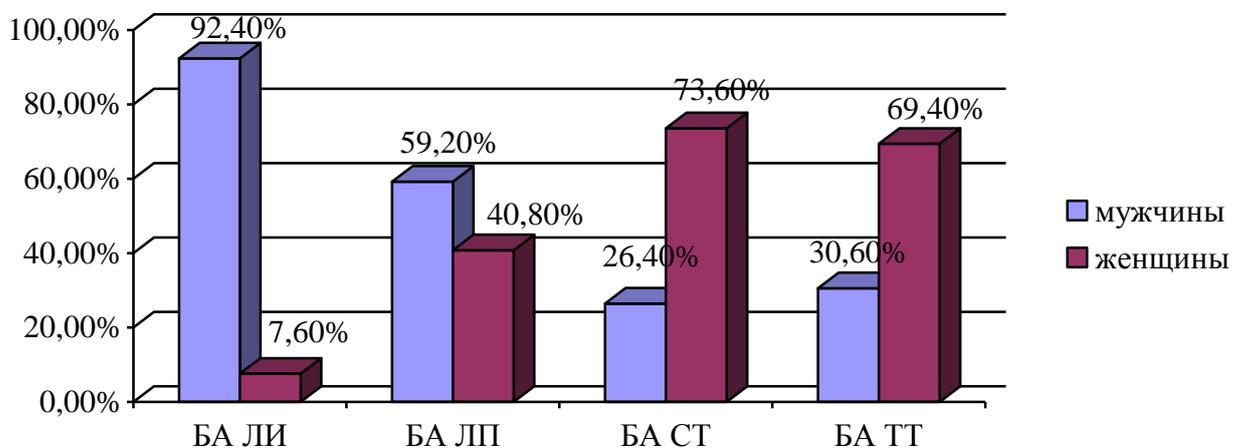


Рис. 3.9 Распределение случаев госпитализации больных БА за год по полу и степени тяжести (%).

Большое количество пациентов с ЛИ БА можно объяснить работой аллергологического отделения по программе обследования лиц, достигших призывного возраста. Госпитализация больных с тяжелой БА отражает недостаточное обеспечение специализированной медицинской помощью в населенных пунктах, отдаленных от краевого центра, что влечет за собой низкую приверженность к адекватному лечению.

Таким образом, оптимизация помощи больным БА в Пермском крае в течение последних 5 лет привела к увеличению случаев выявления БА на ранних стадиях заболевания, при этом сохраняется тенденция к увеличению доли легкой БА. Выявленные закономерности иллюстрируют социальные и гендерные особенности изучаемой нозологии. Установлен высокий процент лиц молодого возраста, имеющих БА, преимущественно мужского пола, и большой процент женщин среднего и пожилого возраста, страдающих астмой. С возрастом наблюдается прогрессирование и усугубление степени тяжести заболевания. Количество больных, получающих адекватную базисную терапию, постепенно увеличивается, вероятно, благодаря этому удастся снизить процент госпитализаций и длительности пребывания в стационаре по поводу обострений.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В ходе работы проведена комплексная оценка состояния 102 человек. Основные клинико-anamnestические характеристики всех обследованных, распределенных по группам соответственно критериям диагностики, включения и исключения, были представлены в главе 2.

4.1. Показатели гемограммы, липидного обмена, воспаления, функции внешнего дыхания и аллергологического статуса у пациентов с различными формами БА.

4.1.1. Характеристика показателей гемограммы.

Общий анализ крови – традиционный, повсеместно выполняемый тест, с которого, как правило, начинается поиск патологии в организме человека. В нашей работе он представлял интерес с точки зрения оценки параметров, маркирующих хронический воспалительный процесс с учетом его аллергического характера.

Как и ожидалось, выраженных отклонений показателей "красной крови" от среднестатистических нормативов у всех обследованных выявлено не было (таблица 4.1). Уровень тромбоцитов также соответствовал норме, однако отмечен рост их количества от группы здоровых до группы пациентов с ЛП БА, а также получены значимые межгрупповые различия ($p_{1-2}=0,04$).

Общее число лейкоцитов, абсолютное количество гранулоцитов в отдельности не превышали нормальных величин ни в одной из групп. Тем не менее, аналогичным образом прослеживается рост процентного содержания гранулоцитов с максимумом во второй группе и достоверным отличием от группы сравнения. Напротив, по абсолютному содержанию лимфоцитов в периферической крови пациенты с ЛП БА занимают последнее место и значимо отличаются от сверстников из других групп. Факт нарушения баланса субпопуляций лимфоцитов по мере утяжеления астмы известен давно [66, 128],

Сравнительная характеристика показателей гемограммы в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
Эритроциты, х 10 ¹² /л	5,1 [4,8;5,4]	5,1 [4,9;5,4]	5,1 [4,9;5,4]	н/д
Нб, г/л	147,0 [139,0;162,5]	151,0 [138,0;161,0]	151,0 [145,0;164,0]	н/д
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л	201,5* [180,0;229,0]	231,0* [194,0;260,0]	197,0 [143,0;255,0]	p ₁₋₂ =0,04
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	6,5 [5,4;7,3]	6,2 [5,3;7,2]	6,4 [5,6;8,2]	н/д
Базофилы, абс.	0 [0;0,1]	0,03 [0;0,1]	0,03 [0;0,1]	н/д
Базофилы, %	0 [0;1,0]	0,4 [0;1,0]	0,6 [0;0,9]	н/д
Эозинофилы, абс.	0,2 [0,1;0,3]	0,2 [0,1;0,4]	0,2 [0,1;0,4]	н/д
Эозинофилы, %	2,7 [1,9;4,0]	3,9 [2,0;5,2]	3,0 [1,7;4,0]	н/д
Нейтрофилы, абс.	3,6 [2,7;4,3]	3,4 [2,8;4,4]	3,1 [2,8;3,9]	н/д
Нейтрофилы, %	51,6 [46,8;65,5]	57,0 [49,4;65,0]	49,7 [47,3;57,0]	н/д
Гранулоциты, абс.	3,8 [2,9;4,6]	3,8 [3,0;4,8]	3,5 [2,9;4,5]	н/д
Гранулоциты, %	55,1 [50,6;68,5]	60,9* [52,9;69,0]	54,9* [51,5;61,0]	p ₂₋₃ =0,048
Лимфоциты, абс.	2,2* [1,7;2,7]	1,8* [1,5;2,4]	2,3 [1,6;3,1]	p ₁₋₂ =0,02
Лимфоциты, %	37,2 [28,0;42,0]	28,4 [24,0;39,8]	36,4 [28,0;40,9]	н/д
Ne/Lim	1,5 [1,1;2,4]	1,9* [1,3;2,7]	1,3* [1,2;2,0]	p ₂₋₃ =0,04
Tr/Lim	9,2* [8,2;10,4]	10,5* [8,8;11,8]	9,0* [6,5;11,6]	p ₁₋₂ =0,04 p ₂₋₃ =0,001
Моноциты, абс.	0,5 [0,3;0,6]	0,5 [0,3;0,7]	0,5 [0,3;0,7]	н/д
Моноциты, %	7,0 [5,0;9,1]	8,0 [6,0;10,0]	8,1 [5,6;9,1]	н/д
СОЭ, мм/ч	4 [2;7]	4 [2;6]	3 [2;8]	н/д

Примечание: * - достоверные отличия (p<0,05, критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

однако убедительных данных, поддерживающих выявленную нами закономерность, мы не встретили.

Особое значение в последнее время придается некоторым клеточным индексам, в частности, отношению количества нейтрофилов и лимфоцитов (Ne/Lim) и количества тромбоцитов и лимфоцитов (Тр/Lim) как маркеров системного воспаления. Установлено их негативное прогностическое значение для прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), кальцификации митрального и аортального клапанов, тромбоза искусственного клапана, продолжительности и тяжести фибрилляции предсердий, отмечено повышение у гипертоников – «нон-дипперов» и при болезни Бехчета [94, 101, 105, 113, 126, 174, 178]. Кроме того, отношение Ne/Lim является независимым, даже более мощным, чем СРП, предиктором роста смертности у лиц с атеросклерозом периферических артерий, особенно в ассоциации с курением [103]. В нашем исследовании расчет указанных индексов с высокой степенью достоверности позволил установить, что тяжесть системного воспаления, связанная с их нарастанием, усугубляется от группы сравнения до группы пациентов с ЛП БА, что позволяет причислить и астму к числу вышеописанных нозологий.

4.1.2. Сравнительный анализ показателей липидного обмена у пациентов в группах.

Все оцениваемые параметры липидного обмена в исследуемых группах в большинстве случаев не превышали нормативные показатели. Тем не менее, получены множественные статистически значимые межгрупповые отличия, особенно по уровню ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП (таблица 4.2). Выраженность дисбаланса зависела от формы БА: наиболее неблагоприятные отклонения в липидном спектре отмечены у пациентов второй группы. У этих молодых мужчин зарегистрированы максимальные уровни ХС ЛПНП, ТГ в сочетании с минимальным содержанием ХС ЛПВП, что отразилось и на индексе атерогенности, в целом.

До настоящего времени нет единого мнения относительно взаимосвязи БА с нарушениями липидного обмена и прогрессированием атеросклероза. По данным

Egel F. и соавт. [116], параметры липидного профиля и уровень лептина не оказывают влияния на течение среднетяжелой БА и аллергического ринита. Астма с определенным генотипом в отношении кодировки нейропептида Y, тормозит атерогенез [139]. Результаты нашего исследования во многом соотносятся с последними общемировыми тенденциями, согласно которым хроническое вялотекущее воспаление может служить объединяющей платформой для развития БА на фоне дислипидемии, в том числе и у больных с нормальной массой тела [97, 166]. Очевидно, по этой же причине установлено благоприятное действие статинов в отношении профилактики обострений БА, связанное с их противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [110].

Таблица 4.2

Сравнительная характеристика показателей липидограммы в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
ИА	2,2* [1,6;2,4]	2,5* [2,1;2,7]	1,7* [1,5;2,5]	p ₁₋₂ =0,02 p ₂₋₃ =0,02
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,5* [0,4;0,6]	0,6* [0,4;0,8]	0,5 [0,4;1,1]	p ₁₋₂ =0,01
ОХС, ммоль/л	3,6* [3,2;4,0]	4,1* [3,5;4,5]	4,0* [3,7;4,3]	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3* [1,0;1,4]	1,2* [1,0;1,4]	1,4* [1,1;1,6]	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2* [1,9;2,6]	2,4* [2,2;2,7]	1,9* [1,4;2,4]	p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,002
ТГ, ммоль/л	1,1* [0,8;1,2]	1,3* [0,9;1,7]	1,1* [0,9;2,4]	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,001

Примечание. * - достоверные отличия ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

Увеличение уровня триглицеридов, ХС ЛПНП ассоциируется с нарастанием тяжести бронхиальной обструкции, напротив, высокое содержание ХС ЛПВП напрямую коррелирует с ОФВ₁ [102]. В работе Yiallouros P.K. и соавт. дебют астмы в возрасте 16-18 лет сопровождался снижением уровня ХС ЛПВП независимо от его предшествующих значений в детстве [177].

4.1.3. Основные биохимические показатели у пациентов с различными формами БА. Помимо липидного обмена, среди основных биохимических параметров мы оценивали уровень глюкозы, трансаминаз, общего билирубина в сыворотке крови (таблица 4.3).

Таблица 4.3

Сравнительная характеристика основных биохимических показателей в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,4;5,1]	4,8 [4,2;5,2]	4,9 [4,4;5,1]	н/д
Билирубин общий, мкмоль/л	16,0 [11,3;24,3]	15,6 [11,0;20,5]	14,9 [12,5;19,1]	н/д
АЛТ, ЕД/л	15,0 [10,8;17,4]	16,0 [12,0;22,1]	17,2 [13,0;25,8]	н/д
АСТ, ЕД/л	16,3 [13,6;19,3]	16,7 [14,0;19,9]	17,9 [15,0;21,4]	н/д

Все исследуемые параметры крови не выходили за пределы нормальных величин. Более того, в сравнении между группами не было найдено достоверных различий ни по одному из показателей.

4.1.4. Оценка острофазовых тестов у пациентов с различными формами БА в сравнении со здоровыми.

В ряде работ доказано, что степень активности воспаления влияет на выраженность бронхиальной обструкции и степень гиперреактивности бронхиального дерева у больных БА. Кроме того, в комплексе функционально-диагностических исследований, СРП и фибриноген являются высокочувствительными и легкодоступными показателями, маркирующими как острое, так и латентное хроническое воспаление, в том числе, в сосудистой стенке [142].

Результаты оценки острофазовых показателей у лиц с легкими формами БА представлены в таблице 4.4. Во всех группах значения обоих показателей не выходили за границы нормальных, тем не менее, удалось выявить достоверные

различия по уровню фибриногена в первой и второй группах в сравнении с контролем ($p_{1-3}=0,02$, $p_{2-3}=0,02$).

Таблица 4.4

Сравнительная характеристика уровней СРП и фибриногена в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
СРП, мг/л	0,6 [0,3;1,9]	0,8 [0,2;2,2]	0,5 [0,1;1,1]	н/д
Фибриноген, г/л	2,8* [2,5;3,2]	2,8* [2,3;3,4]	2,3* [2,0;2,8]	$p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,02$

Примечание. * - достоверные отличия ($p<0,05$, критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

Достоверных отличий по уровню СРП не получено, однако наблюдается тенденция к его нарастанию в зависимости от формы БА. Учитывая невысокую реактивность данных показателей у пациентов без клинических признаков обострения БА на момент исследования, возможно, имеет смысл рутинные параметры дополнять расчетом клеточных индексов (Ne/Lim, Tr/Lim), продемонстрировавших свою информативность.

4.1.5. Основные показатели аллергологического статуса у пациентов с различными формами БА.

Измерение уровня общего IgE в сыворотке крови не является методом диагностики атопии. Тем не менее, повышенный его уровень в крови свидетельствует в пользу аллергического заболевания [154]. В своем исследовании мы проанализировали уровень общего IgE у пациентов с легкими формами БА (таблица 4.5).

Таблица 4.5

Сравнительная характеристика уровня IgE в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
IgE общий, МЕ/мл	149,4 [56,4;462,3]	278,6* [154,8;470,2]	54,3* [27,3;73,9]	$p_{2-3}=0,00$

Примечание. * - достоверные отличия ($p<0,05$, критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

В большинстве случаев этот показатель превышал пределы нормальных значений, при этом во второй группе результат был максимален. Также нами получены ожидаемые значимые различия между второй группой и группой контроля с очень высокой достоверностью ($p_{2-3}=0,00$).

Основным методом оценки аллергологического статуса являются кожные пробы с аллергенами [38]. Они проводятся всем пациентам, при отсутствии противопоказаний. У всех обследованных противопоказаний к проведению кожных тестов с аллергенами не было. Для оценки результатов мы объединили кожные пробы в 2 группы: с бытовыми и пыльцевыми аллергенами. Сравнительная характеристика результатов отражена в таблице 4.6.

Таблица 4.6

Сравнительная характеристика результатов кожных тестов с аллергенами

Параметр/ результат оценки		БА ЛИ (N=40)			БА ЛП (N=39)		
		+	++	+++/+	+	++	+++/+
Кожные пробы с бытовыми аллергенами	Абс.	13	14	8	0	15	24
	%	32,5	35	20	0	38,5	61,5
Кожные пробы с пыльцевыми аллергенами	Абс.	6	11	12	0	14	21
	%	15	27,5	30	0	35,9	53,8

Положительные результаты с бытовыми аллергенами получили в первой группе у 35 пациентов (87,5%), во второй – у 39 пациентов (100%). Из них с пыльцевыми аллергенами позитивные пробы в первой группе были у 25 человек (72,5%), во второй – у 35 (89,7%). Обращает внимание, что у лиц с ЛП БА все результаты были умеренно или резко положительными, в то время как в первой группе у многих получены слабо и умеренно положительные кожные тесты как с бытовыми, так и с пыльцевыми аллергенами. Следует также отметить, что по мере прогрессирования БА нарастают явления поливалентной сенсibilизации.

4.1.6. Показатели ФВД у пациентов с различными формами БА. Сравнительная характеристика показателей ФВД представлена в таблице 4.7. Мы

оценивали эти параметры у всех обследуемых, опираясь на их индивидуальную норму, принимаемую за 100%. Достоверных различий по параметру ЖЕЛ в группах не было выявлено, во всех случаях этот показатель превышал 80%, что считается нормой. Полученные результаты подтверждают отсутствие рестриктивных нарушений ФВД, которые не являются характерными для пациентов с БА.

Таблица 4.7

Сравнительная характеристика показателей внешнего дыхания в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
ЖЕЛ, %	97 [88;116]	108 [93;116]	100 [90;117]	н/д
ОФВ ₁ , %	90* [82;111]	93* [86;106]	100* [97;117]	p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,001
СОС, %	84,5* [73;100]	80* [60;99]	116* [105;130]	p ₁₋₃ =0,00 p ₂₋₃ =0,00
ПОС, %	97,5* [89;108,5]	100 [83;116]	107* [98;116]	p ₁₋₃ =0,03
Индекс Тиффно	99* [93;104]	94* [78;99]	108* [104;111]	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,00 p ₂₋₃ =0,00
МОС ₂₅ , %	87,5* [72;105]	85* [71;100]	100* [93;106]	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,00
МОС ₅₀ , %	90* [68,5;99,5]	85* [64;95]	108* [98;122]	p ₁₋₃ =0,00 p ₂₋₃ =0,00
МОС ₇₅ , %	90* [72;100,5]	87* [59;98]	119* [98;138]	p ₁₋₃ =0,00 p ₂₋₃ =0,00

Примечание. * - достоверные отличия ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

Напротив, в обеих группах, независимо от формы БА, получены достоверные различия по спирометрическим показателям, характеризующим обструктивный характер нарушений ФВД.

Значения ОФВ₁, СОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ достоверно отличались в обеих группах и в сравнении с группой контроля (p₁₋₃=0,004, p=0,00, p=0,01, p=0,00, p=0,00 и p₂₋₃=0,001, p=0,00, p=0,00, p=0,00, p=0,00 соответственно). Индекс Тиффно значимо отличался как в группах БА ЛИ и БА ЛП в сравнении с контролем (p₁₋₃=0,00, p₂₋₃=0,00), так и имел межгрупповые достоверные различия

($p_{1-2}=0,02$). Из этого следует, что установленный обструктивный характер нарушений ФВД нарастал по мере прогрессирования БА.

4.2. Корреляционный и регрессионный анализ полученных данных.

Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах, характеризующих каждую группу в отдельности.

В первой группе выявлено большое количество корреляций средней силы между изучаемыми параметрами (таблица 4.8).

Не случайными, по нашему мнению, являются многочисленные отрицательные связи между количеством лимфоцитов и параметрами ФВД, а также обратная зависимость между количеством эозинофилов в крови и индексом Тиффно. Хроническое воспаление в дыхательных путях, бронхиальная гиперреактивность и обструкция, как известно, являются характерными фенотипическими чертами астмы. Воспаление, контролируемое CD4+ лимфоцитами, опосредуемое клетками-эффекторами – эозинофилами и мастоцитами – модулирует функции фибробластов, миофибробластов в стенке воздухоносных путей, а также меняет качество дыхательного эпителия [10, 43, 85, 114, 132]. Бронхоспазм и ремоделирование бронхиальной стенки, в свою очередь, представляют патофизиологическую основу регистрируемым лабораторно-инструментальным изменениям [10, 16, 42].

У пациентов с легким течением БА, нам удалось выявить положительную связь между количеством тромбоцитов и уровнем фибриногена, а тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс к тому же коррелировал с уровнем ХС ЛПОНП и ТГ. Фибриноген, как представитель семейства острофазовых белков, до настоящего времени считался перспективным биомаркером обострений ХОБЛ, тогда как при астме более надежными для прогнозирования успеха противовоспалительной терапии были содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и число эозинофилов в мокроте [79, 149]. На наш взгляд, выявленный нами набор корреляций может косвенно подтверждать гипотезу о персистирующем слабовыраженном воспалении как первопричине гемостазиологических и дислипидемических сдвигов у пациентов с БА [135, 173].

Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ЛИ БА

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Тромбоциты ↔ фибриноген	0,3	0,03
Тр/Lim ↔ фибриноген	0,3	0,03
Тр/Lim ↔ ХС ЛПОНП	0,3	0,04
Тр/Lim ↔ ТГ	0,3	0,03
Эозинофилы (%) ↔ индекс Тиффно	- 0,4	0,02
Эозинофилы (абс.) ↔ индекс Тиффно	- 0,4	0,02
Лимфоциты (%) ↔ ОФВ ₁	- 0,5	0,002
Лимфоциты (%) ↔ МОС ₂₅	- 0,5	0,002
Лимфоциты (%) ↔ МОС ₅₀	- 0,5	0,004
Лимфоциты (%) ↔ МОС ₇₅	- 0,4	0,01
Лимфоциты (абс.) ↔ ОФВ ₁	- 0,4	0,02
Лимфоциты (абс.) ↔ МОС ₂₅	- 0,4	0,02

При проведении моновариантного регрессионного анализа для выявления предикторной ценности отдельных показателей в развитии ЛИ БА выделены следующие параметры: ХС ЛПНП ($\beta=0,63$, $F=5,4$, $p=0,0002$, $R^2=0,37$), IgE общий ($\beta=0,38$, $F=10,5$, $p=0,002$, $R^2=0,15$), фибриноген ($\beta=0,26$, $F=4,4$, $p=0,04$, $R^2=0,68$), индекс Тиффно ($\beta= -0,52$, $F=5,3$, $p=0,0001$, $R^2=0,44$) и СОС ($\beta= -0,83$, $F=5,3$, $p=0,0001$, $R^2=0,45$). В ходе многофакторного регрессионного анализа независимую предикторную ценность утратили ХС ЛПНП, фибриноген и индекс Тиффно, сохранили ее только IgE общий ($\beta=0,26$, $F=8,7$, $p=0,000003$, $R^2=0,43$) с небольшим понижением предсказательной силы и СОС ($\beta= -0,38$, $F=8,7$, $p=0,000003$, $R^2=0,43$) с существенным понижением предикторной силы. Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y=1,6224+0,0003X_1-0,0069X_2,$$

где Y – зависимая переменная (наличие ЛИ БА); 1,6224 – константный показатель; X₁ – концентрация общего IgE (МЕ/мл); X₂ – СОС (%).

Во второй группе также установлены корреляции средней силы между некоторыми изучаемыми параметрами (таблица 4.9).

Таблица 4.9

Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ЛП БА

Корреляция	Сила корреляции, R	p
ИМТ ↔ глюкоза	0,4	0,02
ИМТ ↔ ИА	0,4	0,02
ИМТ ↔ ХС ЛПОНП	0,3	0,03
ИМТ ↔ ХС	0,4	0,01
ИМТ ↔ ХС ЛПНП	0,4	0,02
ИМТ ↔ ТГ	0,3	0,03
Тр/Lim ↔ фибриноген	0,5	0,04
Эозинофилы (%) ↔ IgE общий	0,4	0,02

Закономерной для течения аллергической ЛП БА является прямая связь между количеством эозинофилов и значением общего IgE. При прогрессировании БА продолжает проследиваться положительная корреляция между соотношением Тр/Lim и уровнем фибриногена, причем с увеличением ее силы. Значительная часть положительных связей выявлена между ИМТ и показателями липидограммы и концентрацией глюкозы. Полученные сведения указывают на нарастание гликемии и дислипидемии по мере увеличения массы тела у мужчин с ЛП БА. В ряде научных публикаций также указывают на усугубление течения БА с учетом прибавки массы веса, особенно при развитии ожирения и метаболического синдрома [14, 120, 122, 140, 171].

При анализе отдельных лабораторных показателей предикторной ценностью в развитии ЛП БА обладали следующие параметры: Ne/Le ($\beta=0,25$, $F=4,05$, $p=0,049$, $R^2=0,06$), Тр/Lim ($\beta=0,28$, $F=5,2$, $p=0,03$, $R^2=0,08$), фибриноген ($\beta=0,28$, $F=5,3$, $p=0,03$, $R^2=0,08$), ХС ЛПНП ($\beta=0,37$, $F=9,4$, $p=0,003$, $R^2=0,14$), IgE общий ($\beta=0,48$, $F=17,9$, $p=0,0001$, $R^2=0,23$). В ходе многофакторного регрессионного анализа независимую предикторную ценность сохранил только уровень общего IgE ($\beta=0,40$, $F=8,5$, $p=0,00002$, $R^2=0,37$) с небольшим

уменьшением своей предикторной силы. Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 0,4414 + 0,0007X,$$

где Y – зависимая переменная (наличие ЛП БА); 0,4414 – константный показатель; X – концентрация общего IgE (МЕ/мл).

При анализе отдельных спирометрических показателей предикторной ценностью в развитии ЛП БА обладали практически все: ОФВ₁ (beta= -0,38, F=10,2, p=0,002, R²=0,14), СОС (beta= -0,57, F=28,9, p=0,000001, R²=0,33), индекс Тиффно (beta= -0,49, F=19,1, p=0,0001, R²=0,24), МОС₂₅ (beta= -0,39, F=10,8, p=0,002, R²=0,15), МОС₅₀ (beta= -0,58, F=30,3, p=0,000001, R²=0,3), МОС₇₅ (beta= -0,58, F=29,7, p=0,000001, R²=0,3). В ходе многофакторного анализа предикторную ценность сохранили только индекс Тиффно (beta= -0,45, F=8,9, p=0,000001, R²=0,49) с незначительным уменьшением предикторной силы и МОС₂₅ (beta=0,58, F=8,9, p=0,000001, R²=0,49). Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 1,8000 - 0,0124X_1 + 0,0119X_2,$$

где Y – зависимая переменная (наличие ЛП БА); 1,8000 – константный показатель; X_1 – индекс Тиффно; X_2 – МОС₂₅ (%).

Таким образом, предикторную ценность в отношении развития ЛП БА имеют общий IgE, индекс Тиффно и МОС₂₅. В ходе многофакторного регрессионного анализа свою предикторную значимость подтвердили общий IgE (beta=0,35, F=11,00, p=0,00001, R²=0,36) с умеренным уменьшением предикторной ценности и индекс Тиффно (beta= -0,33, F=11,00, p=0,00001, R²=0,36) с выраженным уменьшением предикторной силы. Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 1,5342 + 0,0005X_1 - 0,0090X_2,$$

где Y – зависимая переменная (наличие ЛП БА); 1,5342 – константный показатель; X_1 – концентрация общего IgE (МЕ/мл); X_2 – индекс Тиффно.

Минимальное количество корреляционных связей выявлено в третьей (контрольной) группе (таблица 4.10).

Взаимосвязи между изучаемыми параметрами в группе контроля

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Масса тела ↔ ЖЕЛ	0,5	0,03
Фибриноген ↔ ХС ЛПВП	- 0,6	0,01

Установлена прямая связь между массой тела и ЖЕЛ. Выявлена обратная связь между концентрацией фибриногена и ХС ЛПВП, что может представлять определенный риск для молодых мужчин в будущем.

Моновариантный регрессионный анализ, проведенный для поиска показателей, позволяющих прогнозировать риск перехода ЛИ в ЛП БА, выявил, что предикторной ценностью в отношении прогрессирования заболевания обладают: абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови ($\beta = -0,29$, $F=7,3$, $p=0,01$, $R^2=0,09$), количество моноцитов ($\beta = 0,23$, $F=4,2$, $p=0,04$, $R^2=0,50$), Тр/Lim ($\beta = 0,27$, $F=6,2$, $p=0,01$, $R^2=0,07$), индекс атерогенности ($\beta = 0,23$, $F=4,2$, $p=0,04$, $R^2=0,05$), ХС ЛПОНП ($\beta = 0,30$, $F=7,8$, $p=0,01$, $R^2=0,92$) и ТГ ($\beta = 0,23$, $F=7,6$, $p=0,01$, $R^2=0,89$). Традиционные факторы риска, такие как общий IgE, эозинофилы, спирометрические показатели, не продемонстрировали достаточной предсказательной силы. При многофакторном регрессионном анализе предикторную ценность утратили Тр/Lim и показатели липидограммы, а сохранили только абсолютное количество лимфоцитов ($\beta = -0,29$, $F=6,1$, $p=0,003$, $R^2=0,14$) и моноцитов ($\beta = 0,23$, $F=6,1$, $p=0,003$, $R^2=0,14$) без снижения предикторной значимости, что указывает на преобладающую роль ведущих компонентов воспалительного ответа в прогрессировании заболевания. Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 1,6224 - 0,1993X_1 + 0,0385X_2,$$

где Y – зависимая переменная (наличие ЛП БА); 1,6224 – константный показатель; X_1 - количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$); X_2 – количество моноцитов (%).

Выполнив регрессионный анализ всех значений ФВД одновременно, предикторную значимость удалось установить у индекса Тиффно ($\beta = -0,25$,

$F=5,0$, $p=0,03$, $R^2=0,61$). При включении в регрессионную модель индекса Тиффно, количества моноцитов и лимфоцитов, предикторную ценность утратили индекс Тиффно и количество моноцитов, предсказательная сила с незначительным уменьшением сохранилась только у абсолютного количества лимфоцитов ($\beta=-0,26$, $F=4,6$, $p=0,01$, $R^2=0,16$). Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y=2,1427-0,1749X,$$

где Y – зависимая переменная (наличие ЛП БА); 2,1427 – константный показатель; X - количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$).

Таким образом, установлены некоторые закономерности, характеризующие состояние пациентов с различными формами БА, в сравнении со здоровыми ровесниками и между собой. Обращают внимание неблагоприятные ассоциации между количеством лимфоцитов, эозинофилов, уровнем общего IgE и значениями ИФВД. В ходе корреляционного анализа определена роль увеличения ИМТ в развитии дислипидемии и гипергликемии, в том числе, и у мужчин с БА. В обеих группах выявлена положительная связь средней силы между тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением и концентрацией фибриногена. В целом, складывается впечатление об однонаправленном (от ЛИ БА к ЛП БА) нарастании негативных связей между параметрами липидного обмена, системы гемостаза и маркерами субклинического воспаления, несмотря на присоединение ИГКС к терапии пациентов второй группы. Подобные наблюдения требуют дальнейшей расшифровки и уточнения обозначенных механизмов, участвующих в развитии изучаемого заболевания, а также их роли и возможного отрицательного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ЛЕГКИМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Хроническая гипоксия, развивающаяся при БА и ХОБЛ, как стрессовый фактор, утяжеляет течение, усиливает режимы функционирования всех основных систем и органов, в первую очередь миокарда. Негативное влияние гипоксии реализуется через ряд опосредованных звеньев патогенеза. Она индуцирует синтез провоспалительных медиаторов, выступает мощным стимулом активации синтеза тромбоксана А₂ – индуктора тромбоцитов, потенцируя микроциркуляторную дисфункцию в миокарде, способствует развитию коронарospазма, сердечной недостаточности, которые часто протекают бессимптомно [79, 93]. Наличие БА и применяемые для ее контроля фармпрепараты предрасполагают к нарушениям сердечного ритма, удлинению интервала QT на ЭКГ [99, 109]. Очевидно, что сходные компоненты патогенеза определяют коморбидность «легкие – сердце» в очень тесной взаимосвязи. С этих позиций в нашем исследовании интерес представляла оценка ранних доклинических изменений сосудистой стенки на примере артерий среднего калибра, структурно-функционального состояния сердца и параметров variability сердечного ритма.

5.1. Показатели Эхо-КГ, ДСМА с определением ТА и ТИМ, ДМ ЭКГ с оценкой суточной ВРС у пациентов с легкими формами БА.

5.1.1. Сравнительная характеристика основных показателей Эхо-КГ, определение толщины ЭЖ у пациентов с БА.

Всем обследуемым выполняли Эхо-КГ, оценивая основные расчетные показатели, а также толщину ЭЖ. Сравнительная характеристика полученных величин представлена в таблице 5.1.

В целом, все исследуемые параметры в каждой группе находились в пределах нормативных значений. По размеру ПЖ, ЛП и диаметру аорты межгрупповые различия не выявлены. Получены достоверные различия в группах

по толщине ЗСЛЖ ($p_{1-3}=0,025$, $p_{2-3}=0,008$) и МЖП ($p_{2-3}=0,04$). Обращает внимание, что независимо от формы БА показатель ЗСЛЖ выше, чем у здоровых лиц,

Таблица 5.1

Сравнительная характеристика основных показателей Эхо-КГ в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
ЛП парастернально, мм	32,0 [27,5; 35,0]	28,0 [27,0;39,0]	29,0 [28,0;31,0]	н/д
Аорта диаметр, мм	30,5 [27,5;32,0]	29,0 [27,0;31,0]	29,0 [28,0;30,0]	н/д
КДР, мм	49,0* [47,0;52,0]	46,0* [45,0;49,0]	49,0* [47,0;51,0]	$p_{1-2}=0,00$ $p_{2-3}=0,006$
КСР, мм	33,0* [30,0;35,0]	30,0* [28,0;32,0]	33,0* [29,0;34,0]	$p_{1-2}=0,004$ $p_{2-3}=0,03$
КДО, мл	130,0* [118,0;134,0]	109,0* [90,0;120,0]	116,0* [110,0;123,0]	$p_{1-2}=0,00$ $p_{1-3}=0,01$
КСО, мл	43,5* [36,5;50,0]	34,0* [32,0;40,0]	45,0* [32,0;47,0]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,02$
УО, мл	79,5* [71,5;84,5]	68,0* [61,0;80,0]	71,0* [70,0;80,0]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,03$
ФВ, %	66,5 [61,0;68,0]	66,0 [63,0;69,0]	65,0 [60,0;73,0]	н/д
МЖП, мм	8,0 [8,0;9,0]	9,0* [8,0;10,0]	8,0* [8,0;9,0]	$p_{2-3}=0,04$
ЗСЛЖ, мм	9,0* [8,0;10,0]	9,0* [9,0;10,0]	8,2* [8,0;9,0]	$p_{1-2}=0,025$ $p_{2-3}=0,008$
ММЛЖ, г	145,7 [135,6;181,6]	135,7 [126,0;178,0]	139,8 [125,6;164,9]	н/д
ИММЛЖ, г/м ²	77,9 [68,6;89,1]	72,5 [66,7;94,7]	76,3 [73,3;89,2]	н/д
ПЖ парастернально, мм	24,0 [20,0;27,0]	22,0 [20,0;26,0]	22,0 [20,0;22,0]	н/д
ЭЖ, мм	0,0* [0,0;0,0]	2,0* [1,0;3,0]	0,0* [0,0;0,0]	$p_{2-1}=0,04$ $p_{2-3}=0,04$

Примечание. * - достоверные отличия ($p<0,05$, критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

кроме того, при ЛП БА значимо выше, чем при ЛИ БА. Толщина МЖП при ЛИ БА, наоборот, не имеет достоверных отличий в сравнении с группой контроля, однако, по мере нарастания степени тяжести БА достигается достоверность ($p_{2-3}=0,04$).

Значения ММЛЖ и ИММЛЖ у всех обследованных были в норме, не имели межгрупповых различий, однако выявлены некоторые особенности: в случае ЛИ БА данные параметры были максимальными, тогда как при ЛП БА оба показателя стремились к нижней границе нормы, что напрямую связано с наименьшим КДР, зарегистрированным в этой группе. Полученные данные могут служить предпосылками концентрического ремоделирования левого желудочка у пациентов с БА и требуют динамического наблюдения.

При сравнении ФВ в группах значимые отличия не получены, в то же время при сравнении УО группы ЛИ БА и ЛП БА достоверно различались между собой ($p_{1-2}=0,001$), а также ЛП БА и группой контроля ($p_{2-3}=0,03$). Следует отметить, что при ЛИ БА УО несколько выше, чем у здоровых лиц, но по мере прогрессирования заболевания (при ЛП БА), заметно уменьшается – более чем на 10 мл. Известно, что увеличение УО происходит за счет механизма Франка-Старлинга или за счет повышения сократимости миокарда. Уменьшение УО отчасти может указывать на снижение силы и эффективности сердечных сокращений, сочетаясь со снижением ММЛЖ в этой же группе.

Обе группы с высокой достоверностью различались между собой по параметрам КДР ($p_{1-2}=0,00$) и КСР ($p_{1-2}=0,004$), КДО ($p_{1-2}=0,00$) и КСО ($p_{1-2}=0,001$). Кроме того, пациенты с ЛП БА имели значимые различия в сравнении с группой контроля по КДР ($p_{2-3}=0,006$), КСР ($p_{2-3}=0,03$) и КСО ($p_{2-3}=0,02$). Между группой ЛИ БА и здоровыми лицами достоверные различия наблюдались лишь по показателю КДО ($p_{1-3}=0,01$).

У всех обследуемых толщина ЭЖ не выходила за пределы нормальных значений, причем в группе ЛИ БА и контроле ЭЖ не определялся. Выявлены достоверные межгрупповые отличия при определении данного параметра. Известно, что масса ЭЖ возрастает пропорционально степени гипертрофии сердца. При эпикардальном ожирении фиброз миокарда развивается быстрее, может предшествовать развитию гипертрофии левого желудочка. И фиброз, и «скованность» сердца жировым панцирем могут нарушать его диастолическую функцию [28].

5.1.2. Сравнительный анализ показателей ДСМА (сонных), с оценкой ТА и ТИМ у пациентов с БА.

Всем обследуемым выполняли ДСМА (сонных) с определением ТА, ТИМ, суммарного показателя ТА+ТИМ. Сравнительная характеристика показателей ДСМА в группах представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Сравнительная характеристика показателей ДСМА (сонных) с оценкой ТА и ТИМ в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
ТИМ справа, мм	0,5 [0,4;0,6]	0,5 [0,5;0,6]	0,5 [0,5;0,5]	н/д
ТА справа, мм	0,4* [0,3;0,5]	0,5* [0,4;0,6]	0,3* [0,3;0,4]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,0004$
ТИМ+ТА справа, мм	0,9 [0,9;1,0]	1,0* [0,9;1,1]	0,8* [0,7;1,0]	$P_{2-3}=0,04$
ТИМ слева, мм	0,5 [0,4;0,5]	0,5 [0,4;0,5]	0,45 [0,4;0,5]	н/д
ТА слева, мм	0,4* [0,3;0,5]	0,5* [0,5;0,5]	0,4* [0,3;0,5]	$p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,003$
ТИМ+ТА слева, мм	0,9* [0,8;0,9]	1,0* [0,9;1,0]	0,85* [0,7;0,9]	$p_{1-2}=0,045$ $p_{2-3}=0,01$

Примечание. * - достоверные отличия ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney)

По параметру ТИМ достоверных межгрупповых различий не было получено. Напротив, обе группы с высокой степенью достоверности отличались от группы контроля по показателям ТА справа ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,0004$) и ТА слева ($p_{1-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,003$). При сравнении суммарных показателей ТИМ+ТА с обеих сторон также были получены значимые различия, более выраженные между группой ЛП БА и контролем (справа $p_{2-3}=0,04$, слева $p_{2-3}=0,01$). Межгрупповые различия у пациентов с БА выявлены по параметру ТИМ+ТА слева ($p_{1-2}=0,045$). Полученные результаты позволяют говорить об особенностях сосудистого ремоделирования, характерного для БА.

5.1.3. Сравнительный анализ показателей ДМ ЭКГ и ВРС у пациентов с различными формами БА.

Сравнительный анализ характеристик ДМ ЭКГ представлен в таблице 5.3.

Сравнительная характеристика основных показателей ДМ ЭКГ в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
min ЧСС, уд/мин.	41,0 [38,0;43,5]	40,0 [35,0;44,0]	35,0 [30,0;41,0]	н/д
max ЧСС, уд/мин.	198,5 [178,0;227,0]	250,0 [227,0;250,0]	220,0 [182,0;227,0]	н/д
Средняя ЧСС, уд/мин.	71,5 [69,0;75,0]	73,0 [70,0;79,0]	63,0 [62,0;69,0]	н/д
Брадикардия (<50/мин), число комплексов	125,0 [5,0;431,0]	0,0 [0,0;19,0]	430,0 [370,0;800,0]	н/д
Тахикардия (>100/мин), чис- ло комплексов	85,0 [54,5;134,0]	80,0 [60,0;84,0]	64,0 [18,0;93,0]	н/д
Пауза (>1,5сек.), кол-во	0,5 [0,0;2,0]	0,0 [0,0;0,0]	16,0 [2,0;177,0]	н/д
ЖЭС, кол-во	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;3,0]	0,0 [0,0;0,0]	н/д
НЖЭС, кол-во	2,0 [0,0;4,0]	0,0 [0,0;0,0]	2,0 [0,0;18,0]	н/д

Все обследованные были сопоставимы по частоте сердечных сокращений. Число комплексов, вошедших в эпизоды брадикардии и тахикардии, не имело межгрупповых различий. По количеству и характеру нарушений ритма все группы также не отличались, что позволяет нам пренебречь вероятным негативным влиянием фармакотерапии БА в отношении потенциальных аритмий. Сравнительная характеристика показателей временного анализа ВРС в группах представлена в таблице 5.4. Мы отдали предпочтение именно такому виду анализа (time-domain), поскольку, в отличие от спектрального, это способ с более отработанными клиническими интерпретациями и менее зависящий от технических аспектов проведения исследования [48].

Обращает внимание заметное уменьшение показателей ВРС в обеих группах в отличие от здоровых, а также прогрессирующее снижение параметров ВРС в группе пациентов с ЛП БА в сравнении с пациентами, имеющими ЛИ БА. В ходе сравнения количественных характеристик по некоторым из них получены достоверные межгрупповые отличия.

Временной анализ ВРС в группах

Параметры	БА ЛИ (N=40)	БА ЛП (N=39)	Контр. группа (N=23)	P
Сред.NN день, мсек.	767,0 [744,0;848,0]	801,0 [697,0;809,0]	900,0 [747,0;968,0]	н/д
Сред.NN ночь, мсек.	985,0 [826,0;1043,0]	864,0* [844,0;958,0]	1027,0* [1007,0;1051,0]	p ₂₋₃ =0,002
Сред.NN все, мсек.	838,5* [776,5;887,0]	818,0* [759,0;866,0]	979,0* [823,0;1010,0]	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,01
SDNN день, мсек.	158,0 [126,0;184,0]	157,0 [156,0;160,0]	166,0 [140,0;168,0]	н/д
SDNN ночь, мсек.	146,0 [133,0;185,0]	170,0 [145,0;187,0]	153,0 [128,0;182,0]	н/д
SDNN все, мсек.	154,0 [125,5;182,0]	163,0 [156,0;169,0]	156,0 [134,0;173,0]	н/д
SDANN день, мсек.	151,0 [97,0;162,0]	140,0 [137,0;147,0]	153,0 [110,0;158,0]	н/д
SDANN ночь, мсек.	91,5 [81,5;147,5]	140,0 [122,0;154,0]	116,0 [75,0;153,0]	н/д
SDANN все, мсек.	132,0 [93,0;157,0]	144,0 [137,0;147,0]	124,0 [98,0;156,0]	н/д
SDNNidx день, мсек.	80,0 [70,0;93,0]	80,0* [75,0;82,0]	88,0* [75,0;98,0]	p ₂₋₃ =0,048
SDNNidx ночь, мсек.	98,5 [80,5;112,0]	87,0* [70,0;94,0]	102,0* [88,0;108,0]	p ₂₋₃ =0,02
SDNNidx все, мсек.	87,0* [82,0;93,0]	79,0* [76,0;85,0]	95,0* [81,0;98,0]	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,03
rMSSD день, мсек.	55,0 [48,0;68,5]	60,0 [55,0;62,0]	80,0 [47,0;95,0]	н/д
rMSSD ночь, мсек.	72,0* [52,0;92,0]	64,0* [61,0;76,0]	100,0* [56,0;112,0]	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,03
rMSSD все, мсек.	60,0 [53,5;70,0]	63,0 [61,0;64,0]	82,0 [50,0;100,0]	н/д
pNN50 день, %	18,5 [14,4;21,2]	19,1 [11,1;29,8]	35,0 [15,0;37,4]	н/д
pNN50 ночь, %	40,3* [23,2;44,4]	32,7* [22,4;36,1]	56,1* [27,1;59,5]	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,006 p ₂₋₃ =0,03
pNN50 все, %	22,4* [19,7;28,7]	24,9* [14,6;31,0]	43,5* [19,2;46,4]	P ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,04

Примечание. * - достоверные отличия (p<0,05, критерий Mann-Whitney)

Так, например, в группе ЛИ БА в сравнении с контролем имелись достоверные различия по следующим параметрам: сред. NN все ($p_{1-3}=0,01$), рNN50 ночь ($p_{1-3}=0,006$). В группе ЛП БА в сравнении с контролем достоверных различий было больше: сред. NN ночь ($p_{2-3}=0,002$), сред. NN все ($p_{2-3}=0,01$), SDNNidх день ($p_{2-3}=0,048$), SDNNidх ночь ($p_{2-3}=0,02$), рNN50 ночь ($p_{2-3}=0,03$) и рNN50 все ($p_{2-3}=0,04$).

5.2. Корреляционный анализ полученных результатов. Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах, характеризующих каждую группу в отдельности. В первой группе выявлено большое количество корреляций средней силы между изучаемыми параметрами (таблица 5.5).

Таблица 5.5

Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ЛИ БА

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Возраст ↔ NN 50 ночь	0,4	0,02
Ne/Lim ↔ КДР	- 0,5	0,01
Ne/Lim ↔ УО	- 0,4	0,03
Тр/Lim ↔ сред. NN все	0,4	0,03
Тр/Lim ↔ SDNN ночь	0,4	0,02
Тр/Lim ↔ SDNNidх день	0,5	0,001
Тр/Lim ↔ SDNNidх все	0,5	0,01
Тр/Lim ↔ rMSSD день	0,4	0,01
Тр/Lim ↔ рNN 50 день	0,4	0,01
Моноциты (абс.) ↔ rMSSD все	- 0,4	0,03
Моноциты (%) ↔ rMSSD все	- 0,4	0,048
Холестерин ↔ Аорта диаметр	0,7	0,00002
ХС ЛПВП ↔ КДО	- 0,4	0,01
ХС ЛПВП ↔ УО	- 0,6	0,001
ЖЕЛ ↔ ЛП	- 0,4	0,02
ЖЕЛ ↔ КДР	- 0,4	0,03
ОФВ ₁ ↔ ЛП	- 0,4	0,01
Индекс Тиффно ↔ МЖП	- 0,4	0,02
ЛП ↔ завер. NN все	- 0,5	0,03
Аорта диаметр ↔ SDANN все	0,5	0,02
КСР ↔ SDNNidх день	- 0,4	0,04
КСР ↔ SDNNidх все	- 0,4	0,03
КСР ↔ rMSSD день	- 0,5	0,01
КСР ↔ rMSSD все	- 0,5	0,02
КСР ↔ рNN 50 день	- 0,5	0,01
УО ↔ рNN 50 день	- 0,5	0,01
КИМ справа ↔ SDNN день	- 0,6	0,02

КИМ справа ↔ SDANN все	- 0,5	0,046
КИМ+ТА справа ↔ SDNN ночь	- 0,5	0,03
КИМ+ТА справа ↔ SDANN ночь	- 0,5	0,049
МЖП ↔ ТА справа	0,5	0,02

Умеренное количество обратных связей получили между показателями общего анализа крови, характеризующими воспаление, и параметрами ВРС, а также некоторыми значениями Эхо-КГ. Большое число обратных связей выявили между структурными параметрами сердца (КСР, КДО, КСО, УО) и показателями ВРС, а также между изменениями в сосудистой стенке и показателями ВРС, что свидетельствует об усугублении нарушений вегетативной регуляции при структурных изменениях в сердце и магистральных сосудах.

Таблица 5.6

Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ЛП БА

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Масса тела ↔ pNN 50 день	- 0,6	0,02
Масса тела ↔ pNN 50 все	- 0,5	0,046
ИМТ ↔ SDANN ночь	- 0,5	0,049
Ne/Lim ↔ КДО	0,4	0,03
Нейтрофилы (%) ↔ КИМ справа	0,5	0,01
Тромбоциты ↔ SDNN день	- 0,6	0,02
Тромбоциты ↔ SDNN ночь	- 0,8	0,0002
Тромбоциты ↔ SDNN все	- 0,8	0,001
Тромбоциты ↔ SDANN ночь	- 0,7	0,01
Тромбоциты ↔ rMSSD ночь	- 0,6	0,01
Тромбоциты ↔ rMSSD все	- 0,7	0,01
Лейкоциты ↔ SDANN день	- 0,5	0,04
Тр/Lim ↔ SDNN день	- 0,6	0,02
Тр/Lim ↔ SDNN ночь	- 0,8	0,0002
Тр/Lim ↔ SDNN все	- 0,8	0,001
Тр/Lim ↔ SDANN ночь	- 0,7	0,01
Тр/Lim ↔ rMSSD ночь	- 0,6	0,01
Тр/Lim ↔ rMSSD все	- 0,7	0,01
Тр/Lim ↔ pNN 50 день	- 0,7	0,005
Тр/Lim ↔ pNN 50 ночь	- 0,7	0,01
Тр/Lim ↔ pNN 50 все	- 0,7	0,01
ОФВ ₁ ↔ rMSSD все	0,5	0,04
МОС ₇₅ ↔ rMSSD ночь	0,6	0,02
МОС ₇₅ ↔ rMSSD все	0,6	0,02
КИМ+ТА справа ↔ SDANN день	- 0,7	0,048
КИМ слева ↔ SDNN все	- 0,8	0,02
ТА слева ↔ SDANN день	- 0,7	0,04

Во второй группе также установлено большое число корреляций между изучаемыми параметрами (таблица 5.6).

Таким образом, в отсутствии жалоб и клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы у молодых мужчин с легкими формами БА нами установлены некоторые анатомо-функциональные особенности, характеризующие начальные субклинические изменения в кардиореспираторной системе. По результатам Эхо-КГ выявлены предпосылки для формирования концентрического ремоделирования левого желудочка у пациентов с ЛП БА, в этой же группе отмечена максимальная толщина эпикардальной жировой прослойки, наличие которой способствует развитию диастолической дисфункции и раннему фиброзу миокарда [13, 28, 87, 136]. Одновременно нами зафиксированы изменения стенки общих сонных артерий, причем, в большей степени ТА, нежели комплекса интима-медиа.

Структурные изменения сердца и сосудов сопровождались снижением общей ВРС. При этом нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы усугублялись по мере нарастания тяжести БА и прогрессирования дыхательных нарушений. Наличие большого количества связей между лабораторными параметрами, характеризующими воспаление, и результатами оценки деятельности сердечно-сосудистой системы, позволяет нам по-прежнему придерживаться гипотезы о латентном воспалении как основе констатируемых изменений.

5.3. Лабораторные характеристики и состояние кардиореспираторной системы у пациентов с БА с учетом выраженности воспаления.

Учитывая вышесказанное, для подтверждения существующей гипотезы мы предприняли попытку в группах выделить пациентов с показателями воспаления, превышающими медианные значения, и отдельно оценить у них параметры, характеризующие состояние сердечно – сосудистой и дыхательной систем, а также некоторые лабораторные данные. Подгруппы составили 11 и 12 человек соответственно. Результаты представлены в таблицах 5.7, 5.8 и 5.9.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей

Параметры	БА ЛИ (N=11)	БА ЛП (N=12)	Контр. группа (N=23)	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,8 [6,1;7,4]	7,1* [5,9;8,2]	6,4* [5,6;7,2]	$p_{2-3}=0,001$
Базофилы, абс.	0,1 [0,0;0,1]	0,1 [0,0;0,1]	0,0 [0,0;0,1]	н/д
Эозинофилы, абс.	0,4* [0,3;0,6]	0,4* [0,3;0,4]	0,2* [0,1;0,4]	$p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,01$
Нейтрофилы, абс.	3,7 [3,1;4,1]	4,2 [2,9;4,8]	3,1 [2,8;3,9]	$p_{2-3}=0,003$
Гранулоциты, абс.	4,6 [3,5;4,8]	3,9 [3,3;4,8]	3,5 [2,9;4,5]	н/д
Лимфоциты, абс.	2,1 [1,4;3,2]	1,8 [1,3;2,1]	2,3 [1,6;3,1]	н/д
Моноциты, абс.	0,5 [0,4;0,6]	0,6 [0,5;0,7]	0,5 [0,3;0,7]	н/д
Ne/Lim	1,7 [1,1;3,2]	2,2* [1,4;2,5]	1,3* [1,2;2,0]	$p_{2-3}=0,01$
Tr/Lim	9,9* [7,8;10,6]	10,1* [8,9;12,2]	9,0* [6,5;10,6]	$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}=0,01$
ИА	2,1 [1,2;2,6]	2,6* [1,7;3,6]	1,7* [1,5;2,5]	$p_{2-3}=0,02$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,5 [0,4;0,7]	0,7 [0,5;0,9]	0,5 [0,4;1,1]	н/д
ОХС, ммоль/л	3,6 [3,2;5,2]	4,0* [2,5;5,2]	3,7* [3,1;4,3]	$p_{2-3}=0,04$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1;1,4]	1,2 [1,1;1,4]	1,4 [1,1;1,6]	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 [1,9;3,9]	2,3* [1,8;3,9]	1,9* [1,4;2,4]	$p_{2-3}=0,04$
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,9;1,5]	1,6 [1,1;1,9]	1,1 [0,9;2,4]	н/д
СРП, мг/л	0,7 [0,3;2,1]	0,7 [0,2;2,3]	0,5 [0,1;1,1]	н/д
Фибриноген, г/л	3,3* [2,7;3,5]	3,7* [2,6;4,2]	2,3* [2,0;2,8]	$p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,001$
IgE общий, МЕ/мл	365,0* [89,4;1094,0]	463,1* [221,7;985,0]	54,3* [27,3;73,9]	$p_{1-3}=0,00$ $p_{2-3}=0,00$

Примечание. * - достоверные отличия ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney)

Сравнительная характеристика показателей ФВД, Эхо-КГ и ДСМА

Параметры	БА ЛИ (N=11)	БА ЛП (N=12)	Контр. группа (N=23)	P
ЖЕЛ, %	98,0 [89,0;116,0]	113,0 [101,0;116,0]	100,0 [90,0;117,0]	н/д
ОФВ ₁ , %	90,0* [85,0;90,0]	90,0* [83,5;96,0]	100,0* [97,0;117,0]	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,01$
СОС, %	80,0* [69,0;85,0]	78,0* [64,5;87,0]	116,0* [105,0;130,0]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,0001$
ПОС, %	96,0* [90,0;103,0]	100,5 [94,5;120,0]	107,0* [98,0;116,0]	$p_{1-3}=0,04$
Индекс Тиффно	93,0* [78,0;100,0]	91,0* [77,0;95,0]	108,0* [104,0;111,0]	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=$

				0,00001
МОС ₂₅ , %	87,0 [75,0;106,0]	85,5* [66,0;104,0]	100,0* [93,0;106,0]	p ₂₋₃ =0,03
МОС ₅₀ , %	86,0* [64,0;102,0]	79,5* [62,5;94,0]	108,0* [98,0;122,0]	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ = 0,00003
МОС ₇₅ , %	90,0* [68,0;100,0]	74,0* [64,0;94,5]	119,0* [98,0;138,0]	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ = 0,00001
ЛП парастернально, мм	32,0 [24,0; 38,0]	30,0 [26,5;37,5]	29,0 [28,0;31,0]	н/д
Аорта диаметр, мм	31,0 [28,0;34,0]	28,0 [26,5;31,5]	29,0 [28,0;30,0]	н/д
КДР, мм	49,0 [48,0;53,0]	46,0* [44,5;48,0]	49,0* [47,0;51,0]	p ₂₋₃ =0,02
КСР, мм	34,0 [30,0;36,0]	30,5 [28,0;31,0]	33,0 [29,0;34,0]	н/д
КДО, мл	125,0* [116,0;134,0]	109,5 [90,0;117,5]	116,0* [110,0;123,0]	p ₁₋₃ =0,03
КСО, мл	43,0 [37,0;54,0]	35,0 [32,5;39,0]	45,0 [32,0;47,0]	н/д
УО, мл	75,0 [71,0;80,0]	69,0* [62,0;74,0]	71,0* [70,0;80,0]	p ₂₋₃ =0,04
ФВ, %	66,0 [61,0;67,0]	66,0 [63,0;69,0]	65,0 [60,0;73,0]	н/д
МЖП, мм	9,0 [8,0;9,0]	9,5* [8,5;10,5]	8,0* [8,0;9,0]	p ₂₋₃ =0,02
ЗСЛЖ, мм	9,0* [9,0;10,0]	9,0* [8,5;10,0]	8,0* [8,0;9,0]	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,03
ММЛЖ, г	151,3* [140,8;191,2]	153,9* [124,0;179,7]	139,8* [125,6;164,9]	p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,04
ИММЛЖ, г/м ²	86,9 [77,5;94,4]	80,3 [65,5;94,9]	76,3 [73,3;89,2]	н/д
ПЖ парастернально, мм	24,0* [23,0;27,0]	22,0 [19,0;23,5]	22,0* [20,0;22,0]	p ₁₋₃ =0,02
ЭЖ, мм	0,0 [0,0;0,0]	2,0* [1,0;3,0]	0,0* [0,0;0,0]	p ₂₋₃ = 0,000001
ТИМ справа, мм	0,5 [0,4;0,6]	0,5 [0,5;0,6]	0,5 [0,5;0,5]	н/д
ТА справа, мм	0,4* [0,3;0,4]	0,5* [0,4;0,6]	0,3* [0,3;0,4]	p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,004
ТИМ+ТА справа, мм	0,9 [0,8;1,0]	1,0* [0,9;1,1]	0,8* [0,7;1,0]	p ₂₋₃ =0,04
ТИМ слева, мм	0,4 [0,3;0,5]	0,5 [0,4;0,6]	0,45 [0,4;0,5]	н/д
ТА слева, мм	0,4 [0,4;0,5]	0,5* [0,5;0,5]	0,4* [0,4;0,4]	p ₂₋₃ = 0,0005
ТИМ+ТА слева, мм	0,8* [0,8;0,9]	1,0* [0,9;1,0]	0,85 [0,7;0,9]	p ₁₋₂ =0,04

Примечание. * - достоверные отличия (p<0,05, критерий Mann-Whitney)

Сравнительная характеристика показателей ДМ ЭКГ и ВРС

Параметры	БА ЛИ (N=11)	БА ЛП (N=12)	Контр. группа (N=23)	P
min ЧСС, уд/мин.	42,0* [42,0;44,0]	40,0 [36,0;44,0]	35,0* [30,0;41,0]	p ₁₋₃ =0,002
max ЧСС, уд/мин.	178,0* [154,0;208,0]	250,0 [217,0;250,0]	220,0* [182,0;227,0]	p ₁₋₃ =0,01
Средняя ЧСС, уд/мин.	71,0* [69,0;78,0]	71,0* [69,0;79,0]	63,0* [62,0;69,0]	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,02
Брадикардия (<50/мин), число комплексов	143,0 [0,0;467,0]	0,0* [0,0;382,0]	430,0* [370,0;800,0]	p ₂₋₃ =0,01
Тахикардия (>100/мин), число комплексов	85,0 [57,0;134,0]	65,0 [60,0;95,0]	64,0 [18,0;93,0]	н/д
Пауза (>1,5сек.)	1,0* [0,0;1,0]	0,0* [0,0;0,0]	16,0* [2,0;177,0]	p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₃ =0,002
ЖЭС, кол-во	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;3,0]	0,0 [0,0;0,0]	н/д
НЖЭС, кол-во	3,0 [1,0;4,0]	0,0* [0,0;0,0]	2,0* [0,0;18,0]	p ₂₋₃ =0,048
Сред.NN день, мсек.	802,0 [765,0;855,0]	801,0 [697,0;809,0]	900,0 [747,0;968,0]	н/д
Сред.NN ночь, мсек.	991,0 [834,0;1070,0]	864,0* [844,0;911,0]	1027,0* [1007,0;1051,0]	p ₂₋₃ =0,001
Сред.NN все, мсек.	896,0 [777,0;906,0]	799,0* [763,0;847,0]	979,0* [823,0;1010,0]	p ₂₋₃ =0,01
SDNN день, мсек.	177,0 [163,0;185,0]	157,0 [157,0;159,0]	166,0 [140,0;168,0]	н/д
SDNN ночь, мсек.	180,0 [138,0;198,0]	162,0 [154,0;179,5]	153,0 [128,0;182,0]	н/д
SDNN все, мсек.	208,0* [182,0;318,0]	159,5 [155,0;167,5]	156,0* [134,0;173,0]	p ₁₋₃ =0,001
SDANN день, мсек.	161,0 [141,0;164,0]	138,5 [137,0;141,0]	153,0 [110,0;158,0]	н/д
SDANN ночь, мсек.	138,0 [78,0;160,0]	143,0 [131,0;155,0]	116,0 [75,0;153,0]	н/д
SDANN все, мсек.	148,0 [136,0;158,0]	144,0 [135,5;146,0]	124,0 [98,0;156,0]	н/д
SDNNidx день, мсек.	85,0 [69,0;92,0]	79,5* [76,5;82,0]	88,0* [75,0;98,0]	p ₂₋₃ =0,047
SDNNidx ночь, мсек.	89,0 [81,0;107,0]	87,0* [70,0;94,5]	102,0* [88,0;108,0]	p ₂₋₃ =0,02
SDNNidx все, мсек.	86,0 [78,0;92,0]	81,5 [75,5;85,0]	95,0 [81,0;98,0]	н/д
rMSSD день, мсек.	49,0 [46,0;56,0]	60,0 [55,5;61,5]	80,0 [47,0;95,0]	н/д

гMSSD ночь, мсек.	63,0 [49,0;69,0]	62,0 [61,0;69,5]	100,0 [56,0;112,0]	н/д
гMSSD все, мсек.	57,0 [52,0;58,0]	62,0 [60,5;64,5]	82,0 [50,0;100,0]	н/д
pNN50 день, %	19,8 [17,5;20,2]	17,7* [11,0;24,5]	35,0* [15,0;37,4]	p ₂₋₃ =0,03
pNN50 ночь, %	42,2* [26,2;45,5]	29,1* [21,4;34,4]	56,1* [27,1;59,5]	p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,01
pNN50 все, %	25,7 [19,5;28,7]	23,0* [14,6;28,5]	43,5* [19,2;46,4]	p ₂₋₃ =0,01

Примечание. * - достоверные отличия (p<0,05, критерий Mann-Whitney)

Как и ожидалось, обе группы достоверно отличались от группы контроля по показателям воспаления: количеству лейкоцитов (p₂₋₃=0,001), эозинофилов (p₁₋₃=0,02, p₂₋₃=0,01), клеточным индексам, а также уровню общего IgE (p₁₋₃=0,0004, p₂₋₃=0,000002). Кроме того, выявлены достоверные различия по уровню фибриногена (p₁₋₃=0,001, p₂₋₃=0,01), незначимо выше сохранялся уровень СРП при БА в сравнении со здоровыми. Показатели липидного спектра, в целом, не имели статистических отличий, кроме ОХС, ИА и ХС ЛПНП, которые были достоверно выше в группе ЛП БА. Тенденция к нарастанию содержания ТГ и снижению ХС ЛПВП с учетом формы БА также прослеживалась.

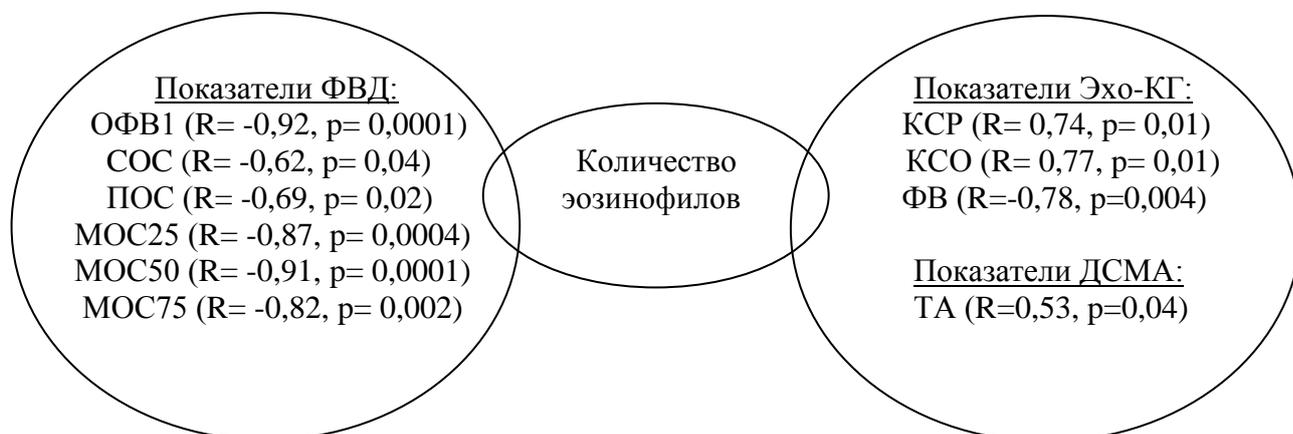


Рис. 5.1 Взаимосвязи между количеством эозинофилов и показателями ФВД, Эхо-КГ, ДСМА при ЛИ БА.

По мере прогрессирования БА нарастают обструктивные нарушения ФВД, прослеживаются аналогичные изменения количественных характеристик работы сердца, к тому же в подгруппе с ЛИ БА размеры ПЖ достоверно превосходили аналогичный показатель в группе сравнения. С высокой степенью достоверности пациенты с ЛП БА отличались от здоровых ровесников по толщине ЭЖ (p₂₋

$p_3=0,000001$). Обе группы имели статистически значимые отличия от группы здоровых по параметру ТА ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,0005$) (таблица 5.8).

При временном анализе ВРС максимальные различия получены между группой ЛП БА и группой сравнения. При ЛИ БА, в сравнении с контролем, достоверные отличия получены по показателю SDNN ($p_{1-3}=0,001$) и pNN50 ($p_{1-3}=0,04$).

В ходе корреляционного анализа в первой группе выявлена обратная связь средней силы между курением и уровнем ХС ЛПВП ($R= -0,78$, $p=0,005$). Кроме этого, полученные результаты позволили предложить «точки соприкосновения» между параметрами воспаления и изменениями в кардиореспираторной системе при ЛИ и ЛП БА у молодых мужчин (рисунок 5.1, 5.2, 5.3).

Помимо, связей, представленных на рисунках, следует отметить еще ряд, на наш взгляд, важных корреляций: между СРП и значением ТИМ ($R=0,66$, $p=0,03$), между уровнем ХС ЛПВП и значением ИММЛЖ ($R= -0,71$, $p=0,02$).

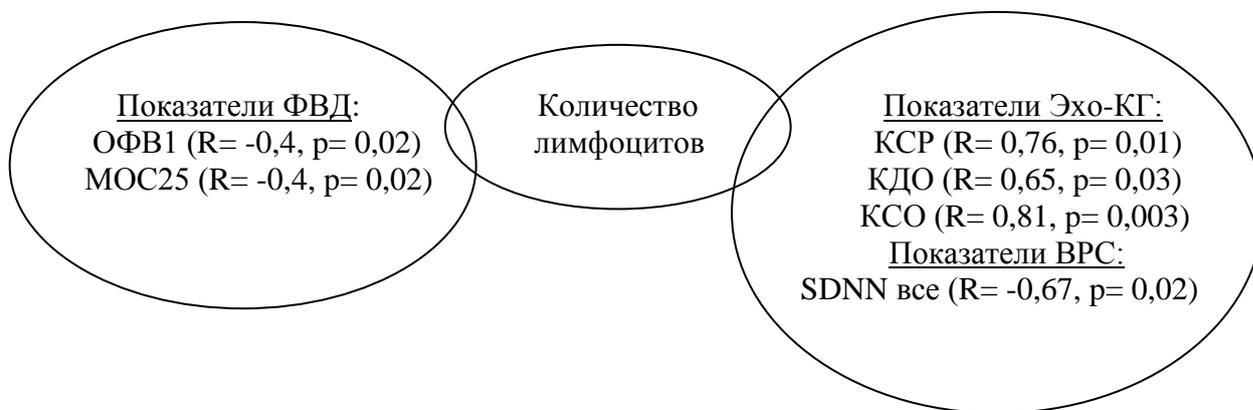


Рис. 5.2 Взаимосвязи между количеством лимфоцитов, показателями ФВД, Эхо-КГ и ВРС при ЛИ БА.

В ходе корреляционного анализа во второй группе была установлена прямая связь средней силы между курением и нейтрофильно-лимфоцитарным отношением Ne/Lim ($R=0,63$, $p=0,03$). Более выраженные корреляции у данной категории пациентов прослеживаются между количеством лимфоцитов в крови и состоянием дыхательной и сердечно-сосудистой систем (рисунок 5.3).

Кроме этого, выявлена положительная связь между нейтрофильно-лимфоцитарным отношением и суммарной толщиной сосудистой стенки: Ne/Lim и ТА+ТИМ ($R=0,58$, $p=0,04$), а также между СОС и ТИМ ($R= -0,61$, $p=0,03$).

Средней силы корреляции получены между воспалительными параметрами и толщиной ЭЖ: Ne/Lim и ЭЖ ($R=0,48$, $p=0,04$), СРП и ЭЖ ($R=0,52$, $p=0,04$), а также между количеством эозинофилов и ТА ($R=0,43$, $p=0,04$).

Следует отметить, что в данной подгруппе (из 2-й группы) значимых корреляций между параметрами воспаления и ВРС не установлено.

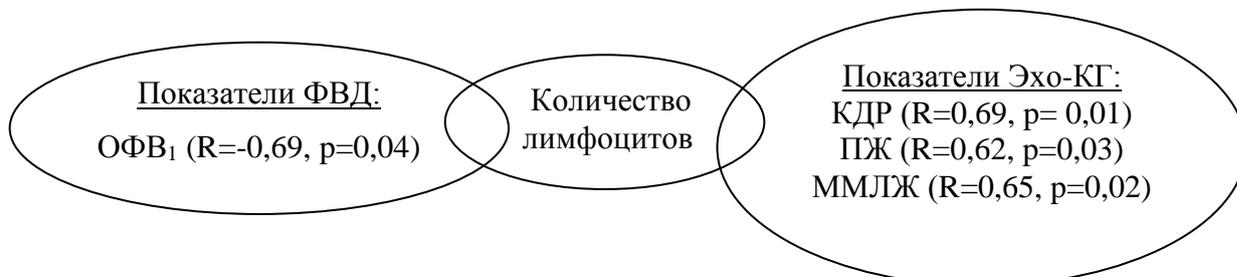


Рис. 5.3 Взаимосвязи между количеством лимфоцитов и показателями ФВД и Эхо-КГ при ЛП БА.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры, попарно описывающие состояние кардиореспираторной системы у пациентов с ЛИ и ЛП БА в зависимости от выраженности показателей воспаления.

Пациент Б., 18 лет, находился на обследовании и лечении в аллергологическом отделении ПМКБ с 25.01 по 30.01.2016г. с диагнозом: БА, аллергическая форма, легкое интермиттирующее течение. ДН 0. БА с 8 лет, на момент осмотра контролируемое течение, количество приступов – 1 дневной в месяц, ночных нет более года. Ведение БА по 1 ступени: в базисной терапии не нуждается, сальбутамол по требованию. В ходе обследования выявлено: эозинофилы= $0,12 \times 10^9$ /л, общий IgE= $16,2$ МЕ/мл, Ne/Lim= $0,86$, Tr/Lim= $7,83$, ОХС= $2,95$ ммоль/л, ХС ЛПНП= $1,82$ ммоль/л, ХС ЛПОНП= $0,54$ ммоль/л, ХС ЛПВП= $0,86$ ммоль/л, ТГ= $1,17$ ммоль/л, ИА= $2,42$, СРП= $1,9$ мг/л, фибриноген= $0,7$ г/л. В ходе Эхо-КГ получены следующие результаты: ЛП парастернально= 34 мм, диаметр аорты= 24 мм, КДР= 51 мм, КСР= 31 мм, КДО= 130 мл, КСО= 37 мл, УО= 93 мл, ФВ= 72% , МЖП= 9 мм, ЗСЛЖ= 9 мм, ПЖ парастернально= 24 мм, толщина ЭЖ= 0 . При ДС МА: ТА справа= $0,3$ мм, ТИМ справа= $0,4$ мм, ТА слева= $0,3$ мм, ТИМ слева= $0,4$ мм. При оценке параметров ВРС: сред. NN все= 1045 мсек, SDNN все= 241 мсек, SDANN все= 183 мсек, SDNNidx все= 135 мсек, rMSSD все= 124 мсек, pNN50 все= $43,2\%$.

Пациент С., 18 лет, находился на обследовании и лечении в аллергологическом отделении ПККБ с 02.07 по 08.07.2015г. с диагнозом: БА, аллергическая форма, легкое интермиттирующее течение. ДН 0-1. БА с 14 лет, на момент осмотра контролируемое течение, количество приступов – 1-2 дневных в месяц, ночные приступы – 1 раз в 5-6 месяцев. Ведение БА по 1 ступени: в базисной терапии не нуждается, сальбутамол по требованию. В ходе обследования выявлено: эозинофилы= $0,48 \times 10^9$ /л, общий IgE=233,0МЕ/мл, Ne/Lim=1,14, Tr/Lim=9,91, ОХС=5,27ммоль/л, ХС ЛПНП=3,91ммоль/л, ХС ЛПОНП=0,65ммоль/л, ХС ЛПВП=1,45ммоль/л, ТГ=1,4ммоль/л, ИА=2,65, СРП=4,67мг/л, фибриноген=3,5г/л. В ходе Эхо-КГ получены следующие результаты: ЛП парастернально=31мм, диаметр аорты=30мм, КДР=45мм, КСР=35мм, КДО=123мл, КСО=43мл, УО=77мл, ФВ=67%, МЖП=9мм, ЗСЛЖ=9мм, ПЖ парастернально=25 мм, толщина ЭЖ=0. При ДС МА: ТА справа=0,5мм, ТИМ справа=0,7мм, ТА слева=0,6мм, ТИМ слева=0,6мм. При оценке параметров ВРС: сред. NN все=906мсек, SDNN все=173мсек, SDANN все=158мсек, SDNNidx все=86мсек, rMSSD все=57мсек, pNN50 все=25,7%.

Пациент М., 17 лет, находился на обследовании и лечении в аллергологическом отделении ПККБ с 04.02 по 09.02.2016г. с диагнозом: БА, аллергическая форма, легкое персистирующее течение, контролируемая. ДН 1. БА в течение 7 лет, на момент осмотра контролируемое течение, количество приступов – 3 дневных в месяц, 1 ночной в 3 месяца. Ведение БА по 2 ступени: базисная терапия беклометазон 500мкг/сутки, сальбутамол по требованию. В ходе обследования выявлено: эозинофилы= $0,23 \times 10^9$ /л, общий IgE=179,6МЕ/мл, Ne/Lim=0,95, Tr/Lim=7,17, ОХС=4,24ммоль/л, ХС ЛПНП=2,65ммоль/л, ХС ЛПОНП=0,12ммоль/л, ХС ЛПВП=1,47ммоль/л, ТГ=0,26ммоль/л, ИА=1,9, СРП=2,0мг/л, фибриноген=2,0г/л. В ходе Эхо-КГ получены следующие результаты: ЛП парастернально=26мм, диаметр аорты=30мм, КДР=44мм, КСР=28мм, КДО=93мл, КСО=31мл, УО=60мл, ФВ=66%, МЖП=9мм, ЗСЛЖ=9мм, ПЖ парастернально=22мм, толщина ЭЖ=3мм. При ДС МА: ТА справа=0,5мм, ТИМ справа=0,6мм, ТА слева=0,5мм, ТИМ слева=0,4мм. При оценке параметров

ВРС: сред. NN все=866мсек, SDNN все=170мсек, SDANN все=147мсек, SDNNidx все=84мсек, rMSSD все=66мсек, pNN50 все=25,9%.

Пациент К., 20 лет, находился на обследовании и лечении в аллергологическом отделении ПККБ с 14.05 по 19.05.2015г. с диагнозом: БА, аллергическая форма, легкое персистирующее течение, контролируемая. ДН 1. БА в течение 12 лет, на момент осмотра контролируемое течение, количество приступов – 2-3 дневных в месяц, 1 ночной в 2-3 месяца. Ведение БА по 2 ступени: базисная терапия беклометазон 500мкг/сутки, сальбутамол по требованию. В ходе обследования выявлено: эозинофилы=0,46x10⁹/л, общий IgE=674,0МЕ/мл, Ne/Lim=2,36, Tr/Lim=10,17, ОХС=6,34ммоль/л, ХС ЛПНП=4,54ммоль/л, ХС ЛПОНП=0,88ммоль/л, ХС ЛПВП=1,1ммоль/л, ТГ=1,9ммоль/л, ИА=4,77, СРП=3,42мг/л, фибриноген=3,5г/л. В ходе Эхо-КГ получены следующие результаты: ЛП парастернально=35мм, диаметр аорты=34мм, КДР=50мм, КСР=31мм, КДО=120мл, КСО=38мл, УО=80мл, ФВ=69%, МЖП=10мм, ЗСЛЖ=9мм, ПЖ парастернально=25мм, толщина ЭЖ=3мм. При ДС МА: ТА справа=0,5мм, ТИМ справа=0,6мм, ТА слева=0,5мм, ТИМ слева=0,4мм. При оценке параметров ВРС: сред. NN все=780мсек, SDNN все=155мсек, SDANN все=134мсек, SDNNidx все=85мсек, rMSSD все=64мсек, pNN50 все=14,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Бронхиальная астма, наряду с другими заболеваниями респираторной системы, входит в тройку лидеров причин неинфекционной патологии. Ряд инициатив, предпринятых Всемирной организацией здравоохранения и оформленных в виде «Глобальной стратегии по диагностике и лечению бронхиальной астмы» (GINA) позволил существенно улучшить подходы к ее выявлению, что повлекло за собой повсеместный рост показателей заболеваемости, причем за счет легких форм болезни [15].

Известно, что тяжесть течения и прогноз при БА определяются вовлечением в патологический процесс сердца и сосудов [180]. В силу тесной анатомической и функциональной связи органов дыхания и сердца, они рассматриваются как объединенная кардиореспираторная система [89]. Структурно-функциональные изменения в этой системе возникают за счет целого комплекса факторов: нейрогуморальной активации, дисфункции эндотелия, ассоциированной с системным воспалением, гипоксемии, метаболитов оксидативного стресса, и в связи с кардиотоксическим эффектом симпатомиметиков, несмотря на появление сообщений о безопасности их длительного приема [63, 70, 137, 163, 164, 181]. Современный этап изучения БА отличается поиском чувствительных и специфических биомаркеров, позволяющих усовершенствовать ее диагностику и прогнозировать изменения в сердечно-сосудистой системе на ранних стадиях, чтобы иметь возможность оптимизировать лечение [149].

Наше исследование было посвящено изучению структурно-функционального состояния кардиореспираторной системы и метаболического обеспечения у молодых мужчин с легкими формами БА.

Такой выбор объекта для исследования обусловили следующие обстоятельства: во-первых, данная категория является наиболее востребованной и перспективной среди трудоспособного населения, что позволяет отнести вопросы оптимизации диагностики и лечения таких пациентов, направленные на профилактику потенциальной кардиоваскулярной дисфункции, в ряд важнейших медико-социальных проблем. Во-вторых, по литературным данным, повсеместное

увеличение регистрации легких форм БА отмечается в большей степени у мужчин подросткового и юношеского возраста, тогда как у женщин неблагоприятные кардиореспираторные отношения ассоциируются с поздним дебютом астмы [5, 29, 147, 168]. В-третьих, отсутствие сопутствующих заболеваний и контролируемость БА на момент включения в исследование позволяют нам с большой долей вероятности относить получаемые результаты (в том числе, характеризующие изменения сердечно-сосудистой системы), именно на счет основного заболевания.

Ретроспективная оценка распространенности БА в Пермском крае в 2011-2015гг. предшествовала клиническому этапу научного исследования не случайно. Несмотря на то, что количество официально зарегистрированных больных БА на территории Российской Федерации не отражает истинного уровня распространенности данной патологии, поскольку базируется на показателях, определенных на основе обращаемости населения за медицинской помощью, мы были вынуждены ими пользоваться, поскольку научно обоснованные и стандартизованные эпидемиологические исследования, к сожалению, имеют локальный периодический характер и не охватывают всю популяцию [88]. Программа «Улучшение качества жизни при астме и аллергии», а также ведение Регистра больных БА в крае продолжают, что позволяет оперативно реагировать на изменения, вносимые в глобальные стратегии (GINA), выявлять региональные отличия и сопоставлять собственные данные с российскими и общемировыми трендами, учитывая специфику Пермского края – мощного производственного, в первую очередь, химического субъекта РФ. Имеющаяся база впоследствии дает возможность решать медико-социальные, организационные вопросы, что, в конечном счете, отражается на клиническом течении заболевания и качестве жизни пациентов.

На 1 января 2016 года в Пермском крае зарегистрировано (по обращаемости) 36574 больных БА старше 18 лет, что на 6000 человек больше, чем в 2011г. Удельный вес аллергической БА составляет 43,1%, 31% имеют астму легкого течения. Большинство случаев приходится на среднетяжелую форму

(57,3%), что сопоставимо с данными других российских исследователей [6, 21, 30]. Такое соотношение отчасти может быть связано с «недодиагностикой» легких форм, как по вине врача, так и по вине пациентов, не придающих значения редким, преходящим симптомам. Это заключение подтверждается статистическим анализом распределения больных по степени тяжести: если при эпидемиологическом скрининге в структуре больных БА преобладают больные с легкой степенью тяжести (78,6%), то среди пациентов, состоящих на учете, большую часть (90,2%) составляют больные со средним и тяжелым течением заболевания [88].

Смертность от БА в России – одна из самых высоких в мире. Занимая 18-е ранговое место по числу смертей от БА в возрасте от 5 до 34 лет, РФ находится на 2-м месте после Китая (28,6 на 100 тыс.) по частоте летальных исходов в популяции больных астмой [19]. В Пермском крае анализ летальности больных БА проводится ежегодно. В 2008 г. от БА умерли 47 больных. В последующие годы прослеживалась тенденция к снижению летальных исходов, и в 2011г. БА стала причиной смерти в 34 случаях, из них 6 – в стационаре. В 2013 году этот показатель составил 23 случая, из них 4– в стационаре. Среди умерших преобладали мужчины (55,1%) с явлениями хронической необратимой тяжелой бронхиальной обструкции. В каждом случае имела место коморбидная патология, значительно отягощающая течение БА, наиболее часто встречались ГБ, ХОБЛ, ИБС. Признаки обострения БА перед смертью зафиксированы лишь у 13,8% больных, в других случаях причиной летального исхода служили тяжелые сопутствующие заболевания. Выявленной особенностью стал высокий процент смертей на дому, как следствие, уменьшение числа вскрытий и формулировка причины смерти на основании предшествующих прижизненных наблюдений, что, скорее всего, обусловило завышение показателя смертности от БА.

Анализ пятилетних данных, касающихся работы краевой Астма-школы, и пациентов с БА, госпитализированных в краевую клинику, позволил установить значительную долю лиц молодого возраста, преимущественно мужского пола; среди женщин преобладали пациентки среднего и пожилого возраста. В первую

очередь это связано с проведением экспертной оценки состояния здоровья мужчин-призывников. Однако, несмотря на эту известную многолетнюю особенность краевого стационара, в последние годы появилась тенденция к «омоложению» БА. К сожалению, число госпитализированных из сельской местности на протяжении последних пяти лет превышает число городских жителей (в среднем, на 10%), что, на наш взгляд, объясняется отсутствием специализированной помощи на селе и дефицитом современных лекарственных средств в отдаленных от краевого центра районах. Факт урбанизации в данном случае, как оказалось, играет меньшую роль. Тем не менее, все же происходит постепенное увеличение количества больных, получающих адекватную базисную терапию, вероятно, благодаря этому удастся снизить процент госпитализаций и длительности пребывания в стационаре по поводу обострений.

Таким образом, установленные в ходе ретроспективного анализа региональные особенности также во многом обусловили выбор объекта для исследования и дизайн клинического раздела диссертации.

Лабораторно-инструментальный блок данных, касающийся общеклинических анализов и ИФВД пациентов, вошедших в группы сравнения, выявил некоторые особенности, связанные с маркерами воспаления. Пациенты с ЛП БА значимо отличались по количеству гранулоцитов от здоровых ровесников, у них же выявлено минимальное содержание лимфоцитов в периферической крови. Это, в свою очередь, сказалось и на изменении некоторых клеточных индексов (Ne/Lim, Tr/Lim), которым в последнее время придается существенное значение как маркерам системного воспаления [94, 101, 105, 114, 126, 174, 178]. По нашему мнению, эти простые расчетные параметры могли бы дополнить стандартную оценку показателей воспаления при БА, включая содержание фибриногена и СРП, учитывая, что у пациентов без клинических признаков обострения БА возможна невысокая реактивность данных сывороточных тестов.

Параметры липидограммы в исследуемых группах в большинстве случаев не превышали нормативов. При этом наиболее неблагоприятные отклонения в липидном спектре отмечены у мужчин с ЛП БА: у них зарегистрированы

максимальные уровни ХС ЛПНП, ТГ в сочетании с минимальным содержанием ХС ЛПВП, что отражалось и на индексе атерогенности. В целом, до настоящего времени нет единого мнения относительно взаимосвязи БА с нарушениями липидного обмена. Результаты нашего исследования во многом соотносятся с последними общемировыми тенденциями, согласно которым хроническое вялотекущее воспаление может быть основой развития БА и дислипидемии [97, 108, 144]. У части больных липидный дисбаланс ассоциировался с курением. Негативное влияние курения на течение БА считается общеизвестным фактом [12], более того, показано, что табачный дым усиливает нейтрофильное воспаление и ускоряет процесс ремоделирования здоровых бронхов [32], однако описаний, подобных нашему, в литературе мы не встретили.

Установленный обструктивный характер нарушений ФВД при спирометрии закономерно нарастал по мере прогрессирования БА. Следует отметить эффективность проводимой терапии, поскольку скоростные показатели укладывались в допустимый диапазон. Кроме того, индекс Тиффно и концентрация общего IgE при построении уравнения множественной регрессии с учетом всех исследуемых лабораторных и инструментальных параметров оказались независимыми предикторами развития ЛП БА. Для группы мужчин с ЛИ БА, наряду со значением общего IgE, в качестве независимого предиктора ее развития выступил показатель средней объемной скорости форсированного выдоха, который, как известно, является более информативным, чем ОФВ₁, для выявления ранних обструктивных нарушений. Интересно, что риск трансформации ЛИ в ЛП БА по результатам регрессионного анализа зависел только от количества лимфоцитов в периферической крови, что в очередной раз подчеркивает вклад иммунной системы и латентного воспаления в прогрессирование БА.

В целом, результаты традиционного лабораторно-инструментального обследования пациентов с БА позволяют констатировать однонаправленное (от легкой интермиттирующей к легкой персистирующей астме) нарастание негативных связей между параметрами липидного обмена, системы гемостаза и

маркерами субклинического воспаления. Благодаря проводимой базисной терапии, включая ИГКС у пациентов второй группы, удается достичь контроля над скоростными показателями спирограммы. Однако, выявленные лабораторные закономерности свидетельствуют о том, что регламентированные критерии контроля БА не в полной мере отражают достижение ее ремиссии; сохраняющиеся признаки латентного, в том числе, аллергического, воспаления могут выступать предикторами прогрессирования заболевания.

В силу тесной анатомо-функциональной взаимосвязи и схожести компонентов патогенеза кардиальной и респираторной дисфункции оценка ранних доклинических изменений сосудистой стенки, основных характеристик сердца и параметров вариабельности сердечного ритма представляла интерес для понимания механизмов раннего ремоделирования сердечно-сосудистой системы у молодых мужчин с легкими формами БА.

В литературе существует достаточное количество работ, указывающих на повышенный риск развития ИБС, АГ, ФП и ХБП у больных БА [93, 98, 100, 108, 109, 134, 146]. Все перечисленные исследования включали пациентов с уже установленными кардиоваскулярными заболеваниями, у них анализировалась частота встречаемости и тяжесть БА. В большей степени нас интересовали публикации, в которых проводили проспективное наблюдение за больными БА с оценкой вероятности развития у них сердечно-сосудистой патологии [107, 119, 138, 147, 156, 157, 170]. Несмотря на то, что большинство авторов признают ассоциацию между БА и риском развития ССЗ, в этих исследованиях установлен ряд особенностей. По мнению S.Onufrak et al., K.Toren et al. эта связь характерна больше для женщин с поздним началом БА. С. Iribarren et al., наблюдавшие за пациентами с астмой в течение 12 лет также отмечают некоторое преимущество для женщин, но в целом для больных с астмой констатируют увеличение риска развития ИБС в 1,4 раза, цереброваскулярной болезни в 1,2 раза, ХСН – в 2,14 раза. В работе Ferguson S. et al., в которую вошли пациенты с БА в возрасте около 46 лет, независимо от пола наличие обструкции нижних дыхательных путей коррелировало с развитием системной гипертензии. Наконец, в крупном

мультиэтническом исследовании, насчитывавшем 6792 человека, пациенты с БА раньше «не-астматиков» заболели ИБС, у них же выявлены наиболее высокие уровни фибриногена и СРП в сыворотке крови.

В нашем исследовании классические эхокардиографические показатели на доклиническом этапе оставались в пределах нормы, хотя были получены межгрупповые отличия по толщине МЖП, ЗСЛЖ, ММДЖ, ИММЛЖ, УО, КДР КДО, КСР и КСО. Выявленные особенности позволили нам высказать предположение о наличии предпосылок концентрического ремоделирования левого желудочка у пациентов с ЛП БА. Подобные изменения описывают в своей работе Соловьева И.А. и соавт., Рябова А.Ю. и соавт. [72, 63], причем их также обнаруживали, начиная с легкой степени БА и независимо от характеристик ПЖ.

Интересные результаты получены при оценке толщины эпикардальной жировой прослойки сердца. В настоящее время идет накопление доказательств, свидетельствующих о связи эпикардального ожирения с атерогенезом и метаболическим синдромом, поиск «отрезных» значений толщины ЭЖ, все больший интерес вызывает факт, что этот параметр может выступать в качестве нового маркера сердечно-сосудистого риска и повышения жесткости артерий [87, 95, 104, 117, 127, 136, 145, 148, 153, 155, 162, 163, 173]. Работ по изучению толщины ЭЖ у больных с легкими формами БА мы не встретили. В нашем исследовании в группе ЛИ БА и контроле ЭЖ при Эхо-КГ не визуализировался, у мужчин с ЛП БА его толщина в среднем достигала 2 мм, у части пациентов – 3 мм. Следует упомянуть, что пациенты, вошедшие в исследование, значимо отличались по уровню ТГ в крови, причем во второй группе этот показатель был максимальным. Объединяющим в данном случае может выступать предположение о значении ЭЖ как нарушителя работы митохондрий кардиомиоцитов. Этим же клеточным элементам отводится ведущая роль в повреждении дыхательного эпителия при БА [13, 150]. Кроме того, нами выявлены корреляции между толщиной ЭЖ и СРП, Ne/Lim-отношением в подгруппах с учетом активности воспаления.

Для подтверждения гипотезы о наличии особенностей инфильтрации сосудистой стенки при БА мы провели оценку толщины правой и левой общих сонных артерий, соотнеся полученные результаты ТИМ с нормативами, установленными для мужчин моложе 25 лет. Единых нормативов для ТА не определено, ввиду большой индивидуальной вариабельности и зависимости от калибра, ИМТ, роста и пола [167]. ТИМ не превышала установленных значений ни в одной из групп, выявлена прямая связь между ТИМ и уровнем СРП в первой группе. ТА справа и ТА слева у пациентов с БА с высокой степенью достоверности отличались от группы здоровых с увеличением толщины при утяжелении БА и коррелировали с количеством эозинофилов. Известно, что эозинофилы и тучные клетки, населяющие адвентицию и «плечи» бляшки, где они дегранулируют, могут способствовать захвату окисленных липопротеидов низкой плотности макрофагами и образованию «пенистых клеток», замедлять эффлюкс холестерина. Эти же клетки экспрессируют некоторые матриксные металлопротеиназы (ММР-1 и ММР-9) и протеазы, обладающие свойствами ангиотензина I, эотаксин, эозинофильный катионный белок, а также фактор роста фибробластов, регулируя сосудистый тонус, ангиогенез и неоваскуляризацию в бляшке из *vasa vasorum* [63, 131, 141, 151, 172, 175]. Описаны также кровоизлияния внутри атеромы, апоптоз макрофагов и повышение сосудистой проницаемости, что может представлять альтернативный путь развития коронарных катастроф [96, 123, 124, 169]. В целом, на протяжении всей эволюции бляшки адвентиция сохраняет свои увеличенные размеры [112]. В работе Haberka M. et al. установлена корреляция между ТА сонных артерий и ЭЖ [127].

Изучение ранних структурных изменений в кардиореспираторной системе мы дополнили анализом ВРС, поскольку значительная роль в патогенезе бронхообструктивного синдрома принадлежит изменениям вегетативной нервной системы. Тяжесть астмы и сезонность также влияет на ее характеристики [83, 115, 144]. Наиболее значимый вклад в развитие бронхоспазма отводится холинэргическому компоненту [106, 125, 152, 158]. Кроме того, имеются данные

о возрастающей роли симпатической нервной системы вследствие стимуляции немиелинизированных волокон в стенках бронхов и альвеол медиаторами воспаления и последующего высвобождения нейропептидов, которые вызывают бронхоспазм, отек и гиперсекрецию слизи [111, 121]. В нашем исследовании мы констатируем уменьшение общей ВРС в обеих группах, а также прогрессирующее снижение ее параметров в группе пациентов с ЛП БА в сравнении с пациентами, имеющими ЛИ БА. При сопоставлении со здоровыми ровесниками стоит отметить нарастание симпатикотонии у пациентов с БА, тогда как парасимпатический отдел доминировал все же в группе сравнения.

Учитывая большое количество внутригрупповых корреляций между лабораторными и инструментальными параметрами, характеризующими состояние сердца и сосудов, в завершении работы мы предприняли попытку выделить пациентов с показателями воспаления, превышающими медианные значения (11 и 12 человек соответственно), и отдельно оценить у них состояние кардиореспираторной системы, а также некоторые параклинические данные. При такой интерпретации сохранились, а в ряде случаев усилились, описанные ранее закономерности и связи. Таким образом, полученные результаты позволили предложить «точки соприкосновения» между параметрами воспаления и изменениями в кардиореспираторной системе при ЛИ и ЛП БА у молодых мужчин.

ВЫВОДЫ

1. Установлен высокий, ежегодно нарастающий уровень заболеваемости и распространенности БА в Пермском крае, особенно у мужчин молодого возраста, при этом сохраняется стабильно высокая частота госпитализаций в краевую клинику пациентов с различными формами БА, связанная с решением экспертных задач и необходимостью коррекции терапии.
2. Пациенты с контролируемой ЛИ БА характеризуются минимальными отклонениями от здоровых по основным лабораторным показателям, значимым повышением концентрации фибриногена, удовлетворительными параметрами ФВД. Мужчины с ЛП БА отличаются нарастанием дислипидемии, воспалительных и протромботических индексов и увеличением концентрации общего IgE в крови наряду с выраженной, часто поливалентной сенсibilизацией к аллергенам, и прогрессирующим снижением индекса Тиффно.
3. Показана предикторная значимость общего IgE сыворотки и СОС для возникновения ЛИ БА, общего IgE и индекса Тиффно для возникновения ЛП БА, риск трансформации ЛИ БА в ЛП БА зависел от количества лимфоцитов в крови.
4. У молодых мужчин с ЛП БА, в сравнении со здоровыми ровесниками, выявлены признаки формирования концентрического ремоделирования левого желудочка и максимальная толщина эпикардального жира. Установлено увеличение размеров адвентиции общих сонных артерий, а также снижение показателей вариабельности ритма сердца и их дисбаланс в пользу симпатикотонии, усугубляющиеся по мере прогрессирования БА.
5. Усиление однонаправленных негативных лабораторных взаимосвязей, а также структурных и функциональных изменений в кардиореспираторной системе у молодых мужчин с различными формами легкой БА ассоциируется с напряженностью субклинического воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Региональную программу «Улучшение качества жизни при астме и аллергии», а также ведение Регистра больных БА в крае в целом следует признать эффективными инструментами повышения качества ее диагностики и лечения. Работу в астма-школе целесообразно дополнить занятиями, посвященными изучению факторов риска ССЗ и способов борьбы с ними. Особое внимание необходимо уделить увеличению процента вскрытий и оформлению посмертного диагноза для повышения достоверности показателя смертности от БА.
2. У всех больных БА, независимо от степени тяжести заболевания и возраста, целесообразна оценка состояния сердечно-сосудистой системы, включающая ЭхоКГ с определением толщины ЭЖ, ДСМА с оценкой ТА и ТИМ, ДМ ЭКГ с анализом суточной ВРС.
3. Лабораторный скрининг больных БА с отсутствием клинических признаков обострения целесообразно дополнить определением параметров липидного профиля, уровня фибриногена и СРП, расчетом нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса.
4. Комплексная оценка в дальнейшем может способствовать совершенствованию критериев контроля БА и ранней профилактике сердечно-сосудистого риска.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные теоретические и клинические результаты позволяют сформулировать перспективы дальнейшей разработки темы диссертации:

- продолжить изучение состояния кардиореспираторной системы на примере больных среднетяжелой и тяжелой БА;
- оценить многолетнюю динамику состояния кардиореспираторной системы у пациентов с различными формами БА и обосновать у них методы профилактики и лечения атеросклеротического поражения артерий;
- включить в программу обследования исследование цитокинового профиля, показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, провести поиск генов, ответственных за регуляцию воспаления, ангиогенеза при БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамова Э.Г. Сопутствующая кардиальная патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: диагностика и экономика / Э.Г.Акрамова, Р.Я.Хамитова // Терапевтический архив. – 2014. - №3. – С. 24-27.
2. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание / под. ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 640 с.
3. Астафьева Н.Г. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии (Ч.І) / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко и др. // Лечащий врач. – 2015. - №4. – С. 20-23.
4. Астафьева Н.Г. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии (Ч.ІІ) / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко и др. // Лечащий врач. – 2015. - №6. – С. 12-16.
5. Астафьева Н.Г. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии (Ч.ІІІ) / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко и др. // Лечащий врач. – 2015. - №8. – С. 57-64.
6. Ахминеева А.Х. Дисфункция сосудистого эндотелия и коморбидные состояния при бронхиальной астме / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - №2(144). – С. 17-20.
7. Базуева Е.В. Динамика смертности населения России: гендерный аспект / Е.В. Базуева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2013. – Том 8. - №1. – С. 36-37.
8. Балаболкин И.И. Диагностика бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2012. - №3- С. 5-10.
9. Батожаргалова Б.Ц. Бронхиальная астма у подростков в сельской местности Забайкальского края: динамика распространенности и гендерные различия / Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 66-68.

10. Белан О.В. Особенности факторов риска, системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца / О.В. Белан // Терапевтический архив. - 2014. - № 3. - С. 34-39.
11. Блащенко К.В. Оценка распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в Самарской области / К.В. Блащенко, М.В. Манжос, Е.С. Феденко, Т.И. Каганова // Российский аллергологический журнал. – 2012. - №4. – С. 18-25.
12. Блинчикова М.С. Бронхиальная астма и активное курение: особенности клинического течения и диагностики / М.С. Блинчикова, А.В. Жестков // Российский аллергологический журнал. – 2014. - №6. – С. 20-24.
13. Бубнова М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запуске сердечно – сосудистого континуума / М.Г. Бубнова // Российский медицинский журнал. «Кардиология». – 2014. - №2. – С. 116-124.
14. Васильева Т.С. Взаимосвязь между ожирением и бронхиальной астмой / Т.С. Васильева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2013. – Том 8. - №1. – С. 353-355.
15. Вахно О.В. Особенности бронхиальной астмы легкого течения на современном этапе / О.В. Вахно, В.И. Купаев // Практическая медицина. – 2011. - №3(51). – С. 143-146.
16. Верткин А.Л. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. - 2009. - № 4. - С. 61-66.
17. Вишнева Е.А. Первая отечественная информационная система – база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Е.В. Антонова, В.И. Смирнов // Педиатрическая фармакология. – 2015. - №1. – С. 18-21.

18. Воронина Л.П. Исследование гемодинамических параметров и линейных размеров магистральных сосудов у больных бронхиальной астмой / Л.П. Воронина, Н.Б. Гринберг, О.С. Полунина и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Том 6. - №4. – С. 40-43.
19. Гаджиева Т.А. Проблемы смертности от бронхиальной астмы в Республике Дагестан / Т.А. Гаджиева, Дж. Г. Хачиров, М.Т. Далхаева, З.А. Надирова // Пульмонология. – 2011. - №1. – С. 65-69.
20. Глазова Т.Г. Структурно-функциональные особенности эндотелиальных и лейкоцитарных клеток при бронхиальной астме у детей / Т.Г. Глазова, А.И. Рывкин, Р.М. Ларюшкина и др. // Педиатрия. – 2015. – Том 94. - №4. – С. 24-29.
21. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011г.) / Под. ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество 2012. – 108 с., ил.
22. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2015. – 148 с., ил.
23. Горячкина Л.А., Поспелова Р.А., Храмцова Н.Н. Методы обследования больных неинфекционной и инфекционной аллергией. – М., 1989. – 30 с.
24. Гринберг Н.Б. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и его влияние на ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой / Н.Б. Гринберг, Л.П. Воронина, О.С. Полунина и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Том 7. – №2. – С. 58-61.
25. Гуцин М.Ю. Клинические и морфологические особенности бронхиальной астмы у подростков / М.Ю. Гуцин, Т.Г. Бархина, С.А. Польшер, В.Е. Голованова // Российский аллергологический журнал. – 2011. - №1. – С. 57-64.
26. Де Сильва Н.М. Маркеры дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой / Н.М. Де Сильва, В.И. Немцов, В.И. Трофимов // Российский аллергологический журнал. – 2015. - №2. – С. 15-18.

27. Демко И.А. Бронхиальная астма: клиничко-экономический аспект / И.А. Демко, И.П. Артюхов, М.М. Петрова // Врач. - 2007. – N 5. - С. 74-76.
28. Драпкина О.М. Эпикардиальный жир: нападающий или запасной? / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Ю.С. Драпкина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – № 9(3). – С. 287-291.
29. Дрожжев М.Е. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей / М.Е. Дрожжев и др. // Пульмонология. - 2002. - №1. - С. 42-46.
30. Жерносек В.Ф. Новые подходы к пониманию бронхиальной астмы согласно рекомендациям международного консенсуса по детской астме / В.Ф. Жерносек // Семейный доктор. - 2012; 1: 51 – 6.
31. Заболотских Т.В. Распространенность симптомов астмы у школьников г. Благовещенска / Т.В. Заболотских и др. // Педиатрической службе Амурской области 80 лет. - 2001. - С. 44.
32. Захарова И.А. Влияние курения на вентиляционную функцию легких в молодом возрасте / И.А. Захарова // Клиническая медицина. – 2015. - №3. - С. 45-48.
33. Зиядуллаев Ш.Х. Цитокиновый профиль при бронхиальной астме у подростков и юношей / Ш.Х. Зиядуллаев, Н.М. Хайтова, Т.У. Арипова, А.А. Умарова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31. - №6. – С. 17-20.
34. Иванова Е.В. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010-2012 гг / Е.В. Иванова, Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. - 25(3). - С. 291-297.
35. Карунас А.С. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии бронхиальной астмы в Республике Башкортостан / А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Н.Н. Рамазанова и др. // Пульмонология. – 2012. - №5. – С. 37-40.

36. Киреева В.В. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно - сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты / В.В. Киреева, Н.В. Кох, Г.И. Лифшиц, К.А. Апарцин // Российский кардиологический журнал. – 2014. - №10(114). – С. 64-68.
37. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит: [руководство] / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2002. - 272 с.
38. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма. Коротко о главном / Н.П. Княжеская // Справочник поликлинического врача. – 2015. - №4-5. – С. 26-29.
39. Ковалькова Н.А. Значение сурфактантных белков в диагностике терапевтических заболеваний / Н.А. Ковалькова, Ю.И. Рагино, Н.И. Логвиненко и др. // Терапевтический архив. – 2015. - №1. – С. 115-119.
40. Козулина И.Е. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных. / И.Е. Козулина, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2014. - №3. – С. 3-10.
41. Колобовникова Ю.В. Эозинофил и его роль в патологии. / Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др. // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2011. - №2. – С. 6-13.
42. Конющева А.Ю. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме / А.Ю. Конющева, В.Б. Гервазиева, Е.Е. Лаврентьева // Пульмонология. Обзоры. – 2012. - №5. – С. 85-91.
43. Любимова О.И. Иммунологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / О.И. Любимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2002. - №2.- С. 39-42.
44. Марченко В.Н. Влияние курения на нейровегетативную регуляцию кардиореспираторной системы у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой / В.Н. Марченко и др. // Пульмонология. - 2011. - №3.- С. 84-89.
45. Мачарадзе Д.Ш. Кожные пробы: методика проведения, роль в диагностике аллергических болезней и подготовке к проведению АСИТ: Учебно-методическое пособие. Издание второе. – М., 2015. – 128 с.

46. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкариани И.Р. и др. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC. Астма: официальный орган ассоциации «Интерасма – СНГ». 2005; 6 (1/2): 11 - 7.
47. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 108 с., ил.
48. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / предс. Л.М. Макаров [и др.] – М.: Российское кардиологическое общество, 2013. – 198с.
49. Невзорова В.А. Состояние функции сосудистого эндотелия у лиц с факторами риска и больных ишемической болезнью сердца / В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, О.В. Настрадаин, Н.В. Захарчук // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – №2. – С. 37-44.
50. Ненашева Н.М. Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева // CONSILIUM MEDICUM. - 2008. - №10.- С. 90-97.
51. Ненашева Н.М. Астма и аллергия / Н.М. Ненашева // Врач. - 2008. - №11.- С. 15-19.
52. Никитин Ю.П. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Ю.П. Никитин, Г.И. Симонова, М.А. Хорева и др. // Атеросклероз. – 2011. – Том 7. - №1. – С. 60-69.
53. Овсянников Н.В. Анализ показателей заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы среди населения Омской области / Н.В.Овсянников, В.А.Ляпин, Н.С.Антонов и др. // Пульмонология. 2012; (1): 78-81.
54. Огородова Л.М. Роль полиморфизма гена индуцированной NO-синтазы в формировании бронхиальной астмы / Л.М. Огородова, И.В. Петрова, К.Ю. Рукин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31. - №4. – С. 60-63.

55. Павлунина Т.О. Ассоциация уровней интерлейкина-6 и холестерина липопротеидов высокой плотности с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий / Т.О. Павлунина, Ю.А. Шувалова, В.И. Каминная и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. - №4(12). – С. 57-61.
56. Пасиешвили Т.М. Особенности аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании генетически детерминированной эндотелиальной дисфункции у больных ожирением и бронхиальной астмой / Т.М. Пасиешвили // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Том 20. - №22-2(141). – С. 154-157.
57. Пашкова О. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму та особливості адаптаційних резервів у дітей, хворих на бронхіальну астму / О. Пашкова, А.В. Шиш // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – Том 13. - №4. – С. 124-126.
58. Плиева И.М. Значение эндотелиальной дисфункции и методы ее определения в клинической практике / И.М. Плиева // Российские медицинские вести. – 2012. – Том 17. - №2. – С. 26-31.
59. Полонецкий О.Л. Дисфункция эндотелия и атеросклероз / О.Л. Полонецкий, Л.З. Полонецкий // Медицинские новости. – 2012. - №6. – С. 6-11.
60. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 336 с. – (Серия «Клинические рекомендации»).
61. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, №3(95). – С. 1-28.
62. Рыбакова М.К. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2011. – 288 с.

63. Рябова А.Ю. Прогнозирование ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой / А.Ю. Рябова, Т.Г. Шаповалова, М.М. Шашкина и др. // Врач-аспирант. – 2013. – Том 57. - №2.3. – С. 490-496.
64. Семенова А.Е. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе / А.Е. Семенова, И.В. Сергиенко, А.Л. Домбровский, А.В. Рвачева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. - №3. – С. 14-24.
65. Семьнина Н.М. Оценка статуса курения у больных бронхиальной астмой молодого возраста / Н.М. Семьнина, А.В. Чернов, Е.С. Дробышева, М.М. Шаповалова // Врач-аспирант. – 2014. – Том 64. - №3.1. – С. 180-186.
66. Скибо Ю.В. Структура основных популяций лимфоцитов у больных atopической бронхиальной астмой разной степени тяжести / Ю.В.Скибо, Н.Ш.Курмаева, В.Н.Цибулькина // [Электронный ресурс]: <http://mfvt.ru/struktura-osnovnyx-populyacij-limfocitov-u-bolnyx-atopicheskoj-bronxialnoj-astmoj-raznoj-stepeni-tyazhesti/> (дата обращения: 07.07.2016)
67. Смольникова М.В. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, О.С. Тютина // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. - №2(80). – С. 3-9.
68. Собко Е.А. Артериальная дисфункция и системное воспаление у больных бронхиальной астмой / Е.А. Собко, А.Ю. Крапошина, О.П. Ищенко, И.В. Демко и др. // Российский аллергологический журнал. – 2012. - №1. – С. 42-49.
69. Собко Е.А. Оценка клинико-функционального статуса и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой / Е.А. Собко, Н.Г. Рязанова, И.В. Демко // Сибирское медицинское здоровье. – 2011. - №1(67). – С. 44-48.
70. Собко Е.А. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и механизмов системного воспаления в ремоделировании левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой / Е.А. Собко, А.Ю. Крапошина, Н.Г. Рязанова и др. // Клиническая медицина. – 2014. - №11. – С. 43-48.

71. Современные принципы ведения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (по материалам GINA и GOLD пересмотра 2011г.) / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2013. – 204 с.
72. Соловьева И.А. Ранняя диагностика и математическая модель прогнозирования ремоделирования сердца у больных атопической бронхиальной астмой / И.А.Соловьева, Е.А.Собко, И.В.Демко и др. // Кардиология. – 2016. - №4. – С. 64-65.
73. Солопов В.Н. Астма. Эволюция болезни / В.Н. Солопов. – М.: Готика, 2001. – 208 с.
74. Спирина М.М. Анализ уровня интерлейкина-8 при бронхиальной астме / М.М. Спирина, А.В. Беднякова, Л.П. Воронина и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Том 6. - №2. – С. 139-142.
75. Справочник по пульмонологии / сост. Н.А. Кузубова, М.Ю. Каменева; под ред. А.Г. Чучалина, М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. – 928 с.
76. Томилова Д.И. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца после коронарного стентирования / Д.И.Томилова, Ф.Ф.Бязрова, В.В.Буза и др. // Кардиология. – 2015. – № 11. – С. 88-93.
77. Туев А.В. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно – сосудистая система / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов. – Пермь: Пресстайм, 2008. – 184 с.
78. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. – Спб., «Нордмедиздат». 2011. – 344 с.
79. Федосеев Г.Б. Особенности воспаления у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких и маркеры воспаления / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, В.Г. Тимчик и др. // Российский аллергологический журнал. – 2014. - №2. – С. 44-58.

80. Федоскова Т.Г. Роль аллергических заболеваний в общеклинической практике / Т.Г. Федоскова, Н.И. Ильина // Российский Медицинский журнал. – 2004. - №14. – С. 876-884.
81. Фурман Е.Г. Функция внешнего дыхания и маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / Е.Г. Фурман // Пермский медицинский журнал. - 2005. - №4.- С. 65-70.
82. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. – Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2009. 636 с.
83. Хомич М.М. Оценка вегетативной нервной системы у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии / М.М. Хомич, И.А. Леонова, И.В. Романова, Е.В. Бойцова // Артериальная гипертензия. – 2010. - №6. Том 16. – С. 559-564.
84. Хузина Е.А. Использование информационных систем для мониторинга бронхиальной астмы у детей / Е.А. Хузина, Е.Г. Фурман, С.В. Малинин, И.П. Корюкина // Врач и информационные технологии. – 2012. - №4. – С. 28-34.
85. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эозинофилы и аллергия / Б.А. Черняк, И.И. Воржева // Российский аллергологический журнал. Обзоры. – 2013. - №4. – С. 3-12.
86. Чикина С.Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) / С.Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2012. - № 2. - С. 2-6.
87. Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко и др. // Кардиосоматика. - 2012. - № 4. - С. 38–42.
88. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой / А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 2006. – N 6. - С. 94-102.
89. Шалашова Е.А. Диагностика ранних изменений функционального состояния кардиореспираторной системы у больных с бронхиальной

астмой: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Е. А. Шалашова; Ульян. гос. ун-т. - Ульяновск, 2006. - 24 с.

90. Шамгунова Б.А. Анализ заболеваемости и распространенности аллергического ринита (поллиноза) и бронхиальной астмы у взрослого населения Астраханской области / Б.А. Шамгунова, Д.А. Чуйков, Л.В. Заклякова, Н.Н. Мочалова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Том 6. - №1. – С. 126-131.
91. Шапиро К.И. Показатели здоровья населения Российской Федерации в первом десятилетии XXI века (2001-2010гг) / К.И. Шапиро, С.Ю. Ломаков, Р.Х. Ягудин и др. // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – Том 7. - №1. – С. 23-24.
92. Шумная Т.Е. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей – жителей промышленного региона / Т.Е. Шумная // Педиатрия. – 2015. – Том 94. - №4. – С. 189-192.
93. Яковлева О.А. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно – сосудистой патологии / О.А. Яковлева, А.О. Жамба, Ю.В. Мазур // [Электронный ресурс] [# http://rpht.com.ua/ru-issue-article73 # Коморбидност _ bronhialnoy _ astmy % 2C_hronicheskoy_obstruktivnoy_bolezni_legkih_i_serdechnososudistoy_patologii](http://rpht.com.ua/ru-issue-article73) (дата обращения 09.07.2016)
94. Acet H. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio/ H. Acet, F. Ertaş, M.A. Akil et al. // Int J Cardiovasc Imaging. 2014 Jan; 30(1): 81-9.
95. Ahn S.G. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease / S.G. Ahn, H.S. Lim, D.Y. Joe et al. // Heart. 2008. Vol. 94. P. 7.
96. Alevizos M. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events / M. Alevizos, A. Karagkouni, S. Panagiotidou et al. // Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Apr; 112(4): 309-316.

97. Al-Shawwa B. Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma / B. Al-Shawwa, N. Al-Huniti, G. Titus et al. // *J Asthma*. 2006; 43: 231-233.
98. Appleton S. Asthma is associated with cardiovascular disease in a representative population sample / S. Appleton, R. Ruffin, D. Wilson et al. // *Obes Res Clin Pract*. 2008; 2: 91-99.
99. Appleton S.L. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting beta2-agonists / S.L. Appleton, R.E. Ruffin, D.H. Wilson et al. // *Journal Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Jan; 123(1): 124-130.
100. Aung T. Allergic respiratory disease as a potential co-morbidity for hypertension / T. Aung, J.D. Bisognano, M.A. Morgan // *Cardiol J*. 2010; 17(5): 443-447.
101. Avci A. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and calcific aortic stenosis / A. Avci, A. Elnur, A. Göskel et al.// *Echocardiography*. 2014 Oct; 31(9): 1031-5.
102. Barochia A.V. Serum apolipoprotein A-I and large high-density lipoprotein particles are positively correlated with FEV1 in atopic asthma / A.V. Barochia, M. Kaler, R.A. Cuento et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 1; 191(9): 990-1000.
103. Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review / T. Bhat, S. Teli, J. Rijal et al. // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Jan; 11(1): 55-9.
104. Cabrera-Rego J.O. Epicardial fat thickness correlates with carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and cardiac geometry in children and adolescents / J.O. Cabrera-Rego, G. Iacobellis, J.A. Castillo-Herrera et al. // *Pediatr Cardiol*. 2014 Mar; 35(3): 450-6.
105. Cakici M. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure / M. Cakici, M. Cetin, A. Dögan et al. // *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014 Oct; 42(7): 612-20.

106. Campbell T.S. Asthma self-efficacy, high frequency heart rate variability, and airflow obstruction during negative affect in daily life / T.S. Campbell, K.L. Lavoie, S.L. Bacon et al. // *Int J Psychophysiol.* 2006 Oct; 62(1): 109-14.
107. Carlos Iribarren. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? / Carlos Iribarren, Irina V. Tolstykh, Mark D. Eisner // *International Journal of Epidemiology.* 2004; 33:743-748.
108. Cazzola M. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs / M. Cazzola, A. Segreti, L. Calzetta, P. Rogliani // *Curr Opin Pulm Med.* 2013 Jan; 19(1): 36-41.
109. Chan W.L. The association of asthma and atrial fibrillation—a nationwide population-based nested case-control study / W.L. Chan, K.P. Yang, T.F. Chao et al. // *Int J Cardiol.* 2014 Sep 20; 176(2): 464-9.
110. Chang K. The beneficial effect of statins on asthma exacerbations: another point of view / K. Chang, J.L. Shin // *Am J Respir Crit Care Med.* 2014. 1; 190(1): 118-9.
111. Devi P. A study of the sympathetic nervous system in bronchial asthma / P.Devi, W. Kanan, Th. Singh et al. // *Journal of Medical Society.* 2012; 26(3): 159-162.
112. De Groot. Human Coronary Artery Remodeling, Beginning and End of the Atherosclerotic Process / Paul de Groot, R.W. Veldhuizen // *Atherosclerosis, Remodeling,* Dec 2006. Issue 1. e91. 1-7.
113. Demir M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and non-dipper hypertension/ M. Demir // *Clin Exp Hypertens.* 2013; 35(8): 570-3.
114. Elliot J.G. Distribution of airway smooth muscle remodeling in asthma: Relation to airway inflammation / J.G. Elliot, R.L. Jones, M.J. Abramson et al. // *Respirology.* 2015 (20). P. 66-72.
115. Emin O. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma / O. Emin, G. Esra, D. Aysegül et al. // *Respir Physiol Neurobiol.* 2012 Sep 30; 183(3): 206-10.

116. Erel F. Serum Leptin Levels and Lipid Profiles in Patients with Allergic Rhinitis and Mild Asthma / F. Erel, M. Gules, O. Kartal et al. // *Allergo et Immunopathol.* 2007; 35(6): 232-8.
117. Eroglu S. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease / S. Eroglu, L.E. Sade, A. Yildirim et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009. Vol. 19. P. 211–217.
118. Farahani R. Cytokines (interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and asthma / R.Farahani, R.Sherkat, M.G.Hakemi et al. // *Adv. Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 3. – P. 127.
119. Ferguson S. Factors associated with systemic hypertension in asthma / S. Ferguson, M.C. Teodorescu, R.E. Gangnon et al. // *Lung.* 2014 Oct; 192(5): 675-83.
120. Frey U. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches / U. Frey, P. Latzin, J. Usemann et al. // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015; 70: 26 – 40.
121. Garcia-Araujo A.S. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma / A.S. Garcia-Araujo, V.A. Pires Di Lorenzo, I.G. Labadessa et al. // *J Asthma.* 2015 Apr; 52(3): 246-53.
122. Garmendia J.V. Metabolic syndrome and asthma / J.V. Garmendia, D. Moreno, A.H. Garcia et al. // *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2014. 8(1): 60-6.
123. Gradus-Pizlo L. Left anterior descending coronary artery wall thickness measured by high-frequency transthoracic and epicardial echocardiography includes adventitia / L. Gradus-Pizlo, B. Bigelow, Y. Mahomed et al. // *Am J Cardiol.* 2003 Jan 1; 91(1): 27-32.
124. Gunawardena M.D. Myocardial infarction associated with eosinophilia and plasma extravasation at multiple sites. A variant of Kounis syndrome / M.D. Gunawardena, A. Weerasinghe, J. Herath, N. Amarasena // *BMJ Case Rep.* 2015 Jan 21; 2015.

125. Gupta J. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients / J. Gupta, A. Dube, V. Singh, R.C. Gupta // *Indian J Physiol Pharmacol.* 2012 Oct-Dec; 56(4): 330-6.
126. Gürsoy O.M. Usefulness of novel hematologic inflammatory parameters to predict prosthetic mitral valve thrombosis / O.M. Gürsoy, S.Karakaoyun, M. Kalçik et al.// *Am J Cardiol.* 2014 Mar 1; 113(5): 860-4.
127. Haberka M. Extra-media thickness and epicardial fat: Comparison of a novel carotid artery ultrasound index and a well-established cardiac magnetic resonance fat quantification method / M. Haberka, M. Sosnowski, J. Zuziak-Pruska, Z. Gaşior // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Aug; 25(8): 763-70.
128. Harmanci E. Lymphocyte subtypes in asthma: relationship with the clinical status and bronchial hyperreactivity / E. Harmanci, Z. Gülbas, N. Ozdemir et al. // *Allerg Immunol (Paris).* 1998 Oct; 30(8): 245-8.
129. Hartiala O. Coronary heart disease risk factors, coronary artery calcification and epicardial fat volume in the Young Finns Study / O. Hartiala, C.G. Magnussen, M. Bucci et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Apr 20. pii: jev085.
130. Hill J. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality / J. Hill, C. Heslop, S.F. Man et al. // *Eur Heart J* 2011; 32: 1918-1925.
131. Hiroshi Ohtsu. Progress in Allergy Signal Research on Mast Cells: The Role of Histamine in Immunological and Cardiovascular Disease and the Transporting System of Histamine in the Cell / Hiroshi Ohtsu // *Journal of Pharmacological Sciences* 106; 2008: 347-353.
132. Holgate S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis / S.T. Holgate // *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 205–219.
133. Hsiao H.J. A nationwide survey of the severity, comorbidity, and mortality of hospitalized patients with asthma in Taiwan / H.J. Hsiao, L.C. Wang, Y.H. Yang et al. // *Pediatr Neonatol.* 2013 Aug; 54(4): 254-60.

134. Huang B. Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease / B. Huang et al. // *BMC Pulmonary Medicine*. 2014, 14:80.
135. Huang F. Plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and lung function in adolescents with asthma and obesity / F.Huang, B.E. del-rio-Navarro, S.T.Alcantaro et al. // *Endocr Res*. 2012; 37(3): 135-44.
136. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart / G. Iacobellis, D. Corradi, A.M. Sharma // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005. Vol. 2. P. 536–543.
137. Iftikhar I.H. Cardiovascular safety of long acting beta agonist-inhaled corticosteroid combination products in adult patients with asthma: a systematic review / I.H. Iftikhar, M. Imtiaz, A.S. Brett, D.J. Amrol // *Lung*. 2014 Feb; 192(1): 47-54.
138. Iribarren C. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts / C. Iribarren, I.V. Tolstykh, M.K. Miller et al. // *American Journal of Epidemiology*. 2012; 176(11): 1014-1024.
139. Jaakkola U. Neuropeptide Y polymorphism increases the risk for asthma in overweight subjects; protection from atherosclerosis in asthmatic subjects-the cardiovascular risk in young Finns study / U. Jaakkola, T. Kakko, M. Juonala et al. // *Neuropeptides*. 2012 Dec; 46(6): 321-8.
140. Jenny V. Garmendia. Metabolic Syndrome and Asthma / Jenny V. Garmendia, Dolores Moreno, Alexis H. Garcia, Juan B. De Sanctis // *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*. 2014, 8, 60-66.
141. Julius Ogeng'ó. Features of Atherosclerosis in the Tunica Adventitia of Coronary and Carotid Arteries in a Black Kenyan Population / Julius Ogeng'ó, Kevin Ongeti, Moses Obimbo et al. // *Anatomy Research International*. Vol 2014, Article ID 456741, 5 pages.
142. Kasayama S. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels / S. Kasayama, M. Tanemura, M. Koga et al. // *Clin Chim Acta*. 2009; 399: 79-82.

143. Kauppi P. Chronic Comorbidities Contribute to the Burden and Costs of Persistent Asthma / P.Kauppi, M.Linna, J.Jantunen et al. // *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:819194. doi: 10.1155/2015/819194. Epub 2015 Dec 13.
144. Kazuma N. Seasonal variation in heart rate variability in asthmatic children / N. Kazuma, K. Otsuka, M. Miyakawa et al. // *Chronobiol Int.* 2000 Jul; 17(4): 503-11.
145. Kim B.J. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness / B.J. Kim, B.S. Kim, J.H. Kang // *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1; 167(5): 2234-8.
146. Kim J. Relation between common allergic symptoms and coronary heart disease among NHANES III participants / J. Kim, B. Purushottam, Y.K. Chae et al. // *Am J Cardiol.* 2010; 106(7): 984-987.
147. Kjell Toren, Nalle B Lindholm. Do Patients with Severe Asthma Run an Increased Risk from Ischaemic Heart Disease? / Kjell Toren, Nalle B Lindholm // *International Journal of Epidemiology.* 2012. Vol.25, No.3. 617-620.
148. Kocaman S.A. The independent relationship of epicardial adipose tissue with carotid intima-media thickness and endothelial functions: the association of pulse wave velocity with the active facilitated arterial conduction concept / S.A. Kocaman, M.E. Durakoğlugil, M. Cetin et al. // *Blood Press Monit.* 2013 Apr; 18(2): 85-93.
149. Leung J.M. Biomarkers in airway diseases / J.M. Leung, Sin Don D. // *Can Respir J.* 2013. Vol. 20, No. 3. 180-182.
150. Mabalirajan U. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome and asthma / U. Mabalirajan, B. Ghosh // *J Allergy (Cairo).* 2013; 2013: 340476.
151. Majesky M.W. The Adventitia: a Dynamic Interface Containing Resident Progenitor Cells / M.V. Majesky, X.R. Dong, V. Hoggund et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 April; 31: 1530-1539.
152. Mukhopadhyay J. Changes in vagal tone with posture in asthma are related to changes in ventilator pattern /J. Mukhopadhyay, R. Bates, S. Manney, J.G. Ayres // *Respir Med.* 2007 May; 101(5): 1001-6.

153. Nelson M.R. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? / M.R. Nelson, F. Mookadam, V. Thota et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Mar; 24(3): 339-45.
154. Oettgen H.C. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis / H.C. Oettgen, R.S. Geha // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 107 (3): 429–440.
155. Okada K. Epicardial fat volume correlates with severity of coronary artery disease in nonobese patients / K.Okada, S.Ohshima, S.Isobe et al. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 May; 15(5): 384-90.
156. Onufrak S. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke / S.J. Onufrak, J.L. Abramson, H.D. Austin et al. // *Am J Cardiol*. 2008; 101(9): 1247-1252.
157. Onufrak S. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / S. Onufrak, J. Abramson, V. Vaccarino // *Atherosclerosis*. 2007; 195(1): 129-137.
158. Ostrowska-Nawarycz L. The heart rate variability analysis in youth and children with bronchial asthma / L. Ostrowska-Nawarycz, W. Wronski, J. Blaszczyk et al. // *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Apr; 20(118): 399-403.
159. Ozyurek B.A. Value of serum and induced sputum surfactant protein-D in chronic obstructive pulmonary disease / B.A. Ozyurek, S.S. Ulasli, S.S. Bozbas // *Multidisciplinary Respir Med*. 2013; 8:36.
160. Park J. Diseases concomitant with asthma in middle-aged and elderly subjects in Korea: a population-based study / J. Park, T.B. Kim, H. Joo et al. // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013 Jan, 5(1): 16-25.
161. Rossinen J. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart –rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease / J. Rossinen, J. Partanen, B. Stenius-Aarniala, M.S. Nieminen // *J Intern Med*. 1998 May; 243(5): 361-6.
162. Sacks H.S. Human epicardial adipose tissue: a review / H.S. Sacks, J.N. Fain // *Am Heart J*. 2007. Vol. 153. P. 907–917.

163. Sade L.E. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries / L.E. Sade, S. Eroglu, H. Bozbas et al. // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 204. P. 580–585.
164. Savransky V. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Atherosclerosis / V. Savransky, A. Nanayakkara, J. Li et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol 175. 1290-1297.
165. Schanen J.G. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / J.G. Schanen, C. Iribarren, E. Shahar et al. // *Thorax*. 2005; 60(8): 633-638.
166. Scichilone N. Serum low density lipoprotein subclasses in asthma / N. Scichilone, M. Rizzo, A. Benfante et al. // *Respir Med*. 2013 Dec; 107(12): 1866-72.
167. Skilton M.R. Carotid extra-medial thickness in childhood: early life effects on the arterial adventitia / M.R. Skilton, T.R. Sullivan, J.G. Ayer et al. // *Atherosclerosis*. 2012 Jun; 222(2): 478-82.
168. Sunil K. Agarwal. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / Sunil K. Agarwal, Gerardo Heiss, R. Graham Barr et al. // *European Journal of Heart Failure*. 2012, 14. P. 414-422.
169. Surovi Hazarika. Severity of myocardial injury following ischemia-reperfusion is increased in a mouse model of allergic asthma / Surovi Hazarika, Michael R. Van Scott, Robert M. Lust // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007. 292. P. 572-579.
170. Tattersall M.C. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis / M.C. Tattersall, M. Guo, C.E. Korcarz et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Jun; 35(6): 1520-5.
171. Taylor B. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey / B. Taylor, D. Mannino, C. Brown et al. // *Thorax*. 2008; 63(1): 14-20.

172. Tetsuya Nomura. Corticosteroid Therapy was Effective in Controlling Refractory Coronary Vasospasms Complicated by Hypereosinophilia / Tetsuya Nomura, Natsuya Keira, Shunta Taminishi et al. // *Intern Med* 53; 2014: 735-738.
173. Thyagarajan B. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study / B. Thyagarajan, D.R.Jacobs, G.G.Apostol et al. // *Int J Epidemiol.* 2006 Aug; 35(4): 1001-8.
174. Varol E. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification / E. Varol, F. Aksoy, M. Ozaydin et al. // *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Sep; 25(6): 557-60.
175. Wong C.W. Eosinophilia and coronary artery vasospasm / C.W. Wong, S. Luis, L. Zeng, R.A. Stewart // *Heart Lung Circ.* 2008 Dec; 17(6): 488-96.
176. Wulf-Johansson H. Circulating surfactant protein D is associated to mortality in elderly women: A twin study Original Research // H. Wulf-Johansson, M. Thinggaard, Q. Tan et al. // *Immunobiology* 2013; 218 (5): 712-717.
177. Yiallourous P.K. Asthma: the role of low high-density-lipoprotein cholesterol in childhood and adolescence / P.K. Yiallourous, S.C. Savva, O. Kolokotroni et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 165(2): 91-9.
178. Yuksel M. Novel markers of endothelial dysfunction and inflammation in Behçet's disease patients with ocular involvement: epicardial fat thickness, carotid intima media thickness, serum ADMA level, and neutrophil-to-lymphocyte ratio / M. Yuksel, A. Yildiz, M. Oylumlu et al. // *Clin Rheumatol.* 2015 Mar 7. [Epub ahead of print].
179. Yun H.D. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study / H.D. Yun, E.Knoebel, Y.Fenta et al. // *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct; 87(10): 953-60.
180. Zedan M. Clinical asthma phenotypes: is there an impact on myocardial performance? / M. Zedan, G.A. Alsavah, M.M. El-Assmy et al. // *Echocardiography.* 2012 May; 29(5): 528-34.

181. Zureik M. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques / M. Zureik, F. Kauffmann, P.J. Touboul et al. // Arch Intern Med. 2001; 161(13): 1669-1676.