

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**Самосудова Лариса Васильевна**

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, НАРУШЕНИЕ  
ГЕМОДИНАМИКИ, ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ И ТЕРАПИИ ПРИ  
КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ДАННЫМ  
РЕГИСТРА КУРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.04 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

*Научный руководитель*

доктор медицинских наук, профессор

Прибылов С. А.

**Воронеж 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы.....</b>	<b>13</b>
1.1. Современное представление проблемы бронхиальной астмы .....	13
1.2. Основные фенотипы и особенности клинического течения БА с различными фенотипами .....	16
1.3. Систолическая и диастолическая функция правого желудочка у больных БА .....	32
1.4. Эндотелиальная дисфункция у больных БА .....	35
1.5. Особенности течения и терапии БА по данным существующих регистров .....	38
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>43</b>
2.1. Клиническая характеристика больных.....	43
2.2. Методы исследования.....	48
2.3 Методы статистического анализа материала.....	55
<b>ГЛАВА 3. РЕГИСТР БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ .....</b>	<b>57</b>
3.1 Роль регистра бронхиальной астмы в оценке распространенности заболевания и формирования отчетности.....	57
3.2. Демографическая характеристика больных, клинические и социальные особенности бронхиальной астмы по данным регистра Курской области .....	58
3.3. Распространенность сопутствующей патологии при бронхиальной астме по данным регистра Курской области .....	69
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА КУРСКОЙ ОБЛАСТИ .....</b>	<b>79</b>
4.1. Фенотип сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ: клинико-лабораторные характеристики и особенности лечения по данным регистра Курской области .....	85
4.2. Фенотип сочетания бронхиальной астмы и ожирения: клинико-лабораторные характеристики и особенности лечения по данным регистра Курской области .....	89
4.3. Фенотип сочетания бронхиальной астмы и АГ: клинико-лабораторные характеристики и особенности лечения по данным регистра Курской области.....	94
<b>ГЛАВА 5. Нарушение кардиогемодинамики и легочная гипертензия у больных с различными клиническими фенотипами БА .....</b>	<b>97</b>
5.1 Систолическая и диастолическая функции левого желудочка сердца у пациентов с различными клиническими фенотипами БА .....	97
5.2 Нарушение систолической и диастолической функции правого желудочка сердца и показатели легочной гипертензии у больных с различными фенотипами БА .....	102
<b>ГЛАВА 6. Современный подход к оценке контроля и терапии различных фенотипов БА по данным показателей эндотелиальной дисфункции .....</b>	<b>108</b>

6.1 Эндотелиальная дисфункция и уровни ЭТ-1 у больных с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести в период обострения и ремиссии, с различными клиническими фенотипами бронхиальной астмы. ....	109
6.2 Влияние терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора в сочетании с ирбесартаном на показатели эндотелиальной дисфункции у больных БА с коморбидной патологией и уровень контроля БА.....	120
<b>Обсуждение полученных результатов. ....</b>	<b>133</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>146</b>
<b>Перспективы использования.....</b>	<b>148</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>148</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>150</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>151</b>

## Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II  
БА – бронхиальная астма  
ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДД – диастолическая дисфункция  
ДДАХ – длительно-действующие антихолинолитики  
ДДБА – длительно-действующие бета-2-агонисты  
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИМТ – индекс массы тела  
КДБА – коротко-действующие бета-2-агонисты  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ОСА – общая сонная артерия  
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ПА – плечевая артерия  
ПЖ – правый желудочек  
ПП – правое предсердие  
ПСВ – пиковая скорость выдоха  
САД – систолическое артериальное давление  
СрДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭД – эндотелиальная дисфункция  
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация  
ЭТ-1 – эндотелин-1  
ЭхоКГ – эхокардиография

## Введение

---

### **Актуальность темы исследования**

По оценкам экспертов GINA бронхиальной астмой страдает от 1 до 16 % населения в разных странах мира. По данным А.Г. Чучалина (2016 г.) в России около 7 млн. человек болеют БА. Неуклонный рост БА и ХОБЛ во всем мире обусловлен экологическим дисбалансом в связи с развитием промышленности и ухудшением состояния экологии, распространенностью острых респираторных вирусных инфекций, неконтролируемыми эпидемиями гриппа, табакокурением, и зачастую сопровождается коморбидными заболеваниями, особенно среди лиц пожилого возраста (Ненашева Н. М., 2014, Овчаренко С.И., 2015, Белевский А.С., 2016, Бродская О. Н., 2017, Чучалин А.Г., 2017).

В России хроническая патология бронхореспираторной системы занимает четвертое место как причина инвалидизации и смертности населения, уступая только сердечно-сосудистым, неврологическим и онкологическим заболеваниям (Быстрицкая Е. В., 2016, Чучалин А.Г., 2017). Смертность от БА в РФ составляет более 10 случаев на 100000 населения (Емельянов А.В., 2016). Данные многоцентрового наблюдательного исследования «НИКА» указывают на то, что только 23 % российских пациентов с БА достигают полного контроля заболевания, а у 42% больных астма остается неконтролируемой.

Сердечная недостаточность является наиболее частым осложнением у лиц пожилого возраста, одну треть которой составляет БА и ХОБЛ, приводящие к формированию легочно-сердечной недостаточности у пожилых больных (Вишневский А., 2016, Кароли Н. А., 2016, Ребров А. П., 2016). Частота обнаружения гипертонической болезни у лиц с БА составляет от 30% до 62% (Беленков Ю. Н., 2010, Прусакова О.Ю., 2010, Прибылов С.А., 2016). При БА наряду с заболеваниями, встречающимися во всех возрастных группах (артериальная гипертония, ИБС, ХОБЛ), растет спектр гериатрической патологии, включающей также болезни преимущественно пожилого и старческого возраста. Пациенты этой возрастной группы составляют во всем

мире около половины больных, обращающихся за медицинской помощью. Возникает опасность полипрагмазии при необходимости лечить одновременно два заболевания и более.

Таким образом, большая распространенность легочно-сердечной недостаточности, часто возникающая внезапная смерть, высокий процент инвалидизации, обусловленный формированием легочной гипертензии и нарушением кровообращения при различных клинических фенотипах БА в сочетании с артериальной гипертензией, ИБС, ожирением, ХОБЛ составляют нерешенные вопросы контроля и лечения коморбидной патологии, что делает эту проблему весьма актуальной.

### **Степень разработанности темы исследования**

Возможной причиной редкого достижения контроля в реальной клинической практике является клиническая и патогенетическая гетерогенность бронхиальной астмы (Wenzel S.E., 2012, I. Agache et al., 2012, Toshio Suzuki et al., 2015, Tkacova R. Et al., 2016). В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 года подчеркивается, что гетерогенность бронхиальной астмы проявляется различными фенотипами заболевания.

Большой интерес на сегодняшний день представляет изучение проблемы оверлап-синдрома (Трофимов В.И., 2016, Белевский А.С., 2014), полиморбидной патологии при сочетании астмы с АГ и ожирением (Бродская О.Н., 2017, Тарловская Е. И., 2016) и возможность прогнозирования эффективности терапии у этих больных. Дисбаланс эндотелиальной системы и процессы сердечно-сосудистого ремоделирования признаны приоритетными в области сердечно-сосудистого континуума (Беленков Ю.Н., 2015 г., D.Price et al., 2014). Доказана тесная связь между уровнем ЭТ-1 в плазме и легочной и системной вазоконстрикцией (Прибылова Н.Н., 2015 г., С.Е.Green, 2017г.). Новым направлением является изучение влияния базисной терапии БА в

сочетании с АРА у больных с клиническими фенотипами при сочетании БА с АГ, ожирением, ХОБЛ.

Проблему ранней диагностики и лечения эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии, нарушений гемодинамики считают актуальной и значимой с научной и практической точек зрения, особенно в плане оценки контроля над БА с сопутствующими заболеваниями. В этой связи особенно важным в практическом здравоохранении представляется анализ регистров по БА с учетом основных клинических фенотипов БА в сочетании с АГ, ожирением, ХОБЛ.

### **Цель исследования**

Проанализировать основные показатели регистра БА по Курской области, изучить особенности внутрисердечной, легочной гемодинамики, эндотелиальной дисфункции и их коррекцию при различных клинических фенотипах БА.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать регистр больных БА в Курской области с оценкой распространенности клинических фенотипов БА, сопутствующей патологии, уровня контроля над БА, анализом спектра применяемых ЛС.
2. Сравнить параметры внутрисердечной и легочной гемодинамики при наиболее частых клинических фенотипах БА: атопическая БА, сочетание БА и ХОБЛ, БА и ожирения, БА и АГ.
3. Изучить вазодилатирующую функцию эндотелия и уровни ЭТ-1 у больных с различными клиническими фенотипами БА в зависимости от сопутствующей патологии.
4. Провести корреляционный анализ показателей ЭТ-1, эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции левого желудочка и среднего давления в легочной артерии при различных вариантах БА в сочетании с коморбидной патологией.

5. Проанализировать корректирующее влияние комбинации будесонид/формотерол и АРА (ирбесартан) на показатели эндотелиальной дисфункции, легочную гемодинамику у больных БА с сопутствующими заболеваниями.

### **Научная новизна исследования**

На кафедре внутренних болезней ФПО КГМУ с 2012 по 2016 гг. разработан и проанализирован регистр больных БА в Курской области с учетом распространенности наиболее частых клинических фенотипов БА, сопутствующей патологии с оценкой уровня контроля над БА, анализом лекарственной терапии.

Впервые изучены параметры гемодинамики и легочной гипертензии у больных с наиболее частыми клиническими вариантами БА: атопическая БА, БА в сочетании с ХОБЛ, ожирением, АГ. Доказана корреляционная связь гемодинамических нарушений с эндотелиальной дисфункцией и повышением уровня ЭТ-1 в плазме крови при сочетании БА с коморбидной патологией. Впервые доказано, что уровень нарушения эндотелиальной дисфункции может считаться одним из показателей контроля над БА с коморбидностью.

Впервые проведена сравнительная оценка влияния терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора при различных фенотипах БА и ирбесартана на эндотелиальную дисфункцию, диастолическую функцию миокарда и легочную гипертензию у больных БА в сочетании с АГ, ХОБЛ и ожирением в сравнении с атопическим вариантом БА. Доказана возможность коррекции нарушений легочной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции при использовании ирбесартана на фоне базисной терапии ИГКС/ДДБА (будесонид/формотерол) у больных с клиническими фенотипами астмы в сочетании с АГ, ожирением, ХОБЛ.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Создание регистра БА, в котором зарегистрировано 3 474 больных в возрасте 18-87 лет в Курской области, позволило рассчитать распространенность БА среди населения области по возрастам, упорядочить статистическую отчетность, выявить демографические и клинические особенности БА. Внедрение регистра БА помогло установить факторы риска и сопутствующие заболевания, влияющие на отсутствие контроля БА.

В работе впервые выявлено наличие эндотелиальной дисфункции по результатам ультразвуковой пробы с определением ЭЗВД плечевой артерии при различных клинических фенотипах БА. Этот простой и доступный метод может быть использован в практике как наиболее ранний диагностический критерий диастолической дисфункции сердца и ЛГ. С целью достижения контроля над БА при назначении терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора использование ирбесартана для коррекции нарушений диастолической функции сердца, ЛГ и ЭД при наличии сопутствующей патологии улучшает показатели сердечной и легочной гемодинамики, уменьшает ЛГ при сочетании БА и ХОБЛ, БА и АГ, БА и ожирения.

Результаты исследования позволили разработать практические рекомендации по оптимизации лечения и осуществлению контроля над наиболее частыми клиническими фенотипами астмы с коморбидной патологией.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа велась по двум направлениям. Первая часть посвящена разработке и анализу электронной базы регистра больных БА. Второе направление связано с оценкой особенностей гемодинамики и нарушений эндотелиальной дисфункции при различных клинических фенотипах БА, а также оценкой коррекции выявленных нарушений

применением ирбесартана на фоне базисной терапии будесонидом/формотеролом.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Регистр БА по Курской области, включающий 3 474 больных, разработанный на кафедре внутренних болезней ФПО КГМУ в 2012 – 2016 годах, указывает на необходимость более полного обследования пациентов с БА с целью ранней диагностики астмы и сопутствующей патологии, назначения адекватной базисной терапии для достижения контроля над БА, а также раннего использования патогенетической терапии при фоновой патологии.

2. Выявлена эндотелиальная дисфункция со снижением ЭЗВД, элевацией ЭТ-1 в плазме крови при таких клинических фенотипах как БА и АГ, БА и ожирение, БА и ХОБЛ.

3. Доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности ЭД и нарушением систолической и диастолической скорости кровотока, диастолической дисфункции сердца и ЛГ параллельно тяжести и давности БА с частой коморбидной патологией: АГ, ожирение, ХОБЛ.

4. Отмечен выраженный клинический эффект со значительным улучшением функции эндотелия, диастолической функции сердца и уменьшением ЛГ при раннем начале терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора в сочетании с ирбесартаном при таких распространенных клинических фенотипах астмы как БА в сочетании с АГ, ожирением и ХОБЛ.

5. Для достижения контроля БА необходима длительная коррекция АГ ирбесартаном на фоне терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора, способствующая уменьшению ЭД, нормализации АД и давления в ЛА.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в создании и анализе регистра БА, выборе направления исследования. Проанализирован большой объем зарубежных и отечественных литературных источников, осуществлен набор больных с различными клиническими фенотипами БА с дальнейшим клиническим наблюдением. Автор участвовала в определении функции эндотелия, кардиогемодинамики, провела анализ и обработку полученных данных, а также интерпретацию полученных результатов, сформулировала выводы и практические рекомендации.

### **Достоверность и обоснованность результатов**

Достоверность обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

### **Внедрение основных положений в практику**

Полученные результаты используются в лечебно-диагностической работе пульмонологического, кардиологического отделения, отделения УЗД БГМУ «Курская областная клиническая больница», в амбулаторной практике лечебных учреждений г. Курска и Курской области (городская поликлиника №7, ГБ им. Н.С. Короткова, ГБ №1 г. Железногорска Курской области), в учебном процессе кафедры внутренних болезней ФПО ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации обсуждались на научно-практических межрегиональных конференциях (г. Курск, 2009, 2013), конференциях с международным участием (г. Курск 2016, 2017), на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Екатеринбург, 2009), 4-м

Национальном конгрессе терапевтов, XX съезде российских терапевтов (г. Москва, 2009), XX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2010), на VII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2012), на XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2012), на заседаниях Курского научного общества кардиологов, терапевтов, пульмонологов (г. Курск, 2014, 2015, 2016, 2017), Российского терапевтического общества (г. Курск, 2017).

### **Публикации**

По теме диссертации в соавторстве опубликовано 18 статей, из них 7 в изданиях, определенных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, они содержат полный объем информации, касающейся темы диссертации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения и обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и 4-х глав собственных исследований, заключения, перспективы использования, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками. Указатель литературы включает 159 источников, из них 77 отечественных и 82 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. Обзор литературы

---

### 1.1. Современное представление проблемы бронхиальной астмы

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных заболеваний человека среди всех возрастных групп. По оценкам экспертов GINA бронхиальной астмой страдает от 1% до 16% населения в разных странах мира. Особенно резкий рост заболеваемости астмой произошел в конце XX века. Если в 1998 году число больных астмой во всем мире равнялось приблизительно 155 млн. человек, то в настоящее время эта цифра достигла 300 млн [15,113]. По прогнозам, если процесс урбанизации будет продолжаться теми же темпами, то к 2025 году по данным Masoli M. et al., бронхиальной астмой заболеют дополнительно 100-150 млн человек [82]. По оценке академика А.Г. Чучалина, в России бронхиальной астмой страдает около 7 млн. человек [8, 9]. Наибольшая обеспокоенность связана с тяжёлой, резистентной к терапии астмой, которая зачастую сопровождается инвалидизацией и высоким уровнем смертности [2, 74]. По последним оценкам ВОЗ, выпущенным в декабре 2016 г., в 2015 г. произошло 383 000 случаев смерти, вызванных астмой. Большинство случаев смерти происходит среди пожилых людей. Доля болезней органов дыхания в структуре причин инвалидности составляет 5-11 %. Инвалидность определяется у 7% из числа официально зарегистрированных больных бронхиальной астмой детей [17].

Смертность в России от бронхиальной астмы сохраняется на достаточно высоком уровне - более 10 случаев на 100 000, что в несколько раз превосходит уровни смертности в Северной Америке и Европе [29, 60]. Несмотря на совершенствование терапии БА, летальность от этого заболевания, неразрывно связанная с обострениями, остается значимой проблемой [14, 62, 116].

Классификации бронхиальной астмы, которые предлагаются сегодня профессиональными сообществами и включены в международные руководства, основаны на выраженности клинической симптоматики и предполагают выделение интермиттирующей (эпизодической) и персистирующей астмы,

которая разделяется на легкую, средней тяжести и тяжелую (GINA, 2016). Критерии данных клинических фенотипов бронхиальной астмы достаточно четко обозначены в руководствах GINA. Начиная с 2006 года, в международных документах GINA получает развитие концепция о нецелесообразности для обычной клинической практики выделения степеней тяжести БА и рекомендуется переход к разделению астмы по уровню контроля. Впервые предложенный в 2006 году термин «контроль» означал контроль за клиническими проявлениями болезни. В идеальном варианте это должно иметь отношение не только к клиническим проявлениям болезни, но также и к патофизиологическим признакам заболевания и лабораторным маркерам воспаления. Однако, с учетом высокой стоимости и ограниченной доступности к определенным видам исследований (уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, эндобронхиальная биопсия, подсчет эозинофилов в мокроте), рекомендуется лечение астмы, направленное в первую очередь на достижение контроля над клиническими симптомами, включающего также объективную оценку дыхательной функции. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести сохраняется в связи с важностью первоначальной оценки тяжести заболевания, кроме того такой подход необходим по ряду социально-экспертных причин. Согласно GINA 2016, степень тяжести БА оценивается ретроспективно на основании объема терапии, необходимой для достижения и поддержания контроля симптомов заболевания и его обострений [113]. Степень тяжести БА не является постоянной и может изменяться со временем. Легкая БА хорошо контролируется при использовании терапии 1 или 2 ступени, умеренная БА (средней тяжести) контролируется на ступени терапии 3, тяжелая БА требует терапии 4 или 5 ступени. Классификация бронхиальной астмы по уровню контроля с определением контролируемой, частично-контролируемой и неконтролируемой, является первой классификацией, в которой не учитываются этиологические, биологические или клинические характеристики заболевания. Этот подход оценивает текущее состояние бронхиальной астмы по отношению к проводимым лечебным мероприятиям и определяет в первую

очередь адекватность используемой базисной терапии. Тем не менее, стоит подчеркнуть, что согласно рекомендациям GINA 2016, ступенчатый алгоритм назначения базисной терапии не принимает во внимание индивидуальные фенотипические особенности пациентов с бронхиальной астмой. Тяжесть бронхиальной астмы исторически определяется индивидуальным внутренним уровнем активности болезни, объективная оценка которого возможна лишь до начала лечения или какого-то вмешательства (элиминационные мероприятия), так как под влиянием терапии степень тяжести бронхиальной астмы может изменяться. В последнее время в течение 10–15 лет в профессиональных сообществах активно обсуждаются другие альтернативные классификации бронхиальной астмы, в основе которых лежит идентификация биологических и клинических фенотипов заболевания. Значимость выделения фенотипов бронхиальной астмы обусловлена различием этиологии, факторов риска, отличающимся течением заболевания, разными подходами к выбору терапии и ответом пациентов на лечение и, наконец, различным прогнозом течения заболевания [35, 91,119].

Основной **целью лечения** больных бронхиальной астмой согласно GINA-2016 помимо достижения и поддержания текущего контроля (определяемого как отсутствие клинических симптомов, минимальная потребность в препаратах неотложной помощи, нормальные показатели функции легких, а также способность пациента к активному образу жизни) является снижение рисков обострения астмы [45,71, 149]. Однако, несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в лечении данного заболевания, у большей части пациентов с бронхиальной астмой заболевание не контролируется адекватно, что сопряжено с высоким риском развития обострений. Между тем, результаты международных клинических исследований показали, что достижение полного или хорошего контроля возможно у большинства пациентов при условии правильной оценки тяжести заболевания, существующего уровня контроля бронхиальной астмы и назначения адекватной базисной терапии, а также приверженности к лечению и

правильности ингаляционной техники. Проведенные в Европе крупномасштабные международные исследования выявили значительные различия в достижении контроля астмы между странами [138, 155]. Так, например, в Германии распространенность неконтролируемой астмы составила 65%, в Италии 63%, а в Испании и Франции не менее 40-41% [137]. Схожие данные были получены и в исследовании с участием жителей Азии AIRAP (Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific study) [88, 133, 143, 153].

В Российской Федерации ситуация с контролем астмы еще менее оптимистична. Данные наблюдательного мультицентрового исследования «НИКА» показывают, что полный контроль бронхиальной астмы достигается только у 23% пациентов в России, а у 42% астма остается неконтролируемой [3]. Выяснение причин недостижения контроля бронхиальной астмы, определение критериев адекватной лекарственной терапии, ее методов и схем являются актуальными и до конца нерешенными задачами современной медицины. Предполагаемой причиной достаточно редкого достижения контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике является её патогенетическая и клиническая гетерогенность [77, 83, 96].

## **1.2. Основные фенотипы и особенности клинического течения БА с различными фенотипами**

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 года **подчеркивается, что гетерогенность бронхиальной астмы проявляется различными фенотипами заболевания**, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике [72]. Фенотип – видимые характеристики организма, обусловленные генетическими особенностями и взаимодействием с факторами внешней среды. Термин “фенотип” был предложен в 1909 году одним из основоположников современной генетики, биологом Вильгельмом Иогансенем. Понятие “фенотип” распространяется на самые различные признаки организма, начиная от полипептидов и молекул РНК и включая особенности физиологических и патологических процессов (в т.ч. заболеваний), внешнего строения, поведения и

т. д. Выделение фенотипа бронхиальной астмы подразумевает подгруппу или группу больных, объединенных схожими клиническими и/или биологическими признаками заболевания [35]. Именно гетерогенность заболевания диктует необходимость максимально индивидуализированного лечения.

Фенотипирование астмы началось несколько десятилетий назад с понятия экзогенной (аллергической) и эндогенной (неаллергической) астмы (Rackemann, 1921). Ближе всего к пониманию современных фенотипов бронхиальной астмы приблизился Г.Б. Федосеев, в 1982 году предложивший свою классификацию клинко-патогенетических вариантов астмы, сохраняющую свое приоритетное значение и в настоящее время [18]. Г.Б. Федосеев представил следующие клинко-патогенетические варианты заболевания: инфекционно-зависимый, атопический, аутоиммунный, аспириновый, дисгормональный, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, астма физического усилия. Автор отстаивает точку зрения о том, что лечить пациента нужно с учетом этих клинко-патогенетических вариантов, которые являются ничем иным, как фенотипами бронхиальной астмы.

Патобиологические исследования в 1990-х годах людей с тяжелыми, рефрактерными к терапии случаями астмы вновь актуализировали концепцию гетерогенности астмы. Некоторые из этих больных имели нейтрофильное воспаление, о чем раньше не сообщалось в случаях более легкой астмы [80, 91, 92]. Примерно у половины пациентов с тяжелой астмой в легочной ткани присутствовали эозинофилы, эта группа имела также более выраженное утолщение субэпителиальной базальной мембраны (SBM), высокую экспрессию фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), более частые и выраженные симптомы, а также более частые летальные исходы, чем пациенты с тяжелой астмой без эозинофильного воспаления [100, 107, 131]. **В настоящее время современное понимание классификации фенотипов предполагает два подхода.** Первый подход – это выявление фенотипов на основании клинко-биологических параметров, так называемые клинко-биологические классификации

бронхиальной астмы. И второй подход, более современный и более объективный – это выявление фенотипов астмы на основании кластерного анализа [105, 158]. Кластерный подход основан на многомерной статистической процедуре, в результате которой происходит разделение совокупности объектов на однородные группы (кластеры) с целью их дальнейшей классификации [106,122]. Выявление клинико-биологических фенотипов бронхиальной астмы состоит в определении этиологического фенотипа астмы: атопическая, аспириновая, неатопическая астма, или определении степени тяжести бронхиальной астмы – легкая, среднетяжелая, тяжелая. Примером верификации фенотипов бронхиальной астмы на основе клинико-биологических параметров является классификация Wenzel, 2006 [155,156]. Согласно данной классификации, выделяют:

1. Клинико - физиологические фенотипы, определяемые тяжестью заболевания, наличием хронического ограничения дыхательных путей, частотой обострений, возрастом дебюта заболевания, ответом на терапию.
2. Фенотипы, определяемые триггерами: аспирином и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), аллергенами, профессиональными аллергенами и irritантами, менструацией, физической нагрузкой.
3. Фенотипы, определяемые типом воспаления: эозинофильное, нейтрофильное, малогранулоцитарное.

Для различия легкой и тяжелой астмы предложены многие генетические и специфические легочные биомаркеры, но только небольшое их количество подтверждено исследованиями [152]. Эти биомаркеры включают трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), интерлейкин -11, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-8. Тем не менее, валидизированных биомаркеров, позволяющих отличить легкую астму от тяжелой и прогнозирующих прогрессирование заболевания не идентифицировано.

Практически все пациенты с астмой могут иметь по крайней мере одно средне-тяжелое обострение, но некоторые пациенты, кажется, предрасположены к частым и очень тяжелым обострениям. Эти пациенты могут иметь как относительно нормальную, так и низкую функцию легких, а также демонстрировать значительные изменения функции легких между обострениями. На такой фенотип, подверженный обострениям, приходится более 40% пациентов с тяжелой астмой по данным базы программы исследования тяжелой астмы (severe asthma research programme (SARP), проводимой в США с 2006 года [119]. Действительно, частые и тяжелые обострения астмы, представляются главной отличительной клинической характеристикой субфенотипа тяжелой бронхиальной астмы. Обострение астмы является признаком тяжелого заболевания и неблагоприятным прогностическим критерием, представляется важным определение иммунопатологических факторов, которые могли бы выделить этот фенотип [14,47]. В исследованиях программы SARP доказана связь определенного ряда факторов с фенотипом тяжелых обострений. К этим факторам относятся: низкий показатель ОФВ1 (менее 60 % от должного), африканская раса, ранний возраст начала заболевания, связь обострения астмы с приемом аспирина, НПВС или с началом менструации. В дополнение к этим факторам другие исследователи предположили, что психические расстройства, включающие депрессию и тревогу, ведут к несоблюдению рекомендаций и также к увеличению обострений [116].

Генетическими исследованиями выявлен единичный нуклеотидный полиморфизм гена ADAM33, интерлейкина - 4, интерлейкина 4R, и TGFβ1, ассоциирующийся с более низкой, чем обычно функцией легких; однонуклеотидный полиморфизм ИЛ-4 также был связан с почти фатальными обострениями астмы [79].

**Астма, резистентная к терапии кортикостероидами**, наиболее часто встречается у больных с тяжелым течением болезни. Данный фенотип астмы считалось связан с дефектом ответа пациента на кортикостероиды, что

ограничивало противовоспалительный эффект этого класса препаратов. Однако, исследования показали, что существуют различные причины стероидной резистентности. Некоторые исследования выявили, что большое число нейтрофилов в мокроте также является предиктором плохого ответа на кортикостероиды - это тот тип клеток, который слабо реагирует на эти препараты [77, 93]. Эти исследования также могут объяснить плохой ответ на кортикостероидную терапию курящих пациентов с астмой, так как курильщики имеют большее количество нейтрофильных клеток в мокроте.

**Возраст, в котором у пациента развивается астма, также дифференцирует фенотипы.** Пациенты с ранним началом астмы (произвольно определяется как начало до 12-летнего возраста) имеют значительно большую вероятность аллергической сенсibilизации и клинической реакции на триггеры, чем пациенты с поздним началом заболевания. Кроме того, у больных БА с ранним началом гораздо чаще имеется история экземы и семейная история астмы. Как правило, ранние симптомы астмы представляют собой более однородное заболевание, чем более позднее начало астмы, обусловленное микс-аллергенами, инфекционными и другими факторами [101]. Эти предположения были подтверждены в большой когорте базы данных SARP: несмотря на большую продолжительность заболевания, люди с ранним началом астмы имели относительно лучшую функцию легких, чем астматики с поздним дебютом [119, 145].

**Аллергическая сенсibilизация** может быть наиболее общим фенотипом, как при астме у детей, так и у значительной доли взрослых. Необходимы дальнейшие исследования для детального изучения патологических различий между аллергической и неаллергической астмой, эти исследования будут полезны для дефиниции аллергической астмы. Такие исследования должны включать оценку для специфического IgE, кожный скарификационный тест, радиоаллергенсорбентный тест, а также историю аллергических симптомов в ответ на воздействие того или иного триггера [35].

**Фенотип профессиональной бронхиальной астмы** может составлять от 10% до 15% среди взрослого населения с астмой. В структуре профессиональной патологии профессиональная астма занимает от 12,5% до 15,7%.

Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) давно признаны в качестве триггеров для наиболее хорошо дифференцируемого **фенотипа аспириновой бронхиальной астмы**. Доля аспириновой БА составляет по данным различных авторов 9-22% [43]. Аспирин-чувствительную астму чаще всего можно встретить среди тяжелого контингента астматиков, при этом она ассоциируется с небольшим наличием атопии, увеличением лейкотриенов в дыхательных путях и высоким количеством эозинофилов как в легочной ткани, так и в крови [109]. Наиболее клинически значимые отличительные особенности этого фенотипа - тяжелые риносинуситы и назальные полипы, а также начало во взрослом возрасте. Этот фенотип астмы часто плохо реагирует на стероиды, и поэтому в большинстве своем встречается среди пациентов с тяжелой астмой. Связь с увеличением лейкотриенов прогнозирует хороший ответ на антилейкотриеновые препараты, но не все пациенты отвечают на такую терапию. Генетические исследования показали, что с этим фенотипом связаны мутации синтеза лейкотриенов [81]. Этого недостаточно, чтобы объяснить начало заболевания у взрослых и предполагает в его патогенезе большое значение окружающей среды (возможно, вирусную инфекцию). Ферменты для синтеза лейкотриенов являются нерегулируемыми у пациентов с аспириновой астмой, имеет место также увеличение интерлейкина-5, мощного эозинофильного хемоаттрактанта, в бронхиальных биоптатах аспириновых пациентов.

**Астма, связанная с менструацией**, является наименее четко определенной в триггер-индуцированных фенотипах.

На основе преобладающего типа клеток, участвующих в воспалении, предложены три патологических фенотипа астмы: **эозинофильный**,

**нейтрофильный и малогранулоцитарный.** Некоторыми исследователями (Wenzel et al. 2012, Schleich FN et al. 2013, Chung KF et al. 2014) предлагается выделять следующие четыре типа воспаления при бронхиальной астме: эозинофильное (когда количество эозинофилов в индуцированной мокроте  $> 3\%$ ), нейтрофильное (при количестве нейтрофилов в мокроте  $>61\%$ ), смешанное гранулоцитарное (при количестве эозинофилов  $>3\%$  и одновременном наличии нейтрофилов  $>61\%$ ) и малогранулоцитарное (количество эозинофилов и нейтрофилов в пределах нормы). Эти фенотипы ассоциируются с особенностями клиники, патофизиологии воспаления и лечения. У пациентов с астмой присутствие нейтрофилов связано с повышением уровня интерлейкина-8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярных форм матриксной металлопротеиназы, что отражает снижение ингибирования тканевых металлопротеиназ. Активация этих ферментов может изменять сократимость структур в дыхательных путях пациентов и способствовать снижению ОФВ1. Этот фенотип по-видимому менее чувствителен к кортикостероидной терапии, чем эозинофильный.

У пациента с астмой возможно одновременное присутствие нескольких фенотипов, кроме того, нередко один фенотип может с течением времени трансформироваться в другой. До настоящего момента нет данных эпидемиологических исследований по поводу стабильности существующих фенотипов. Крайне недостаточно информации о клинической значимости и особенностях лекарственной терапии основных фенотипов бронхиальной астмы. **Кластерный анализ выявления фенотипов** – это математическая процедура, применяемая для разбиения большой совокупности объектов на более-менее однородные группы, так называемые кластеры. Исследовательская работа Haldar и соавт. (2008) с применением кластерного анализа является одной из самых известных в этом направлении. В работе был проведен анализ 3-х групп больных с БА: пациентов, наблюдающихся у врачей общей практики и имеющих легкую или среднетяжелую форму заболевания; пациентов, наблюдающихся у специалистов, с рефрактерной астмой; и пациентов с

рефрактерной к терапии астмой и тяжелыми обострениями заболевания. С помощью кластерного анализа было верифицировано 5 основных клинических фенотипов бронхиальной астмы в этой популяции больных.

Три кластера были характерны для пациентов, наблюдающихся в сети общей практики. Это были больные с рано возникшей атопической формой БА, имеющие симптомы, нарушение легочной функции и эозинофильный тип воспаления дыхательных путей. Клинически эта подгруппа отличалась более частыми, чем у пациентов двух других кластеров, обострениями, требующими назначения системных глюкокортикостероидов и/или госпитализации. Ко второму кластеру были отнесены пациенты - преимущественно женщины, с избыточной массой тела и ожирением и имеющие неэозинофильное воспаление дыхательных путей. В третий кластер вошли пациенты, у которых дыхательная функция и маркеры воспаления были в пределах нормы, с так называемой «благоприятно протекающей» астмой, Эти больные характеризовались очень редкими госпитализациями и низким уровнем обострений бронхиальной астмы за предшествующий год.

Среди пациентов, состоящих под наблюдением у врачей-специалистов и отвечающих критериям рефрактерной астмы, было выделено 4 кластера. 1-й и 2-й кластеры соответствовали таковым в популяции больных, наблюдавшихся у врачей общей практики. Третий и четвертый кластеры рефрактерной к терапии бронхиальной астмы демонстрировали несоответствие между выраженностью эозинофильного воспаления и симптомами. Третий кластер включал больных с ранней астмой с ярко выраженными симптомами и минимальным эозинофильным воспалением. В четвертый кластер вошли преимущественно пациенты мужского пола с поздним дебютом заболевания, проявляющегося достаточно умеренными симптомами и при этом выраженным эозинофильным воспалением [105, 120].

Ещё один кластерный анализ проведен в ходе Американской программы по исследованию тяжелой бронхиальной астмы Severe Asthma Research Program, SARP [119]. Несмотря на то, что в этих двух независимых анализах были

использованы различные переменные, их результаты продемонстрировали больше сходства, чем различий. Так, в обоих этих исследованиях было выделено 3 кластера атопической бронхиальной астмы:

- с ранним дебютом в детстве
- фенотип бронхиальной астмы, сочетающийся с ожирением преимущественно у женщин с поздним дебютом астмы
- фенотип тяжелой астмы с поздним дебютом и выраженным нарушением легочной функции.

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016 г.) выделены следующие клинические фенотипы бронхиальной астмы:

- 1.) Аллергическая: наиболее легко распознаваемый фенотип, который начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) у пациента или родственников. Исследование индуцированной мокроты до лечения у больных с этим фенотипом часто выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической бронхиальной астмы обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами.
- 2.) Неаллергическая: некоторые взрослые имеют бронхиальную астму, не связанную с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. Эти пациенты могут не очень хорошо отвечать на терапию ИГКС.
- 3.) Бронхиальная астма с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно у женщин, бронхиальная астма впервые развивается уже во взрослом возрасте. Эти больные чаще не имеют аллергии и требуют высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.

4.) Бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей: некоторые пациенты с длительным анамнезом заболевания развивают фиксированную обструкцию дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

5.) Бронхиальная астма у больных с ожирением: некоторые пациенты с ожирением имеют выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

По литературным данным повышенный уровень лептина в плазме крови пациентов с бронхиальной астмой коррелирует с целым рядом клинических особенностей сопутствующих заболеваний, которые включают, помимо избыточного веса и ожирения, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет. Патогенетическое значение ожирения при бронхиальной астме было изучено Минеевым В.Н. и соавторами, которые выявили наибольшее увеличение уровня лептина у больных с тяжелым неконтролируемым течением заболевания, которые часто получали терапию системными стероидами [41].

Как известно, лептин вместе с другими цитокинами, секретируемыми жировой тканью, способствует развитию кортикостероидной резистентности, тем самым снижая уровень контроля бронхиальной астмы [94]. В целом, у больных с сочетанием астмы и ожирения ответ на стандартную терапию менее выраженный по сравнению с пациентами с нормальным весом. Тот факт, что ответ на терапию стероидами снижается по мере увеличения индекса массы тела, был описан в работе Р. Gibson [139]. Убедительные данные о положительном влиянии уменьшения веса на течение бронхиальной астмы приведены в исследовании Maniscalco D.P. и соавт., в котором было изучено влияние преднамеренного снижения веса в течение 1 года у больных с тяжелым течением астмы и ожирением [124, 154]. С потерей массы тела у пациентов снизилась частота обострений, уменьшилась потребность в применении системных ГКС, улучшились показатели ФВД, контроль над заболеванием и качество жизни. Результаты работ позволили предположить, что пациенты с

бронхиальной астмой и ожирением имеют особый фенотип, проявляющийся не только наличием определенных сопутствующих заболеваний, но и особенностями контроля патологии, в т.ч. терапии глюкокортикостероидами (ГКС).

В современной литературе в развитии бронхиальной астмы обсуждается роль инфекционного фактора, который является частой причиной обострения заболевания (у 80% больных)[92]. Этот вопрос обсуждается до настоящего времени и актуален как с научной, так и клинической позиции. По мнению академика А.Г. Чучалина, вирусно-бактериальная инфекция является одной из частых этиологий развития атопических заболеваний [8, 74]. Причем острая респираторная инфекция зачастую рассматривается не только как причина обострения бронхиальной астмы, но и как значимый фактор риска тяжелого неконтролируемого течения заболевания [92].

Бронхиальная астма, осложненная очагами хронической инфекции и коморбидной патологией, является наиболее трудной для врачей практического звена в плане диагностики и выбора патогенетически обоснованной терапии, а также наименее изученным фенотипом, не отраженным в современной классификации. Не существует алгоритма верификации диагноза данной формы бронхиальной астмы и ее вариантов. По данным исследования Barnes P.J. 2013, антибактериальные препараты из группы макролидов, селективно ингибируя активность P13K- $\delta$  (фосфоинозитид-3-киназа- $\delta$ ), участвующей в индукции основных медиаторов окислительного стресса, снижают стероидорезистентность при лечении БА в сочетании с ХОБЛ [93, 136].

Большой интерес представляет сегодня изучение **оверлап-синдрома (синдрома перекреста астма-ХОБЛ)** и возможность прогнозирования эффективности терапии у больных данной категории. По данным литературы, у 15-20% больных БА возможно сочетание БА и ХОБЛ [6], однако ответ на терапию ГКС у этой группы пациентов неоднозначен и мало изучен (Белевский А.С., 2014). В работах Трофимова В.И. и соавт. показано, что при ХОБЛ и БА тяжелого течения окислительный и нитратный стресс, возникающий в

результате воздействия внешних факторов (курение, воздушные ирританты) через формирование пероксинитритов приводит к снижению деацетилирования гистонов и развитию стероидорезистентности (Миронова Ж.А., Трофимов В.И. 2017г) [70]. Существует потребность в усилении клинической эффективности ИГКС, в контексте которой воздействие  $\beta$ -2-агонистов длительного действия за счет усиления ядерной транслокации ГКС-рецепторов является преимуществом комбинированной терапии ДДБА/ИГКС перед монотерапией ИГКС у таких пациентов [28]. Пациенты с синдромом перекреста могут быть чувствительны к тройной терапии (ИГКС/ДДБА + ДДАХ), что согласуется с данными Magnussen et al. 2008 г.[123]. Показано, что у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в результате тройной терапии значительно улучшалась функция внешнего дыхания и снижалась потребность в препаратах неотложной помощи [85, 104, 112, 121]. В GINA 2017 обозначены новые ключевые позиции по проблеме сочетания БА и ХОБЛ. Речь идет о том, что различить астму и ХОБЛ может быть проблематично, особенно у курильщиков и пожилых людей, а некоторые пациенты могут иметь клинические признаки как астмы, так и ХОБЛ. Термин «сочетание астма-ХОБЛ» не описывает одну болезнь, а скорее всего включает пациентов с несколькими различными формами заболеваний дыхательных путей (фенотипы), вызванными рядом различных основных механизмов. Чтобы избежать впечатления о том, что это одно заболевание, более не рекомендуется использовать термин «ACOS» (синдром перекреста астма-ХОБЛ), используемый в предыдущих GINA [114]. Для больных астмой с признаками ХОБЛ по данным Hardin et al. 2014, Lange et al 2016, характерен наиболее неблагоприятный прогноз [147], более частые обострения [125], хуже качество жизни [141], более быстрое снижение функции легких, более высокая смертность [134, 148], более тяжелые симптомы утром и в течение ночи [86, 97, 98]. По результатам шведского исследования RHINE и GA2LEN (Stephanie Mindus et al. 2017), бронхиальная астма, сочетающаяся с ХОБЛ, связана с высоким бременем нарушения сна и выраженностью ночных респираторных симптомов. БА являлась первоначальным заболеванием у каждого второго

пациента с сочетанием астмы и ХОБЛ в анализе, проведенном на основе данных Адельфийских программ лечения респираторных заболеваний в реальной практике (DSP), осуществлявшихся в Испании, Италии, Франции, Германии, Великобритании и США в 2012 и 2013 гг. и опубликованном Во Ding et al. в 2017 году [104]. Пациенты с перекрестным синдромом чаще были женщинами, чем пациенты в группе ХОБЛ, имели более высокий индекс массы тела и имели одинаковый возраст и статус курения по сравнению с группой пациентов только с ХОБЛ. Только 5,5% пациентов с перекрестом никогда не курили, остальные имели индекс курения более 35 пачка/лет. По сравнению с пациентами с только астмой у пациентов с АСО была более высокая распространенность сопутствующих заболеваний, включая гипертонию, повышенный уровень холестерина / гиперлипидемию, артрит, депрессию, ожирение и гастроэзофагеальную болезнь. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), депрессия, диабет, остеопороз и ожирение были выше у пациентов с перекрестом по сравнению с пациентами с ХОБЛ [103]. Большинству пациентов с АСО была назначена терапия, аналогичная терапии у пациентов с ХОБЛ (ИГКС/ДДБА+ДДАХ). Исследователи в Японии Toshio Suzuki et al. [98], проанализировав группу из 140 пациентов с БА, установили, что доля перекрестного синдрома составила 28%. Средний возраст пациентов с перекрестом был 67 лет, все были курильщиками (ИК 50 пачка/лет и более). Пациенты с перекрестным синдромом в сравнении с пациентами ХОБЛ имели более низкое качество жизни (бал САТ), с помощью серийной компьютерной томографии у них было выявлено более выраженное утолщение бронхиальной стенки (как отражение процесса ремоделирования бронхов), более высокий уровень легочной перибронхиальной сосудистой перфузии и микроваскуляризации легких, менее выраженные диффузионные нарушения, более выраженная обратимость бронхиальной обструкции. АСО характеризуется фенотипом с преобладанием изменений в воздухоносных путях, доминирующим над повреждением легочной ткани, в отличие от хронической обструктивной болезни легких [159].

Механизм сложного патогенеза астмы изучен недостаточно полно, и методы терапии нуждаются в дальнейшем совершенствовании и дифференцировке в соответствии с многообразной клинико-патогенетической картиной заболевания. По мнению многих авторов, иммунологический тип определяет клеточный состав текущего воспаления, продукцию разнообразных цитокинов и их взаимоотношения с иммунокомпетентными клетками. Многочисленными исследованиями показана роль лейкотриенов (ЛТ) в патогенезе аллергической, аспириновой формы БА и аллергического ринита. Изучение участия лейкотриенового механизма в патогенезе различных фенотипов бронхиальной астмы является актуальным вопросом.

Достижение полного контроля бронхиальной астмы возможно при условии контроля воспаления, лежащего в ее основе. Однако, в настоящее время отсутствует комплексная оценка контроля бронхиальной астмы, включающая клинико-функциональные параметры и маркеры воспаления в нижних дыхательных путях [77]. В связи с чем, актуальной задачей является изучение маркеров воспаления в качестве объективных критериев контроля и эффективности проводимой терапии. В последние годы опубликовано множество научных работ, доказывающих, что пациенты с разными фенотипами могут по-разному отвечать на стандартную терапию, поэтому фенотипирование пациентов с астмой позволит индивидуализировать базисную терапию пациентов с тяжелым течением заболевания [15, 47, 128].

Фенотип характеризует клинически наблюдаемые признаки, но при этом не дает понимания относительно этиологии и патофизиологии заболевания. В связи с этим в последнее время выделяют «эндотипы астмы» – подтипы заболевания, определяющие его индивидуальные специфические функциональные или патогенетические особенности и клинический прогноз (через анализ скрытых механизмов на молекулярном уровне или особого ответа на фармакотерапию) [35, 61, 90]. Мы ожидаем, что в будущем выбор терапии пациентов с ориентацией на эндотип бронхиальной астмы (персонализированная медицина) будет способен привести к оптимизации

лечения, а в некоторых случаях и к полному выздоровлению, уменьшению затрат на здравоохранение при назначении таргетной терапии только нуждающимся в ней пациентам. Возможно выделение комплекса параметров, позволяющих охарактеризовать эндотип: особенности гистопатологии, эпидемиологии, клиники, физиологии легких, наличие биомаркеров, присутствие генетических факторов и уникальный ответ на лечение. Перспективы наиболее эффективной диагностики и лекарственной терапии бронхиальной астмы связаны с расшифровкой сущности ее различных эндотипов в сочетании с индивидуальными генетическими, клиническими, биохимическими характеристиками каждого конкретного пациента. Примером фенотип-специфической терапии бронхиальной астмы является применение биологических молекул [87, 100]. Таргетная фенотип-специфическая терапия бронхиальной астмы в настоящее время является активно изучаемой проблемой многих клинических исследований по эффективности биологических молекул в фармакотерапии БА. Форма тяжелой атопической бронхиальной астмы, сопровождающаяся широким спектром сенсибилизации к аллергенам, высоким уровнем IgE в крови и отягощенным семейным анамнезом является в настоящее время целевым фенотипом для анти-IgE-терапии [150, 151]. Исторически первым препаратом данной группы является омализумаб (моноклональное антитело к IgE). В настоящее время врачебное и научное сообщество стоит на пороге, когда появляются новые биологические молекулы. В частности, ИЛ-5 и ИЛ-13 являются плеiotропными цитокинами, которые рассматриваются в качестве ключевых медиаторов в патогенезе бронхиальной астмы. Стоит подчеркнуть, что терапия биологически активными молекулами требует обязательного определения фенотипа заболевания. Омализумаб эффективен только при IgE-обусловленной тяжелой бронхиальной астме. Только при таком фенотипе бронхиальной астмы мы получим эффект от достаточно дорогостоящего лечения. Точно также, как и применение следующих биологических молекул - моноклональных антител против интерлейкина 5, моноклональных антител против интерлейкина 13 –

эффективно, только при фенотипе эозинофильной бронхиальной астмы, резистентной, «трудной», тяжелой бронхиальной астмы [118, 128, 140].

Сегодня многие исследователи склоняются к тому, что бронхиальная астма - это не конкретная нозологическая форма, а термин, включающий несколько схожих по клиническим проявлениям заболеваний с отличными предрасполагающими и генетическими факторами [146]. Таким образом, изучение клинических и патогенетических характеристик различных форм бронхиальной астмы у взрослых по данным регистра Курской области представляет интерес с научной и практической точек зрения с целью разработки дифференцированных диагностических подходов к различным фенотипам заболевания, а также выработки наиболее оптимальных режимов терапии. В настоящее время крайне важной представляется фенотип-специфическая терапия бронхиальной астмы. Правильное лекарство для «правильного» пациента – ключевая позиция при назначении терапии.

В реальной клинической практике среди пациентов, наблюдаемых как на поликлиническом, так и на стационарном этапе, скорее правилом, чем исключением, являются пациенты с наличием одновременно нескольких заболеваний [16, 46]. Коморбидность (лат. со - вместе, morbus - болезнь) – это присутствие дополнительной клинической картины к уже существующей или появляющейся самостоятельно, помимо основного заболевания, и всегда отличающейся от него. Помимо роста числа заболеваний бронхолегочной системы, во всем мире неуклонно растет заболеваемость сердечно – сосудистой патологией (Бойцов С.А., 2015, Вишневский А.Г., 2016, Чазова И.Е., 2017) [73]. Крупномасштабные эпидемиологические исследования показали, что основной причиной смерти больных с бронхиальной астмой является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно - сосудистые события [9, 10]. Очевидно, что коморбидность «легкие - сердце» определяют «содружественные» звенья патогенеза [144].

Актуальной остается проблема течения бронхиальной астмы на фоне патологии сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, особенно у лиц в пожилом и старческом возрасте [29, 75, 111]. Возрастает актуальность исследований существующей взаимосвязи между сердечно-сосудистой и дыхательной системой у больных БА.

### **1.3. Систолическая и диастолическая функция правого желудочка у больных БА**

Достигнуты значительные успехи в терапии БА за последние годы, но несмотря на это в ряде случаев заболевание имеет тенденцию к прогрессированию, являясь одной из причин развития легочной гипертензии, систолической и диастолической дисфункции правого желудочка и хронического легочного сердца. БА является причиной смерти для 250 000 человек в год, а в свою очередь одной из причин инвалидизации и смертности является вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов, что определяет прогноз заболевания [22, 58, 60].

Установлено, что у пациентов БА на ранних стадиях заболевания метод тканевой доплерэхокардиографии является наиболее информативным способом диагностики диастолической дисфункции ПЖ [23, 26, 27], а неконтролируемое течение БА ассоциируется с более выраженными признаками ремоделирования кардиореспираторной системы [12, 23, 66].

При определении типов диастолической дисфункции ПЖ (аналогично таковым для левого желудочка) принято выделять по соотношению скоростных параметров транстрикуспидального кровотока с использованием импульсно-волнового доплера и определением пиков систолической скорости в раннюю диастолу E, см/с, позднюю диастолу A, см/с; соотношение E/A

- нарушение релаксации ПЖ
- псевдонормальный тип диастолической дисфункции (E/A 0,8–2,1)
- рестриктивный тип (E/A > 2,1)

Допплеровское эхокардиографическое исследование желудочковой диастолической функции у 90 пациентов с БА выявило диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у пациентов с умеренным и тяжелым течением БА [21]. Вышеуказанные расстройства отмечались изменениями скорости трансмитрального и трантрикупидального потоков: раннее замедление (E), ускорение уровня систолы (A), уменьшение E / A. Степень диастолической дисфункции правого желудочка зависит от гипертрофии правого желудочка и общей легочной резистентности. Диастолическая функция левого желудочка связана с последующей нагрузкой на правый желудочек [55, 63, 66].

В проведенных ранее исследованиях выявлено (Прибылов С.А. 2016 г.), что состояние диастолической функции правого желудочка при БА зависит от тяжести течения основного заболевания, формирования уровня постнагрузки, значений легочной гипертензии и степени выраженности увеличения и гипертрофии правого желудочка. У различных групп больных астмой патологическая нагрузка на фоне отсутствия фармакотерапевтического контроля БА (увеличенное сопротивление в малом круге кровообращения, гипоксия миокарда) приводит к структурно-функциональным изменениям ПЖ [108]. Нарастание тяжести течения бронхиальной астмы закономерно приводит к еще более выраженному ремоделированию правого желудочка и изменению региональных индексов сокращения на приточном уровне.

Установлена зависимость прогрессирующих изменений диастолической функции правого желудочка от степени тяжести БА (Собко Е.А., Демко И.В., 2016). Легочная гипертензия у пациентов с БА средней степени тяжести и тяжелого течения сопряжена с развитием диастолической дисфункции в правом желудочке и изменениями морфометрических показателей правого желудочка [12. 19]. Однако, появление гипертрофии, дилатации и в дальнейшем недостаточности правого желудочка может регистрироваться при относительно невысоких показателях давления в легочной артерии, не превышающих 35 мм рт.ст. Это может свидетельствовать о том, что легочная гипертензия не

является единственной причиной формирования хронического легочного сердца. Данные корреляционного анализа в группе астматиков со среднетяжелым течением заболевания показали обратную зависимость степени гипертрофии правого желудочка (ТПСПЖ) от значения ОФВ1/ФЖЕЛ. Вне обострения заболевания выявлена отрицательная взаимосвязь между ТПСЖ и показателем ОФВ1. В когорте пациентов с тяжелым течением БА во время обострения также была зарегистрирована отрицательная взаимосвязь показателя ОФВ1/ФЖЕЛ и размера диаметра легочного ствола [63, 66]. Корреляционный анализ эхокардиографических данных с показателями данных бодиплетизмографии у больных со среднетяжелой астмой в период обострения установил отрицательную взаимосвязь между остаточным объемом легких и максимальной скоростью позднего наполнения. У больных с тяжелым течением астмы выявлены достоверная положительная взаимосвязь толщины передней стенки правого желудочка с остаточным объемом легких (ООЛ), отношением ООЛ/ОЕЛ, а также между ООЛ и конечным диастолическим давлением в легочной артерии. В период ремиссии заболевания в группе больных БА среднетяжелого течения была установлена положительная взаимосвязь между сопротивлением воздуха на выдохе и значением СДЛА. Было также выявлено сочетание изменения формы полости правого желудочка (увеличение соотношения поперечного размера к продольному) с развитием диастолической дисфункции правого желудочка (Доровских И.Е., 2011 г., Демко И.В. 2016г). Выявленные нарушения являются отражением общего процесса, связанного со структурно-функциональным ремоделированием правых отделов сердца у пациентов с бронхиальной астмой. Изменения миокарда правого желудочка тесно связаны с персистирующей бронхиальной обструкцией, нарушением легочных объемов и хроническим воспалением, присутствующим в дыхательных путях. Установлено, что нарушения диастолической функции правого желудочка прогрессируют параллельно увеличению тяжести течения бронхиальной астмы [12, 19, 27]. При этом в

литературе отсутствуют данные по сопоставлению нарушений гемодинамики у больных БА с различными фенотипами заболевания.

#### **1.4. Эндотелиальная дисфункция у больных БА**

Легочный эндотелий контактирует со всем объемом сердечного выброса и находится в исключительном положении для регулирования уровня и активности вазоактивных веществ. Циркулирующие соединения могут быть метаболизованы, активированы или удалены из крови. Эндотелий также выполняет эндокринную функцию, высвобождая ростовые факторы и мощные медиаторы расширения сосудов [132]. Среди соединений, связанных с эндотелием, *простациклин* (простагландин 12) - доубминирующий метаболит арахидоновой кислоты играет значительную роль в местной легочной регуляции сосудистого тонуса, выступая как сильный вазодилататор [48].

*Эндотелиальный расслабляющий фактор* (ЭРФ) продуцируется интактным сосудистым эндотелием, расширяет сосуды, воздействуя на их гладкую мускулатуру. ЭРФ, по всей видимости, является свободным радикалом - окисью азота (NO), который стимулирует гуанилатциклазу в гладкой мускулатуре сосудов, повышая при этом уровни циклического гуанозинмонофосфата. Эндотелины - семейство пептидов, представляющие собой циркулирующие гормоны, которые стимулируют сокращение гладкой мускулатуры. Эти соединения продуцируются эндотелиальными клетками легочных сосудов и клетками бронхиального эпителия. В опытах на изолированных препаратах эндотелины вызывают как значительную вазоконстрикцию, так и сокращение гладкой мускулатуры. Эндотелины могут быть медиаторами гипоксической легочной вазоконстрикции.

Показана тесная связь между высоким уровнем ЭТ-1 в плазме крови, нарастанием экспрессии рецепторов к ЭТ-1 на поверхностном эндотелии сосудов легких и формированием легочной гипертензии. Это связано с тем, что повышенный уровень ЭТ-1 провоцирует системную и пульмональную вазоконстрикцию. ЭТ-1 вырабатывается при увеличении количества эндотелиальных клеток сосудов легких, что связано с понижением эндотелием

продукции оксида азота. Воздействие ЭТ-1 на рецепторы, находящиеся на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, приводит к спазму легочных сосудов и гипертрофии сосудистой стенки (Прибылова Н.Н. и соавт., 2016г). В данное время продолжается изучение состояния сосудистого эндотелия при заболеваниях дыхательной системы. В работах Е.Р. Шахнис (2008), Л. П. Ворониной (2012 г) описывается поражение эндотелия сосудов при бронхиальной астме [13, 24, 57]. Отсутствует доказательство того, почему у пациентов с астмой может развиваться эндотелиальная дисфункция. Исследование Hoshino M (2006 г) показало, что после проведения 6-месячного курса терапии ингаляционными кортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой снижается васкуляризация легочной ткани [130]. Это в свою очередь свидетельствует о том, что воспаление может быть причиной повышения васкуляризации и сосудистого ремоделирования, наблюдаемого у этих пациентов [116]. Эти результаты были повторены в другом исследовании Wang K. (2008), где будесонид / формотерол при применении в течение 6-ти месяцев у пациентов с бронхиальной астмой снижал экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов 1-го типа к фактору роста эндотелия, тем самым подтверждая предположение, что воспаление при астме может привести к увеличению васкуляризации дыхательных путей посредством регуляции фактора роста эндотелия сосудов [95, 127].

В то же время, эндотелиальная дисфункция (ЭД) признается одним из ведущих патогенетических механизмов развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В связи с этим, представляет значительный интерес оценка состояния эндотелия именно при коморбидной патологии, поскольку эндотелиальная дисфункция, являясь фактором риска развития коморбидной респираторно - кардиальной патологии, становится еще и фактором, отягощающим течение уже развившихся бронхолегочных и сердечно - сосудистых заболеваний. Сосудистый эндотелий является динамически изменяющейся поверхностью, структурные и функциональные свойства которой реагируют на различные стимулы, как локальные, так и

системные [124, 130]. Уникальное расположение клеток эндотелия на рубеже между тканями и циркулирующей кровью приводит к их уязвимости для воздействия самых разнообразных патогенных факторов, присутствующих в тканевом и системном кровотоке. Эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, окисленными липопротеинами низкой плотности, гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертензии), с гипергликемией (при сахарном диабете). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к дисфункции эндотелия как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [129].

Фенотипические превращения в дисфункциональное состояние могут приводить к изменению реактивности сосудов и вазоспазму, изменению проницаемости интимы для макромолекул и воспалительных клеток, нарушению регуляции роста сосудистых клеток (например, нарушения регенерации эндотелия, повышенная пролиферация гладкомышечных клеток), нарушению гемостатического/фибринолитического баланса в пользу образования тромбина и отложения тромбоцитов и фибрина.

В физиологических условиях основное свойство эндотелия – генерировать релаксирующие факторы. В определенных ситуациях (например, острая гипоксия) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции, как за счет снижения продукции вазодилатирующего NO, так и вследствие усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелиальных факторов констрикции: сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простаноидов типа тромбксана A<sub>2</sub>, а также эндотелина-1 (ЭТ-1) и др. Уменьшение способности эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы на фоне сохранения или даже увеличения образования сосудосуживающих факторов и называется дисфункцией эндотелия.

Очевидно, что при рассмотрении бронхиальной астмы как системного заболевания организма для профилактики поражения сердечно - сосудистой системы ее состояние должно оцениваться всеми доступными методами

(анамнез, инструментальное, биохимическое и генетическое обследование). Применение стандартов терапии в соответствии с нынешними консенсусами не учитывает возможных побочных реакций со стороны сердечно - сосудистой системы при наличии коморбидности, хотя реальная ситуация требует внимания к этой проблеме у каждого второго-третьего пациента с поражением органов дыхания. Следовательно, целенаправленное выявление коморбидности позволило бы своевременно рекомендовать фармакологическую защиту миокарда для продления качественной жизни больных.

### **1.5. Особенности течения и терапии БА по данным существующих регистров**

Опыт разных стран свидетельствует о том, что одним из методов решения вопросов в области эффективного ведения БА является создание регистров пациентов [59, 76]. Подобные наблюдательные мониторинговые программы позволяют получать данные о существующей клинической практике, а также анализировать результаты лечения и совершенствовать методы терапии [25, 31, 59]. Так, анализ данных итальянского национального регистра тяжелых астматиков (исследование поперечного сечения), опубликованный в 2015 году, показал статистически значимую более высокую распространенность некоторых сопутствующих заболеваний в группе с плохим контролем, а именно ожирения, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, непереносимости аспирина и психических нарушений [87]. Аналогичным образом, астматики с по крайней мере одним обострением в прошлом году показали значительно более высокую распространенность ожирения, хронического риносинусита, полипов носа, ГЭРБ и непереносимости аспирина (все  $p < 0,05$ ), чем пациенты без обострений. При выборке пациентов без соответствующих сопутствующих заболеваний (болезнь верхних дыхательных путей, ГЭРБ, ожирение, непереносимость аспирина) и не курящих в настоящее время, процент хорошо или частично контролируемых астматиков был значительно выше, чем у пациентов с сопутствующими заболеваниями (84,9% против 71,1 %,  $p = 0,02$ ); уровень астматиков без обострений в прошлом году также был выше (73,6%

против 51,1%,  $p = 0,001$ ). Коморбидности были связаны с отсутствием контроля над астмой и постоянством обострения.

Исследование «Эпидемиология и естественное течение астмы: исходы и лечение» (TENOR) было большим трехлетним многоцентровым, наблюдательным когортным исследованием в США, включающим 4756 пациентов с тяжелой или трудноконтролируемой астмой. Основная задача TENOR состояла в том, чтобы охарактеризовать естественное течение болезни в этой когорте. Данные включали демографические данные, историю болезни, сопутствующие заболевания, контроль астмы, использование медикаментозного лечения, функцию легких, уровни IgE, триггеры астмы, связанные с астмой, и качество жизни, связанное с астмой. По результатам наблюдения история обострений была самым сильным предиктором будущих обострений астмы, а неконтролируемая астма предсказуема обострениями астмы в будущем [83, 96].

В 2016 г. запущена пилотная наблюдательная программа «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» для регистрации взрослого и детского населения с ТБА во всех регионах Российской Федерации при поддержке трех профессиональных ассоциаций: Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество», Общественной организации «Союз педиатров России» и Всероссийской общественной организации «Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов» на базе трех крупных федеральных центров, территориально расположенных в Москве, но осуществляющих прием и ведение пациентов с ТБА со всей России: ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России [38]. Основной целью наблюдательной программы является создание единой базы данных больных ТБА в Российской Федерации. Ключевые задачи регистра пациентов включают не только осуществление контроля маршрутизации пациентов, преемственности ведения больных при переходе из

детской системы здравоохранения во взрослую, получение и анализ актуальных эпидемиологических данных по ТБА, но и концентрацию и анализ клинических сведений о пациентах: оценку контроля над болезнью, комплайенса посредством регулярного наблюдения в динамике. Выполнение перечисленных задач позволит повысить эффективность диагностики и лечения, улучшить качество оказания медицинской помощи и качество жизни пациентов с ТБА. Первые результаты пилотного проекта наблюдательной неинтервенционной программы “Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой” продемонстрировали гетерогенность заболевания преимущественно во взрослой группе пациентов. При оценке сопутствующей патологии у пациентов с персистирующей ТБА было установлено наличие аллергических заболеваний в 100% случаев. При анализе сведений об отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям была выявлена наследственная предрасположенность к их развитию в целом более чем у 50% пациентов, что особенно характерно для пациентов детской группы (отягощенная наследственность более чем у 80% больных). По данным фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в рамках регистра, у 100% больных ТБА применялась комбинированная терапия, что отвечает мировым подходам к комплексной терапии БА в целях достижения контроля над заболеванием. При этом 91% взрослых больных ТБА получали лечение препаратами группы ИГКС/ДДБА, 48% пациентов дополнительно к базисной терапии получали ГИБП (моноклональные антитела к IgE), 32% пациентов – короткодействующие  $\beta$ 2-агонисты (КДБА). Часто пациентам назначали следующие комбинации препаратов разных групп: ИГКС/ДДБА; ИГКС/ДДБА + КДБА; ИГКС/ДДБА + КДБА + АЛТР. Поскольку в регистр включались пациенты с персистирующей неконтролируемой/частично контролируемой ТБА, им в 100% случаев назначалась комбинированная терапия, а также у многих использовались ГИБП (моноклональные антитела к IgE) – омализумаб. Такой подход полностью соответствует современным рекомендациям по ведению БА, однако данные регистра не отражают общероссийскую картину,

так как в ежедневной клинической практике доступность ГИБП (моноклональные антитела к IgE) для региональных медицинских организаций невысокая, а опыт использования препаратов этой группы крайне низкий или отсутствует. Самыми часто назначаемыми препаратами оказались Ксолар (омализумаб) (16%), Серетид (салметерол/флутиказона пропионат) (14%), Симбикорт Турбухалер (будесонид/формотерол) (12%). У взрослых пациентов препарат Симбикорт Турбухалер в 88% случаев назначался в дозировке 160/4,5 мкг, в 13% – 320/9 мкг; препарат Ксолар в 50% случаев назначался в дозировке 300 мг, в 23% – 450 мг, в 9% – 150 мг, в 9% – 600 мг, в 5% – 375 мг, в 5% – 525 мг; препарат Вентолин (сальбутамол) в 79% случаев назначался в дозировке 100 мкг, в 21% – 200 мкг; препарат Серетид в 50% случаев назначался в дозировке 50/250 мкг, в 38% – 25/250 мкг, в 13% – 50/500 мкг. Такой разброс дозировок препаратов у взрослых соответствует международным рекомендациям и отражает тяжесть заболевания, контроль над ним и присутствие в программе пациентов разных групп [43].

Системный подход к лечебно-диагностическому процессу при ведении пациентов с БА, внедренный в виде компьютерной программы в Воронежской области (Будневский А.В. и соавторы 2015), привел к оптимизации управления лечебно-диагностическим процессом при этом заболевании [40]. Регистр БА позволил повысить клиническую эффективность лекарственной терапии заболевания, снизив при этом затраты и финансовое бремя БА на здравоохранение в целом. При оценке контроля над заболеванием у больных БА на уровне одного из муниципальных районов Воронежской области с использованием компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с БА» выявлено отсутствие контроля у 76,88% пациентов, а у 12,72% больных – частично контролируемое течение астмы. Факторами, оказывающими влияние на достижение контроля над БА в муниципальном районе, была сезонная вакцинация астматиков против гриппа, применение ИГКС как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных препаратов (ИГКС/ДДБА), соблюдение техники ингаляции препаратов, оптимальная суточная дозировка

ИГКС, обучение пациентов в «астма-школе», назначение при лечении обострений небулайзерной терапии. Имплементация в общую врачебную практику теста по контролю БА и прогностических моделей на его основе способствовала улучшению прогнозирования обострений БА, уменьшению амбулаторных визитов пациентов, экстренных и плановых госпитализаций. Использование компьютерной программы «Система мониторинга пациентов с БА» привело к оптимизации лечебно-диагностического процесса у больных БА, позволив адекватно оценивать эффективность проводимой терапии и своевременно корректировать лечение БА [40].

В 2017 году впервые опубликованы результаты анализа медикаментозной терапии 7373 больных с бронхиальной астмой по данным регистра БА Оренбургской области (Кулбаисов А. М.). Материалом для анализа явилась сводная таблица персонифицированных характеристик пациентов с бронхиальной астмой в Оренбургской области. Был проведен анализ на основании объема лекарственных средств, отпущенных пациентам, с учетом современных рекомендаций принципов лекарственной терапии бронхиальной астмы, а также с учетом степени тяжести бронхиальной астмы. На 1-м месте в структуре отпущенных препаратов оказались препараты для базисной терапии — 49%, скорпомощные лекарственные средства заняли второе место (38,6%) от общего числа фармакологических средств. Препараты для терапии сопутствующих заболеваний составили 12,4%. Выявлена тенденция назначения высоких доз лекарственных средств скорой помощи при недостаточной дозировке базисных препаратов. В группе пациентов, наблюдавшихся амбулаторно пульмонологами, отмечена наиболее рациональная фармакотерапия. С учетом полученных данных, был сделан вывод о необходимости поиска дополнительных способов повышения качества амбулаторной медицинской помощи больным с бронхиальной астмой [34].

Таким образом, с учетом высокого уровня коморбидности при бронхиальной астме, представляется актуальным, помимо изучения распространенности и клинико-инструментальных особенностей фенотипов

астмы на территории Курской области по данным регистра, изучение сочетанного течения бронхиальной астмы и сердечно-сосудистой патологии, особенностей диагностики и фармакотерапии коморбидных состояний. Опираясь на доказанное утверждение о роли дисфункции эндотелия (ЭД) и уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) как общем патогенетическом аспекте для пациентов с сочетанной кардио-респираторной патологией [5, 13, 24, 57] , в ходе настоящего исследования представляется важным изучить степень ЭД и уровня ЭТ-1 при различных фенотипах бронхиальной астмы и при сочетанном течении заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

---

### **2.1. Клиническая характеристика больных**

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, в пульмонологическом и кардиологическом отделениях, отделении ультразвуковой диагностики, клинико-диагностической лаборатории отделения гравихирургии крови БМУ «Курская областная клиническая больница».

При отборе больных учитывались критерии включения и исключения из исследования. Критерии включения пациентов в исследование: подтвержденный на момент включения в исследование диагноз БА различных степеней тяжести и уровней контроля, согласно критериям GINA; сопутствующие заболевания такие как хроническая обструктивная болезнь легких (верифицированный диагноз ХОБЛ на момент включения в исследование), артериальная гипертензия 1-й или 2-й степени (казуальное значение САД 140-179 мм рт.ст. и/или ДАД 90-109 мм рт.ст.), скорректированная регулярным приемом гипотензивных препаратов до начала исследования, нарушение жирового обмена (ожирение), определяемое исходя из индекса

массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>. Индекс массы тела был рассчитан с использованием формулы: вес тела в килограммах, деленый на квадрат роста в метрах. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: несоответствие пациента критериям включения, наличие алкогольной и наркотической зависимости, клинически значимые соматические заболевания других органов, требующие фармакологической коррекции (анемия любого генеза, онкологические заболевания), обнаружение при исследовании порока сердца, клинически и гемодинамически значимых нарушений ритма и проводимости; острое нарушение мозгового кровообращения, а также наличие стойких функциональных нарушений вследствие перенесенных церебральных катастроф.

Для решения сформулированных задач впервые в период с 2012 по 2016 год был разработан регистр больных БА в Курской области на кафедре внутренних болезней ФПО Курского Медицинского университета. Проведен анализ анкет 3474 пациентов с БА, включенных в регистр пациентов БА Курской области.

В ходе выполнения исследования дополнительно проведен ретроспективный анализ **264 амбулаторных карт пациентов с бронхиальной астмой, включенных в регистр и находившихся на диспансерном наблюдении у пульмонолога** в поликлиниках города Курска с клиническими фенотипами БА+ХОБЛ (65 больных), БА+АГ (84 пациента), БА+ожирение (65 пациентов), атопическая БА (50 пациентов) без сопутствующей патологии в качестве контрольной группы по всем исследуемым показателям. Все пациенты были сопоставимы по ряду социально - демографических показателей, диагноз был верифицирован ранее, степень тяжести БА соответствовала средне-тяжелой и тяжелой. Лица с впервые выявленной БА в группу наблюдения не включались.

Проведен дополнительно анализ **120 историй болезни пациентов с БА средней тяжести и тяжелого течения** с клиническими фенотипами сочетания

БА и ХОБЛ (n=24), БА и АГ (n=40), БА и ожирения (n=25), атопической БА без сопутствующей патологии (n=31), **включенных в регистр и госпитализированных в пульмонологическое отделение БМУ «КОКБ» в 2015 году с дальнейшим проспективным изучением показателей гемодинамики, эндотелиальной дисфункции, уровня контроля БА у пациентов с различными клиническими фенотипами на фоне терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора и ирбесартаном 150- 300 мг/сут в течение 3-х месяцев.**

Диагноз бронхиальной астмы выставлялся пациентам согласно критериям GINA с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.С. Белевского (2014). При выставлении диагноза учитывались жалобы (частота приступов удушья, кашель, одышка), данные анамнеза, а также результаты спирографии с проведением бронхолитической пробы и пикфлоуметрии, проводившейся больным дважды в день. Диагноз БА подтверждался при обратимом характере бронхиальной обструкции (прирост  $ОФВ_1$  более 12% при тесте с бронхолитиком при поступлении в стационар и/или после проведенного лечения), а также при ежедневных колебаниях пиковой объемной скорости выдоха более 20%. Пациенты, включенные в исследование из группы госпитализированных, имели диагноз бронхиальная астма, смешанная форма (эндо- и экзогенная), среднетяжелое или тяжелое персистирующее течение, фаза обострения. Выявление фенотипа заболевания являлось одной из текущих задач данной работы.

На каждого пациента, соответствующего критериям включения, заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которой содержались данные анамнеза и результаты проведенного обследования. Для дальнейшего проведения анализа собирались следующие анамнестические данные:

1. Демографические данные больного: пол, возраст, масса тела и рост на момент включения в исследование.

2. Критерии верификации диагноза БА (GINA-2014) и наиболее распространенных клинических фенотипов заболевания.
3. Сведения о личном atopическом анамнезе: наличие аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, atopического дерматита, крапивницы/отека Квинке, лекарственной/пищевой аллергии.
4. Данные наследственного аллергического анамнеза
5. Срок появления первых симптомов БА, дата верификации диагноза БА.
6. Данные, свидетельствующие о тяжести течения БА: клинические показатели, а именно ночные и дневные приступы, потребность в препаратах для купирования симптомов, средняя частота, сезонность и длительность обострений за текущий год.
7. Результаты АСТ – теста и теста ACQ-5.
8. Результаты лабораторного (количество лейкоцитов, эозинофилов, СРБ, фибриноген, общий IgE) и инструментального (показатели ФВД, бронходилатационные пробы) обследований за предшествующий включению в исследование год.
9. Сведения о частоте обращений в поликлинику за амбулаторной помощью по поводу обострений БА и в плановом порядке за последний год.
10. Сведения о частоте обращений и длительности госпитализаций по поводу БА с обострениями.
11. Сведения о частоте обращений за неотложной и скорой медицинской помощью.
12. Сведения о лекарственных препаратах (МНН ЛС, дозы ЛС), которые больной получал для терапии БА в течение последнего года.
13. Оценка общего коморбидного фона - сопутствующей сердечно-сосудистой (АГ, ИБС), гастроэнтерологической, эндокринологической патологии (сахарный диабет, ожирение), наличия ХОБЛ.

Исследование проводилось рандомизированным открытым ретроспективным и проспективным способом с использованием методов

формирования опытных и контрольной групп с уравниванием по вышеописанным критериям.

Возраст дополнительно обследованных пациентов с коморбидной БА по данным ретроспективного анализа 264 амбулаторных карт составил 47 [24; 59] лет. При распределении групп по гендерному признаку было выявлено преобладание женщин – 78%, мужчины составили 22%. Медиана возраста женщин составила 47 [21; 59] лет, мужчин – 45 [19; 59] лет. Медиана длительности заболевания составила 12 [2; 34] лет. У мужчин медиана длительности заболевания составила 11 [3; 51] лет, у женщин 13 [2; 34] лет. Курящих в группе мужчин было 56 %, в группе женщин 26%. Средний индекс курения в группе мужчин составил 6 [3; 9] пачка/лет, в группе женщин 2 [3; 7] пачка/лет. У 53% пациентов было установлено персистирующее течение заболевания средней тяжести, у 47% – тяжелое течение заболевания. Рентгенологически усиление лёгочного рисунка выявлялось в 67% случаев, признаки эмфиземы легких – в 61% случаев.

Все пациенты дополнительной группы наблюдения до включения в исследование получали базисную противовоспалительную терапию ИГКС в качестве монотерапии или в составе комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА. Длительность базисной терапии, предшествующей исследованию, составила  $3,25 \pm 0,25$  лет. Группы пациентов, вошедших в исследование, были сопоставимы по основным характеристикам. У абсолютного большинства выявлена полисенсibilизация к аэроаллергенам неинфекционного генеза. Наследственный анамнез по астме и другой atopической патологии был отягощен у 24,62%.

В настоящем рандомизированном исследовании была также оценена эффективность терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора в сочетании с ирбесартаном 150-300 мг/сут в достижении контролируемого течения средне - тяжелой и тяжелой БА в сочетании с ХОБЛ, БА с артериальной гипертензией, БА с ожирением. Уровень контроля БА оценивался с помощью теста ACQ-5. Проанализирована

взаимосвязь уровня контроля БА с изменением параметров легочной и внутрисердечной гемодинамики, а также показателей эндотелиальной дисфункции при различных клинических фенотипах БА.

Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом. Все пациенты дали согласие на основе полной информации об исследовании и клинических вмешательствах. Для планирования терапевтических вмешательств использовались методы поиска, оценки и обобщения данных, полученных в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ). Систематические обзоры найдены в Кокрановской базе данных (CDSR), реферативной базе по эффективности медицинских вмешательств (DARE), базе по оценке медицинских технологий (HTA) и MEDLINE, в том числе, по вмешательствам с будесонидом/формотеролом-22, ирбесартаном - 21.

## **2.2. Методы исследования**

Регистр БА Курской области был создан с использованием специально разработанной компьютерной программы. Для написания данной программы использовались следующие инструменты: для хранения данных и построения запросов к ним - PostgreSQL Server, для построения интерфейса Web приложения - языки программирования PHP и JavaScript, в качестве платформы для приложения использовался Web Server Apache, установленный на ОС CentOS. Анализ данных регистра БА Курской области проводился с использованием программы Excel с последующей статистической обработкой полученных данных.

Лица, госпитализированные в пульмонологическое отделение областной клинической больницы в 2015 году, отобранные в опытные и контрольную группы, обследовались по единой программе. Клинические исследования проводились по общепринятым методам, заключающимся в физикальном, лабораторном и инструментальном обследовании. Клиническая оценка состояния больных включала в себя сбор анамнеза, жалоб пациента, оценку частоты дыхания (ЧД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), проведение

аускультации сердца и легких, определение артериального давления (АД). Проводилось общеклиническое обследование пациентов: выполнение электрокардиографии (ЭКГ), рутинных методов лабораторного исследования: общие анализы крови и мочи, определение общего белка, СРБ, фибриногена, общий анализ мокроты, бактериологическое и цитологическое исследование мокроты.

Степень дыхательной недостаточности определяли на основании комплекса клинико-функционального обследования по Дембо А.Г. (1975) в модификации Л.Л. Шика и Н.Н. Канаева (1980) и с учетом определения насыщения крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) при помощи пульсоксиметрии. Наличие дыхательной недостаточности констатировалось при  $\text{SaO}_2$  ниже 95%.

Функцию внешнего дыхания исследовали на аппарате «Super Spiro» по общепринятой методике согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества; оценивались показатели кривой «поток - объем». Исследования проводились в вертикальном сидячем положении пациента с использованием носового зажима. Пациенты перед исследованием были проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. За 12 часов до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества Стали и Угля (1993) [Quanjer et al., 1993]. При анализе ФВД использовались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, максимальная скорость выдоха на различных уровнях ФЖЕЛ: ПОС, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>. Все показатели оценивали исходно и через 15 минут после ингаляции сальбутамола 400 мкг (стандартный протокол) для определения степени обратимости бронхоспазма. Проба оценивалась как положительная при увеличении ОФВ<sub>1</sub> на 12% и более по отношению к должному значению

данного показателя и /или при абсолютном увеличении  $ОФВ_1$  не менее чем на 200 мл.

Определение ПСВ проводилось с использованием стандартных портативных пикфлоуметров фирмы «Clement Clarke International». Вариабельность ПСВ оценивалась посредством вычисления простого индекса вариабельности ПСВ и фиксировалась в дневниках самоконтроля пациентов. Пикфлоуметрия сегодня считается одним из наиболее доступных методов оценки дыхательной функции и используется как простой объективный критерий определения эффективности лечения, степени контроля и неблагоприятного течения БА. Оценка ПСВ проводилась 2 раза в день: утром – до приема лекарственных препаратов, сразу после пробуждения; а также вечером, до приема препаратов. Перед этим больные обучались методике проведения пикфлоуметрии. Тест повторялся не менее 3-х раз, затем регистрировался наилучший полученный результат. Полученные показатели сопоставлялись с должными величинами, соответствующими росту, возрасту, полу исследуемого. Показатели ПСВ в норме составляют 500-600 л/мин для мужчин и 400-500 л/мин для женщин. Проводилась оценка суточной вариабельности бронхиальной проходимости, рассчитывалась на основании средних показателей ПСВ - вечер и ПСВ - утро, по формуле: суточная вариабельность =  $(ПСВ - \text{вечер} - ПСВ - \text{утро}) / ПСВ - \text{вечер} \times 100\%$ .

Оценку контроля БА проводили по балльной шкале симптомов; показателям ФВД ( $ОФВ_1$  и ПСВ) и с помощью теста ACQ-5 и АСТ.

АСТ-тест был валидизирован в 2004 году (Nathan R.A. et al., 2004). Тест содержит 5 вопросов, каждый из которых имеет 5 вариантов ответов с соответствующим количеством баллов. Результат АСТ-теста получается сложением всех пяти вариантов ответа. АСТ-тест может иметь значения от 5 до 25 баллов (чем выше, тем лучше). Значение 15 баллов и менее свидетельствует об отсутствии контроля БА, значения в 16 - 20 баллов соответствуют частично контролируемой бронхиальной астме, результат 21-25 баллов классифицируется как хороший контроль [115].

АСQ-5 тест – модернизация АСQ-7 теста, имеющего в изначальной редакции 7 вопросов. Из первоначального теста изъяты вопросы о применении коротко-действующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) и показатели дыхательной функции. Анализ теста АСQ-5 показал его хорошую корреляцию с критериями контроля по GINA (O'Byrne PM et al., 2010 г., Пунин А.А. 2010, 2013г.) [54].

Для получения результата АСQ-5 теста пациент отвечает на 5 вопросов, каждый из которых имеет семь вариантов ответа. Ответы набирают в зависимости от выраженности симптомов от 0 до 6 баллов на каждый из вопросов (чем выше, тем хуже). После ответа на все вопросы все баллы суммируются и затем делятся на 5, полученный результат соотносится со шкалой АСQ-5. Результат 0 – 0,75 балла трактуется как хороший контроль астмы, 0,75 – 1,50 как частично контролируемая астма, значение АСQ-5 более 1,5 расценивается как отсутствие контроля [115].

На протяжении всего периода исследования пациенты вели дневник самоконтроля, где самостоятельно отмечали выраженность симптомов БА (приступы удушья в течение суток; ночные пробуждения, связанные с астмой; потребность в облегчающих препаратах), а также фиксировали измерения утренних и вечерних показателей ПСВ. Контроль за ведением дневников осуществлялся на плановых визитах к врачу.

При опросе пациентов особое внимание уделялось анамнезу курильщика и выявлению факторов риска развития ХОБЛ. Анамнез курения рассчитывался в единицах «пачка/лет» - pack/years (PY):  $PY = (N \times n) / 20$ , где N - количество выкуриваемых сигарет в день; n – стаж курения (лет); 20 – число сигарет в одной пачке. Курение являлось достоверным фактором развития сопутствующей ХОБЛ, а человек считался безусловным курильщиком, если общее потребление табака превышало индекс курени (ИК) 10 пачка-лет, при  $ИК > 25$  пачка-лет пациент считался злостным курильщиком.

Микробиологическое изучение мокроты выполнялось в соответствии со стандартом NCCLS-2000. Забор мокроты осуществляли в соответствии с требованиями приказа Министерства Здравоохранения СССР №535 от 22

апреля 1985 года. При отсутствии у больного спонтанно отделяемой мокроты, исследовалась индуцированная мокрота. Индуцированную мокроту получали в соответствии с общепринятой процедурой. Для индукции использовались концентрации NaCl, начиная с 3% с последовательным увеличением до 4% и 5%. Ингаляции проводились с применением ультразвукового небулайзера OMRON Micro AIR (мощность распыления 0,25 мл/мин, средний размер распыляемых частиц менее 5 мкм). Исследование мокроты проводилось не позднее чем через 2 часа после ее получения. Полученный материал обрабатывали дитиотреитолом (ДТТ), с последующей обработкой на водяной бане и фильтрацией для получения клеточной суспензии, которую в дальнейшем центрифугировали на скорости 800 об/мин в течение 10 минут. Затем готовились мазки для изучения клеточного состава мокроты. Подсчет клеток осуществлялся под микроскопом «вручную».

Уровень общего IgE в сыворотке крови определяли с использованием иммуноферментного метода и диагностических наборов «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (произведен компанией Вектор-Бест) в соответствии с инструкцией производителя. Анализы выполнялись в клинико-диагностической лаборатории БМУ «Курская областная клиническая больница». По данным лаборатории нормальные показатели общего IgE в сыворотке крови у взрослых составляют 15 - 140 МЕ/мл. Показатель индекса массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ .

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях. По данным ЭКГ критериями гипертрофии правого предсердия считали: наличие высоких (>2,5 мм), не уширенных зубцов P ( $\leq 0,01$  с) в отведениях II, III и AVF, V<sub>1-2</sub>. Среди критериев гипертрофии правого желудочка выделялись прямые признаки:  $RV_1 > 7$  мм;  $R/SV_1 > 1$ ;  $RV_1 + SV_5 > 10$  мм; форма QR в V<sub>1</sub>;  $RV_1 > 10$  мм при неполной блокаде правой ножки пучка Гиса;  $RV_1 > 15$  мм при полной блокаде правой ножки пучка Гиса; признаки систолической перегрузки правого желудочка в отведениях V<sub>1,2</sub> и косвенные признаки:  $RV_5 < 5$  мм;  $SV_5 > 5$  мм;  $R/SV_5 < 1$ ;  $RV_1 < 10$  мм при неполной блокаде правой ножки пучка Гиса;  $RV_1 < 15$  мм при полной

блокаде правой ножки пучка Гиса; индекс  $(R/SV_5)/(R/SV_1) < 10$ ; отрицательные зубцы Т в  $V_{1-3}$ ;  $SV_1 < 2$  мм; P-pulmonale во II и III отведениях; электрическая ось ЭКГ в стандартных отведениях  $> 110^\circ$ ; тип ЭКГ  $S_I-S_{III}$ ,  $R/QaVR > 1$ . Наличие на ЭКГ у больного двух и более прямых признаков делало диагноз гипертрофии правого желудочка несомненным, а наличие одного прямого и одного косвенного или двух непрямых признаков – вероятным. Критерии гипертрофии левого желудочка: «индекс Соколова-Лайона»  $RV_{5(6)} + SV_1 > 35$  мм;  $R_{aVL} > 11$  мм;  $R_{aVL} + SV_3 > 28$  мм.

Всем больным проводилось доплерэхокардиографическое исследование (аппараты «Logic 500», «Aloka 1700») с исследованием внутрисердечной гемодинамики по рекомендациям Комитета по номенклатуре и стандартизации American Society of Echocardiography (ASE) с расчетом систолического и среднего давления в легочной артерии, конечносистолического и диастолического, ударного и минутного объемов левого и правого желудочков сердца, измерением временных характеристик трансмитрального и транстрикуспидального потоков. В двухмерном В-режиме в парастернальном доступе оценивались: размер правого желудочка, диаметр корня аорты, размер левого предсердия. В одномерном М-режиме определялись: КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, фракция выброса ЛЖ. Измерялась толщина МЖП. Из апикального доступа измеряли линейные размеры: ЛЖ, ЛП, ПЖ,ПП. Все измерения осуществлялись на протяжении 3-х сердечных циклов, а затем усреднялись. Рассчитывались показатели центральной гемодинамики по стандартизированным формулам Otto С.М., Pearlman А.С., 1995. Допплерэхокардиографическое изучение гемодинамики с определением параметров парциальной сократительной способности правого и левого желудочков сердца и расчетом систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии при поступлении в стационар и после курса лечения исследуемыми препаратами на фоне базисной терапии проводилось на аппаратах «Logic 500» и «Aloka 1700» с использованием датчика 2,5 МГц с импульсным и непрерывноволновым

доплером. Оценка гемодинамических параметров включала исследование диастолической функции ЛЖ.

Методы комплексной оценки функции эндотелия у пациентов включали: исследование количества циркулирующих в плазме крови маркеров дисфункции – уровня эндотелина-1 в ЭДТА–плазме с помощью иммуноферментного анализа (набор Biomedica, Австрия, кат. № 442-0053), определение степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов при проведении функциональных проб по Celermajer и соавт. (1992). Определение уровней ЭТ-1 в образцах полученной плазмы производилось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения эндотелина в биологических жидкостях фирмы «Biomedica», Германия. Данный тест основан на методе иммуноферментного анализа и разработан для определения ЭТ-1 непосредственно в биологических жидкостях человеческого организма (ЭДТА-плазма, моча, супернатант культуры клеток). Для обеспечения максимальной чувствительности набор содержит очищенные поликлональные захватывающие антитела и моноклональные детектирующие антитела, специфичные к ЭТ -1. На первом этапе анализа образец и детектирующие антитела одновременно вносятся в ячейки. ЭТ, присутствующий в образце, связывается с захватывающими антителами в ячейках и образует сэндвич-комплекс с детектирующими антителами. После промывки ячеек и удаления неспецифически связанного материала в ячейки вносится комплекс пероксидазы с антителами, обнаруживающий связанные антитела. После удаления несвязавшегося конъюгата в ячейки вносится ферментный субстрат ТМБ. Интенсивность развившейся окраски прямо пропорциональна содержанию ЭТ-1 в стандарте/образце/контроле. При первичной обработке данных уровни ЭТ-1 в образцах плазмы были выражены в фмоль/мл.

Определение степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов при проведении функциональных проб по Celermajer и соавт. (1992). Линейным датчиком 10 МГц оценивалась вазомоторная реакция плечевой артерии (ПА) при манжеточной пробе с реактивной гиперемией. В ходе

исследования диаметр ПА измеряли в состоянии покоя, затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего САД, на 5 минут. Затем диаметр плечевой артерии определяли три раза после удаления воздуха из манжеты (декомпрессии): на 30-й, 60-й и 90-й секундах. Во всех случаях рассчитывали потокзависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа, равную отношению изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к ее диаметру в покое. Эти изменения были представлены в процентном соотношении относительно исходного диаметра, принятого за 100%.

На рисунке 1 схематически представлен дизайн 3-х основных этапов исследования.

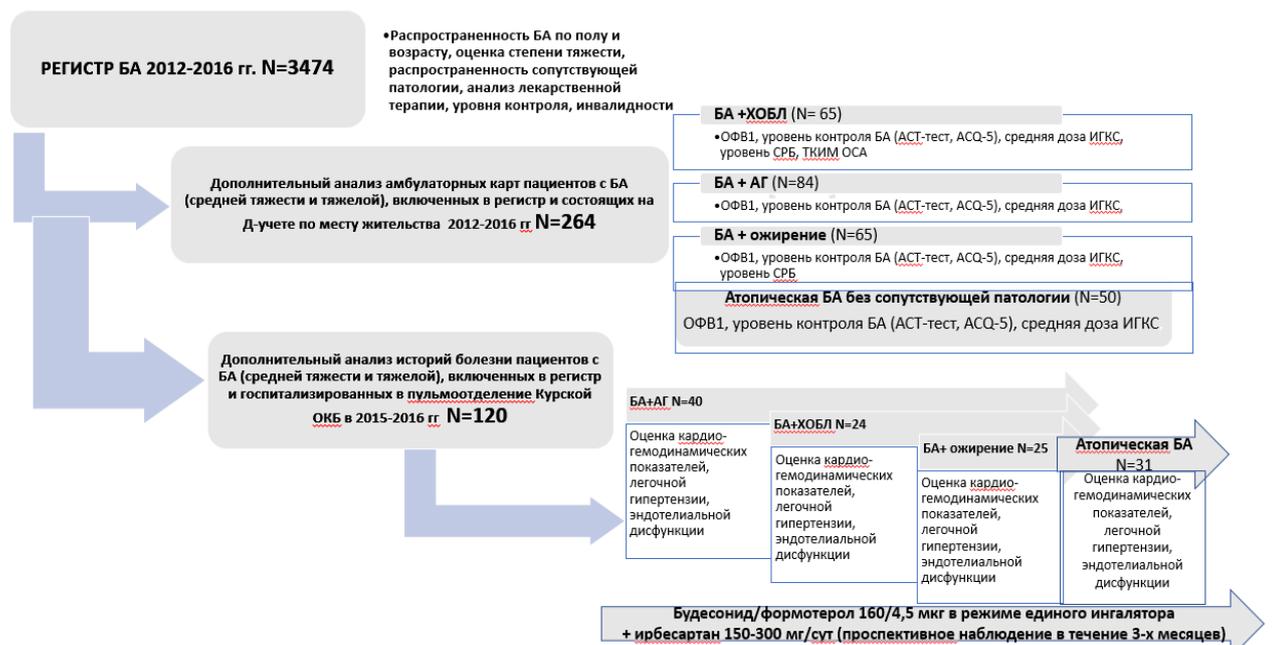


Рисунок 1. Дизайн исследования.

### 2.3 Методы статистического анализа материала

Статистическая обработка полученных результатов исследования производилась на ПК с использованием программного обеспечения общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики (Поллард Дж., 1982; Рунион Р., 1982) и стандартных пакетов

прикладного статистического анализа с использованием статистических программ Statgraphics Plus for Windows 3.0, "STATISTICA 7.0", а также с помощью компьютерной программы "EXCEL-2000" (по книге Stanton A. Glantz). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Параметры распределения анализируемых признаков указывались в виде среднего значения  $\pm$  среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ),  $n$  – объем выборки (численность группы). Статистическая значимость результатов исследования оценивалась на основании типа распределения. Для сравнения более одной пары средних величин использованы методы множественного сравнения – критерий Ньюмена-Кейлса; для множественного сравнения с контрольной группой критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Производили корреляционный анализ, позволяющий оценить зависимость одной переменной от другой, с представлением результатов в виде коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Знак коэффициента корреляции показывал направление связи (прямая или обратная), а абсолютная величина – тесноту связи от  $-1$  до  $+1$ . При получении значения коэффициента корреляции равного 0 делался вывод об отсутствии связи. Рассчитывалась статистическая значимость корреляции. Различия между группами пациентов признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки терапевтического воздействия проведен анализ повторных измерений, где сравнению подлежало состояние каждого больного до и после лечения, что значительно повышает чувствительность статистических критериев. Располагая парами наблюдений пациентов, изменения выявлялись с использованием парного критерия Стьюдента, вычисляя величину изменений признака для каждого пациента. На основании значений описанных выше критериев значимости оценивали вероятность ( $p$ ) справедливости нулевой гипотезы. Если значение критерия превышало критическое, нулевую гипотезу отклоняли, при этом различия между группами пациентов признавали статистически значимыми.

## ГЛАВА 3. РЕГИСТР БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

### 3.1 Роль регистра бронхиальной астмы в оценке распространенности заболевания и формирования отчетности

Результаты заполнения регистрационных карт врачами первичного звена показали, что в 2012-2016 г. были учтены 3474 пациента БА, обратившихся за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения города Курска и Курской области. В процессе внедрения регистра 1 раз в квартал проводились рабочие встречи по правильности заполнения индивидуальных регистрационных карт, а также образовательные мероприятия по проблеме астмы как с пульмонологами, так и с терапевтами (лекции, школы, семинары в интерактивной системе, вебинары).

По данным регистра показатель распространенности бронхиальной астмы на 1000 взрослого населения в Курской области составил 3,55.

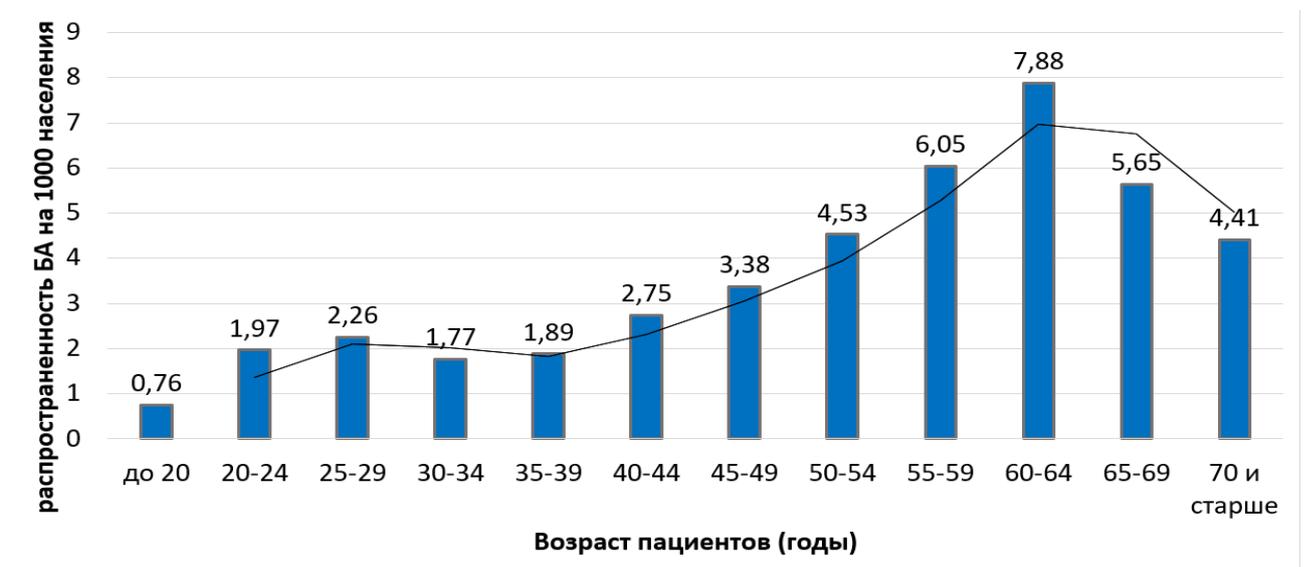


Рисунок 2. Распространенность БА по возрастам среди взрослого населения Курской области (по данным регистра БА 2016 г.)

В ходе выполнения работы и последующего анализа данных регистра выявлена неравномерность распределения показателя распространенности БА в разных возрастных группах. По данным регистра, показатель

распространенности по возрастным группам колеблется от 0,76 в группе 18-20 лет до 7,88 на 1000 населения в группе 60-64 года (рисунок 2).

Как видно из рисунка 2, распространенность БА среди пациентов молодого возраста гораздо меньше, чем среди пациентов старшей возрастной группы. Пациенты трудоспособного возраста реже обращаются за медицинской помощью и реже наблюдаются врачами амбулаторной сети, чем больные старшей возрастной категории. По данным эпидемиологических исследований бронхиальной астмой чаще страдают именно люди в молодом возрасте [17], и низкая распространенность БА среди этой возрастной категории свидетельствует о недостаточном уровне диагностики и отсутствии наблюдения за значительной частью пациентов. Таким образом, внедрение регистра БА позволило создать реальную картину распространенности астмы «по обращаемости», выявить недостатки диагностики и диспансерного наблюдения за трудоспособными пациентами с БА. Создание электронной базы данных пациентов с БА позволило также упорядочить статистическую отчетность.

### **3.2. Демографическая характеристика больных, клинические и социальные особенности бронхиальной астмы по данным регистра Курской области**

Общее количество пациентов БА, включенных в регистр, составляет 3474 человека в возрасте от 18 до 87 лет; из них мужчин 35% (1232 человека), женщин 65% (2242 человека). Лица старше 60 лет составили 38% (1310 человек). Средний возраст пациентов, включенных в регистр, составил  $50,3 \pm 0,3$  года, а средняя продолжительность заболевания –  $12,4 \pm 7,9$  года. Интересные данные получены при анализе распределения в группах по стажу заболевания. Удалось установить, что большинство больных БА, включенных в регистр, имеют продолжительность заболевания до 8 лет. Это может свидетельствовать об улучшении диагностики БА за последние 8 лет, но при этом, средний возраст пациентов этой группы не отличается от среднего возраста в других группах и составляет  $50,3 \pm 0,3$  года. Эти данные следует

расценить как сохраняющуюся тенденцию к гиподиагностике бронхиальной астмы у молодой когорты пациентов.

Третья часть пациентов, включенных в регистр БА, имеют группу инвалидности (32%), а пятая часть (22%) - это инвалиды в возрасте старше 60 лет. На рисунках 3 и 4 представлено полученное распределение больных БА, включенных в регистр, по возрасту и полу.



Рис. 3. Распределение больных с бронхиальной астмой по возрасту по данным регистра Курской области (2016г).

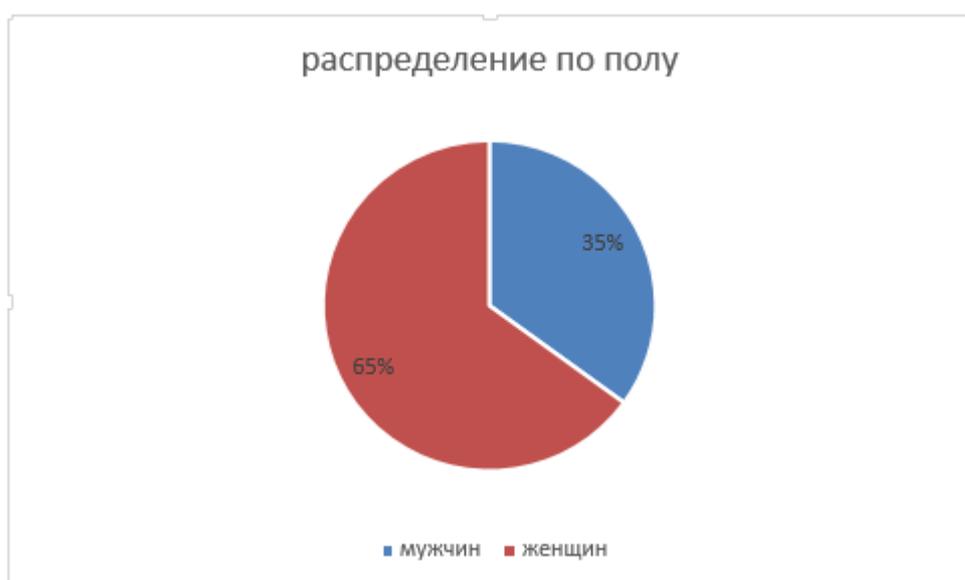


Рис. 4. Распределение больных бронхиальной астмой по полу по данным регистра Курской области (2016 год).

Как видно из рисунка 3, 65% пациентов с БА относятся к возрастной группе старше 50 лет, из них доля пациентов старше 60 лет составляет 37,7%. Лица до 20 лет составляют всего лишь 1,5% от общего количества зарегистрированных пациентов с БА. В то же время известно, что БА чаще возникает именно в молодом возрасте [102], и низкий процент зарегистрированных пациентов в этой возрастной группе свидетельствует о гиподиагностике ранней, более легкой степени тяжести заболевания. Возможно, одной из причин такой ситуации является отсутствие преемственности при передаче подростка из детской поликлиники во взрослую сеть. Выявлена низкая распространенность БА в возрасте от 30 до 39 лет, на эту возрастную группу приходится всего лишь 8,1% от общего количества зарегистрированных больных. Пациенты в возрасте от 20 до 29 лет составляют 10,3% общей группы астматиков. Вероятно, данный факт связан с недостаточным охватом врачами первичного звена динамическим диспансерным наблюдением основной, трудоспособной категории пациентов, страдающих астмой. Кроме того, сказывается отсутствие мотивации больных с легкой бронхиальной астмой регулярно посещать врача и недостаточно критическое отношение с их стороны к своему здоровью, что в дальнейшем, как правило, приводит к прогрессированию и утяжелению течения заболевания в связи с отсутствием регулярного лечения.

Важная особенность течения заболевания была установлена при анализе распространенности бронхиальной астмы среди мужчин и женщин у исследуемых возрастных групп среди городского и сельского населения Курской области (рис. 5, 6).

Как видно из рисунка 5 и 6, прослеживается четкая тенденция увеличения доли пациенток-женщин с бронхиальной астмой после 45 лет как среди городского, так и среди сельского населения Курской области. Данный факт, вероятно, обусловлен изменением гормонального статуса женщины и утратой

репродуктивной функции и свидетельствует о возрастающей роли фенотипа заболевания с «поздним дебютом» у данной когорты лиц [69, 113].

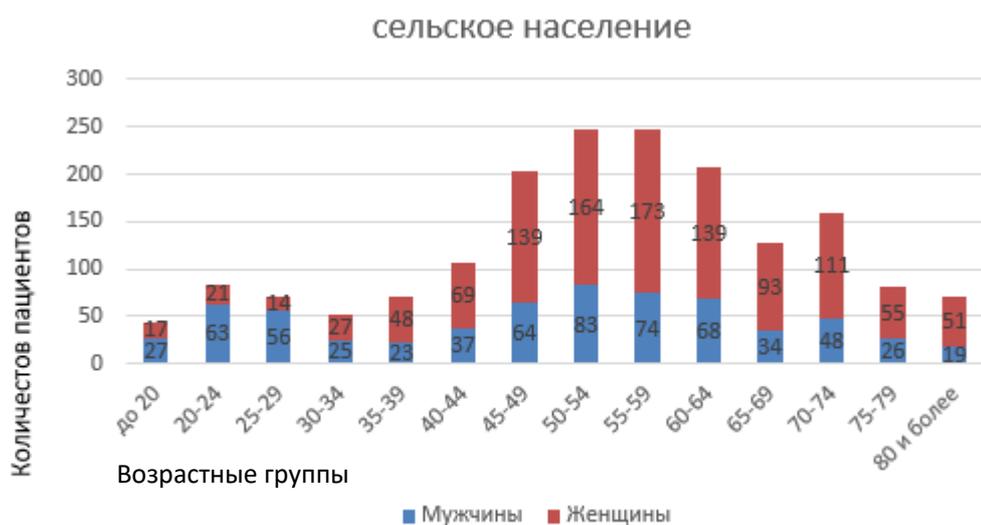


Рис. 5. Распространенность бронхиальной астмы среди мужчин и женщин различных возрастных групп Курской области.



Рис. 6. Распространенность бронхиальной астмы среди мужчин и женщин различных возрастных групп города Курска.

По этиологическим вариантам, согласно интерпретации данных участковыми терапевтами, участвующими в заполнении регистра, у 967 (27,8%) пациентов имеет место экзогенная БА, эндогенный вариант

зарегистрирован у 1133 (32,7%) больных, смешанная форма - у 1353 (38,9%) и аспириновая бронхиальная астма - всего у 21 (0,6%) человека.

В процессе уточнения правильности формулировки диагноза, выявления сопутствующего аллергического ринита, поллиноза, полипозной риносинусопатии и наличия непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), распределение по клиническим вариантам течения оказалось иным. Преобладали больные с экзогенной БА: 1475 (42,5%) человек. В группе с эндогенной бронхиальной астмой оказался 941 (27,1%) пациент, количество больных с аспириновой бронхиальной астмой возросло до 124 (3,6%), смешанная форма астмы была диагностирована у 934 (26,8%) пациентов.

Специальный интерес вызывало изучение степени тяжести БА (рис.7).



Рис. 7. Распределение бронхиальной астмы по степени тяжести по данным регистра Курской области (2016 г.).

Согласно регистру БА, легкая интермиттирующая БА установлена у 231 (7%) больных, легкая персистирующая БА у 425 (12%), астма средней степени тяжести - у 1517 (44%) и тяжелое течение БА констатировано у 1301 (37%) пациентов. Однако, в ходе анализа заполнения данных регистра выявлено, что показатели функции внешнего дыхания, значения которых учитываются при определении степени тяжести астмы и текущего уровня ее контроля,

определялись не всегда регулярно. Так, по данным регистра 2012 г., наличие данных по ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ имелись лишь у 29,4% больных, включенных в регистр. Следует отметить, что в 2016 г. ОФВ<sub>1</sub> исследовали уже у 1534 (44,2%) пациентов, а мониторинг ПСВ в амбулаторных условиях проводилось у 56% пациентов. 352 (10,1%) больных имели личный пикфлоуметр и мониторировали течение астмы в домашних условиях. Отмечена положительная корреляция продолжительности заболевания со степенью тяжести бронхиальной астмы: с увеличением стажа тяжесть астмы нарастала, коэффициент корреляции Пирсона составил 0,16.

При проведении анализа данных регистра пациентов с бронхиальной астмой в Курской области представляет особый интерес анализ основных показателей, отражающих характер течения и тяжесть БА, в частности это количество внеплановых визитов к врачу из-за ухудшения состояния здоровья, количество госпитализаций, связанных с обострением БА, количество вызовов скорой медицинской помощи.

В настоящее время, регулярное, как правило, 1 раз в месяц, посещение поликлиники для больного БА является обязательным для получения льготного рецепта на лекарственные препараты. Кроме того, возможны внеплановые визиты в связи с ухудшением состояния. За 2016 год было зарегистрировано 1528 обострений, требующих экстренных обращений к врачу, из них в поликлинику обратились 49,6% пациентов (общее число больных 3474), количество внеплановых обращений за год составило для одного пациента от 1 до 12 раз, в среднем  $2,27 \pm 0,04$  за год на одного больного. В 2012 г. внеплановых визитов было 1151 (при этом общее количество больных в регистре было меньше – 1940 человек), обращались в поликлинику 67,2% пациентов от 1 до 20 раз в течение года, в среднем  $3,90 \pm 0,03$  (таблица 1).

Таблица 1.

Количество неплановых визитов к врачу и количество обращений за медицинской помощью на одного больного в динамике за период 2012-2016 г.г.

Количество больных в регистре	Неплановые визиты к врачу, %	Количество обращений на одного больного ( $M \pm m$ )
2012 г. N = 1940	67,2	3,90±0,03
2016 г. N = 3474	49,6	2,27±0,04*

Примечание: \* - достоверность различий между группами при сравнении показателей ( $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы 1, количество неплановых визитов к врачу в 2016 году в сравнении с 2012 годом сократилось как на одного больного, так и в процентном отношении среди общего количества пациентов, состоящих на учете, хотя в консультации врача в связи с ухудшением состояния нуждается почти каждый второй пациент. Необходимо отметить положительную динамику и в количестве обращений за скорой медицинской помощью: если к ее услугам прибегали в 2012 г. 51,7% больных БА, то в 2016 г. этот показатель уменьшился почти вдвое и составил 21,1%.

Представляет особый интерес изучение проблемы инвалидности при БА. Общее количество больных – инвалидов среди пациентов с БА – 1123 человека (32%). Пациенты, являющиеся инвалидами, значительно старше, их средний возраст составил  $60,7 \pm 0,2$  лет по сравнению с лицами, не имеющими группу инвалидности: их средний возраст  $47,5 \pm 0,4$  года. Длительность заболевания в группе инвалидов больше, в среднем это  $14,5 \pm 0,3$  года, а у не инвалидов стаж астмы составил  $5,4 \pm 0,2$  года. Отмечено более тяжелое течение астмы у инвалидов, что подтверждается более частыми обострениями:  $2,57 \pm 0,2$  на одного больного, у пациентов без инвалидности данный показатель составил

1,79 ± 0,3; к вызовам СМП инвалиды прибегают почти в 2 раза чаще. Несмотря на группу инвалидности, большая часть 653 (58%) пациентов по-прежнему заняты в социально-экономической сфере и являются социально-активными. Среди пациентов БА, имеющих группу инвалидности, преобладает 2-я группа - 602 (53,6 %) пациента, 3-ю группу имеют 36,4% и 1-ю составляют наиболее тяжелые больные – 11 человек (10%). Отличия в группах инвалидов по основным показателям, характеризующим течение астмы, отражены в таб. 2.

Как видно из таблицы 2, имеются достоверные отличия в группах по возрасту. Более частые обострения, требующие вызова СМП, имеют место у пациентов 1-й группы. По количеству обострений и вызовов СМП на одного больного, пациенты, имеющие 2-ю и 3-ю группы инвалидности, существенно не отличаются.

Таблица 2

Показатели, характеризующие течение астмы в зависимости от группы инвалидности, М ± m

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
Возраст, лет	70,2 ± 2,3*	62,1 ± 0,2*	48,8 ± 0,8*
Количество обострений в год на 1 больного	3,2 ± 0,2*	2,6 ± 0,1	2,3 ± 0,2*
Количество вызовов СМП в год на 1 больного	6,2 ± 0,9*	5,4 ± 0,2	4,1 ± 0,4*

Примечание: СМП - скорая медицинская помощь, \* - p<0,05- достоверность различий между группами.

При анализе причин инвалидности установлено, что 353 (31%) пациентов имеют группу инвалидности по «общему заболеванию», а не только вследствие тяжелой астмы; у 84,5% больных имеется сопутствующая патология внутренних органов. Среди пациентов без группы инвалидности сопутствующие внелегочные заболевания выявлены в 57,5% случаев. Число

пациентов, умерших с диагнозом бронхиальная астма, в Курской области составляет от 23 до 33 человек в год. Непосредственной причиной смерти в 83,6% случаев является легочно-сердечная недостаточность, на втором месте как непосредственная причина смерти стоит онкология 7,4%, затем травма – 6,6% и только у 2,4% причиной смерти стало тяжелое обострение БА (это 1-2 человека в год).

Проведен анализ уровня текущего уровня контроля БА при заполнении анкет пациентов, включенных в регистр БА Курской области. Контролируемое течение БА по результатам АСТ-теста констатировано только у одной трети пациентов (35 %), у половины пациентов, включенных в регистр, удалось достичь частичного контроля (51%), у 14 % пациентов, несмотря на проводимую терапию, астма имеет неконтролируемое течение. Средние значения АСТ-теста у пациентов с легким интермиттирующим течением БА составили  $23,3 \pm 1,3$  балла, легким персистирующим  $21,4 \pm 0,6$  балла, в случае БА средней тяжести  $19,4 \pm 2,2$  балла, а у пациентов с тяжелой БА  $16,7 \pm 2,6$  балла. Получена положительная корреляционная связь между тяжестью БА и отсутствием контроля над заболеванием (коэффициент корреляции Пирсона  $r=0,48$ ). Корреляционной зависимости между длительностью заболевания и отсутствием контроля получено не было (коэффициент корреляции Пирсона составил 0,09).

Представляет интерес спектр лекарственных препаратов, назначаемых пациентам БА по данным регистра Курской области. В ходе проведенного анализа данных регистра установлено, что только 67% получали противовоспалительную базисную терапию, а остальные 33 % больных использовали только симптоматические препараты ( $\beta_2$ -агонисты короткого действия и короткодействующий эуфиллин), что недопустимо, так как эти препараты только купируют симптомы, не оказывая никакого противовоспалительного действия, и при этом имеют выраженный кардиотоксический эффект. Анализируя терапию в зависимости от степени тяжести БА, мы получили следующие данные: до 6% пациентов с легкой

астмой и 34% с умеренным течением БА получают ИГКС, причем половина этих назначений идет в составе фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА. В случае астмы средней тяжести и тяжелой БА доля назначений фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА становится преобладающей и составляет 53% и 67% соответственно, монотерапия ИГКС в этих случаях уходит на второй план и составляет не более 21% и 15%. Больные с БА средней тяжести получали базисную терапию только в 86% (фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА назначались в 2 раза чаще, чем монотерапия ИГКС; 12 % использовали системные стероиды, 3% тройную терапию с добавлением тиотропия к ИГКС/ДДБА), пациентам с тяжелой БА базисная терапия была назначена в 100% случаев, фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА использовались в 4,5 раза чаще, чем монотерапия ИГКС, 55% получали системные стероиды, тройная терапия (ИГКС/ДДБА + ДДАХ) применялась в 23% случаев тяжелой астмы.

Использование КДБА остается приоритетным направлением симптоматической терапии и составляет от 63% в случае легкой астмы до 98% при астме тяжелого течения. Между тем, побочные эффекты чрезмерного использования КДБА, особенно при отсутствии или недостаточности базисной терапии, могут стать фатальными для пациентов. К ним относятся аритмии и вазодилатация, в особенности в сочетании с гипоксией и гипокалиемией, снижение регуляции  $\beta_2$ -рецепторов, ведущее к тахифилаксии, уменьшению ответа на  $\beta_2$ -агонист, в результате чего пациент принимает все большее количество доз, нестабильность легочной функции, связанная с повышенным риском обострений. Регулярный прием (4 раза в день) КДБА в течение 6 недель приводит к повышению числа эозинофилов в мокроте, усилению раннего и позднего аллергического ответов уже после одной недели регулярного приема КДБА. Постоянное использование только КДБА может ухудшить контроль астмы, увеличить воспаление, смертность от астмы. Чрезмерное использование КДБА для купирования приступа приводит к позднему обращению за медицинской помощью при обострении. Увеличение же приверженности

пациентов базисной терапии ИГКС на 25% по данным Barnes C. et al. (2015 г.) снижает риск нежелательных исходов на 11%, частоту курсов оральных кортикостероидов на 25%, количество смертей от астмы на 54%. Регулярный прием ИГКС приводит к уменьшению госпитализаций на 31% и на 39% снижает частоту повторных госпитализаций [4, 83].

Анализируя уровень достижения контроля на той или иной базисной терапии, мы получили сопоставимые показатели достижения контролируемого течения астмы на терапии ИГКС как в качестве монотерапии (26%), так и в составе фиксированных комбинаций ДДБА/ИГКС (28%). Следует отметить, что терапия фиксированными комбинациями имеет более лучший комплаенс со стороны пациентов и ведет к уменьшению дозы ИГКС, поэтому ее следует рассматривать в качестве приоритетной в случае терапии БА среднего и тяжелого течения [4, 45, 71, 78].

Таким образом, внедрение регистра БА выявило существенные недостатки в диспансерном наблюдении за пациентами трудоспособного возраста и позднюю диагностику астмы в Курской области. Несмотря на регулярное проведение образовательных программ, присутствуют ошибки в определении клинического варианта бронхиальной астмы, а также верификации степени тяжести, не всегда адекватно учитываются критерии GINA. Исследование функции внешнего дыхания проводится менее чем у половины пациентов (44,2%). Имеет место снижение количества неплановых визитов к врачу в связи с ухудшением течения астмы, вызовов СМП, числа госпитализаций, однако, эти показатели все еще остаются высокими, а это свидетельствует о том, что у большинства больных течение астмы остается неконтролируемым. У 23% пациентов причиной инвалидности является не БА, а сопутствующая тяжелая соматическая патология.

### 3.3. Распространенность сопутствующей патологии при бронхиальной астме по данным регистра Курской области

Исследование у пациентов БА сопутствующей патологии выявило у 2572 (74%) человек наличие заболеваний, присутствие которых может отягощать течение астмы и затруднять достижение контроля, а при их обострении способствовать неконтролируемому течению астмы (Рис. 8).

Сочетание БА и ХОБЛ выявлено у 803 пациентов (23,1%), БА и АГ у 812 пациентов (23,4%), БА и ожирения у 193 пациентов (6%). У 594 пациентов (17,1%) выявлена множественная коморбидная патология, когда имеет место присутствие у одного пациента с БА артериальной гипертензии, ИБС и ХОБЛ.

Выявлены различия в течении астмы у лиц с сопутствующей патологией и без нее.



Рис. 8. Распространенность сопутствующей патологии при бронхиальной астме по данным регистра Курской области.

Средний возраст пациентов, страдающих БА без коморбидной патологии, был достоверно ниже, чем у астматиков с сопутствующими заболеваниями, соответственно  $38,7 \pm 0,3$  и  $57,1 \pm 0,2$  года. Достоверно меньше была длительность заболевания БА в этой группе –  $6,55 \pm 0,3$  года в сравнении с больными, имеющими сопутствующую внелегочную патологию –  $12,27 \pm 0,3$  года. Сочетание нескольких заболеваний чаще отмечено у женщин – в 58% случаев, чем у мужчин – 42% (таблица 3).

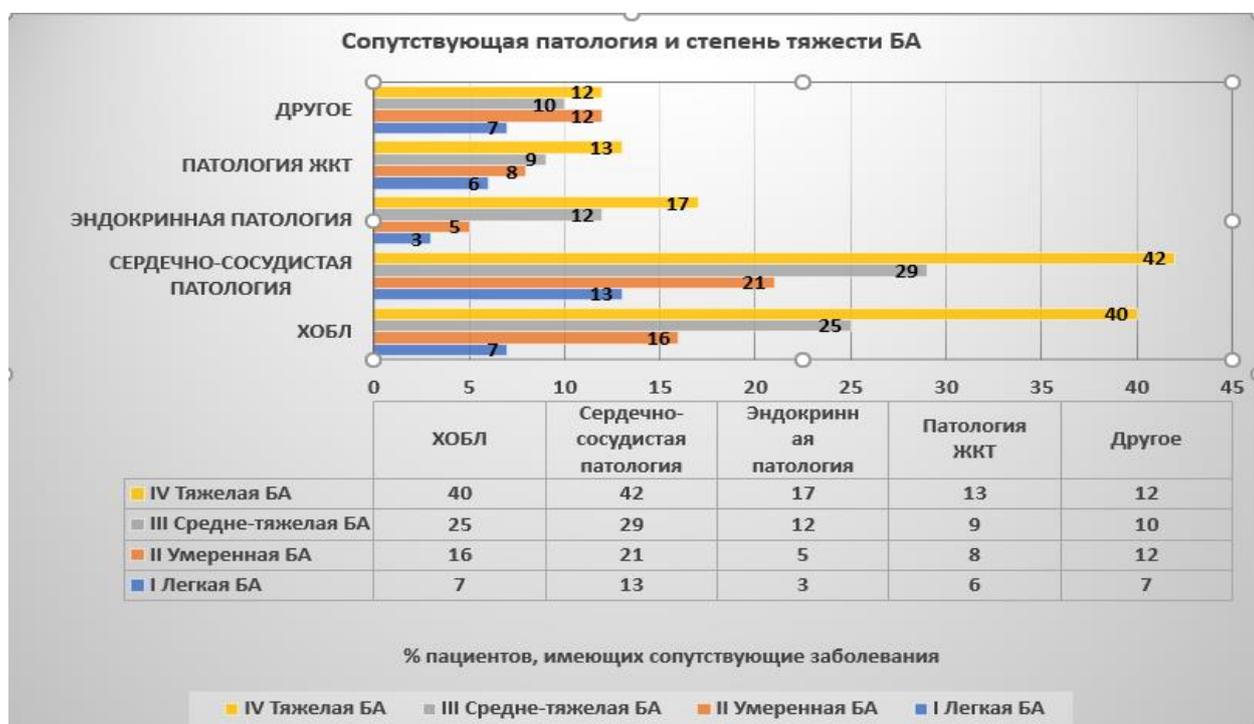
Таблица 3

Характеристика пациентов БА без сопутствующих заболеваний и имеющих сопутствующую патологию

Пациенты БА. n = 3474, абс., %	Возраст, лет M ± m	Муж. абс. %	Жен. абс. %	Стаж БА, M ± m
Нет сопутствующей патологии 902 (26%)	$38,7 \pm 0,3$	331 (36,7%)	571 (63,3%)	$6,55 \pm 0,3$
Есть сопутствующая патология 2572 (74%)	$57,1 \pm 0,2^*$	1081 (42,0%)	1491 (58,0%)	$12,27 \pm 0,3^*$

Примечание: БА - бронхиальная астма, \* - достоверность различий между группами,  $p < 0,001$ .

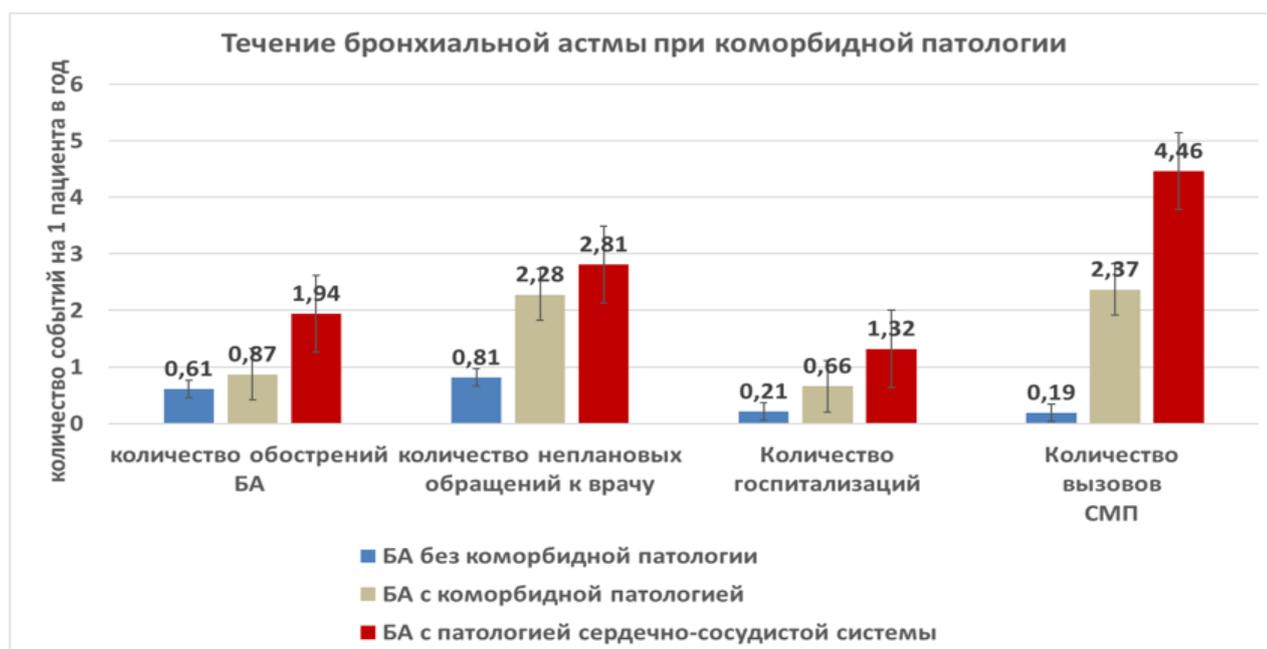
Отсутствие регулярного динамического диспансерного наблюдения за данной категорией населения, занятой в социально-активной деятельности, приводит не только к несвоевременной поздней диагностике БА, но и к гиподиагностике других серьезных заболеваний, в частности, патологии сердечно-сосудистой системы. Отмечено, что у 57% пациентов, имеющих заболевания ССС, длительность течения БА составляла более 8 лет. При анализе форм БА при отсутствии патологии со стороны других органов преобладала экзогенная бронхиальная астма (ЭкБА) - 74,6%; у 22,4% - диагностирован эндогенный вариант БА (ЭнБА) и аспириновая БА всего у 3 % человек. Картина изменяется при появлении сопутствующей патологии: значительно снижается удельный вес ЭкБА и составляет всего 18,9%; при этом увеличивается число ЭнБА и АсБА - 65,9% и 15,2% соответственно. Возможно, это связано с преобладанием неаллергенных триггеров, влияющих на течение БА, а также с обострениями сопутствующей патологии, приводящими к неконтролируемому течению астмы, позволяющими специалистам трактовать клинические варианты именно так.



**Рис. 9.** Взаимосвязь сопутствующей патологии и степени тяжести бронхиальной астмы по данным регистра Курской области.

Как видно из рисунка 9, сочетание у пациентов нескольких патологий приводит к взаимоотношению заболеваний, и категория лиц, имеющих тяжелое и среднетяжелое течение астмы, в случае сочетанной патологии увеличивается в 2 - 3 раза. Высока распространенность сочетания БА с патологией ССС - 35% среди женщин и 25% среди мужчин. Наибольшее количество в этой группе больных с тяжелым течением БА - 42%, средней степени тяжести - 29%, а астма легкого течения всего у 13% пациентов. Следует отметить, что наличие сопутствующих заболеваний не только существенно изменяет клиническую картину и течение астмы, но и в значительной степени определяет прогноз трудоспособности и жизни пациентов. Число больных, имеющих группу инвалидности, значительно выше среди лиц с сопутствующей патологией и составляет 1450 (44,3%) в сравнении с пациентами без коморбидности - 376 (13,1%). В группе с патологией органов кровообращения инвалидов – астматиков и того больше - 64 %, из них инвалиды 1 группы - 3%; 2 группы - 53%, 3 группы - 23%.

Интересен анализ основных показателей, характеризующих течение астмы за прошедший год в сравниваемых группах.



**Рис. 10.** Течение бронхиальной астмы при наличии или отсутствии сопутствующей патологии.

Проведена оценка зависимости течения бронхиальной астмы (обострения, внеплановые визиты к врачу, госпитализации, вызовы скорой помощи) от наличия сопутствующей патологии. Данные представлены на рисунке 10 и в таблице 4.

Как видно на рисунке 10, пациенты с БА при наличии коморбидности достоверно чаще имели обострения, чаще внепланово обращались к врачу, госпитализировались и прибегали к вызову скорой помощи, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 4.

Основные показатели, характеризующие течение бронхиальной астмы при коморбидной патологии

Всего пациентов БА (n = 3474)	Количество обострений на 1-го пациента/год M ± m	Количество неплановых обращений на 1-го пациента/год M ± m	Количество госпитализаций на 1-го пациента/год M ± m	Количество вызовов СМП на 1-го пациента/год M ± m
Без сопутствующей патологии (n = 902)	0,61±0,02	0,81±0,02	0,21±0,01	0,19±0,02
С сопутствующей патологией. (n = 2572)	0,87±0,05*	2,28±0,05*	0,66±0,03*	2,37±0,12*
Из них с патологией ССС (n= 1105)	1,94±0,03*	2,81 ±0,03*	1,32 ± 0,04*	4,46±0,17*

Примечание: БА - бронхиальная астма; ССС - сердечно-сосудистая система;

\* - достоверность различий в сравнении с группой БА без сопутствующей патологии, p<0,001.

Количество обострений БА на одного больного в год составило  $0,61 \pm 0,02$  в группе без сопутствующей патологии и  $0,87 \pm 0,05$  у лиц, имеющих ее; у пациентов с заболеваниями органов кровообращения этот показатель еще больше:  $1,94 \pm 0,03$ . К услугам скорой медицинской помощи пациенты, имеющие патологию сердечно-сосудистой системы, прибегали также более часто –  $4,46 \pm 0,17$  вызова в год на 1-го пациента. Третья часть пациентов с сопутствующей патологией сердца и сосудов (33,9%) имели госпитализации, в среднем  $1,32 \pm 0,04$  на одного больного в год, в отдельных случаях до 3 - 4 раз в году.

При изучении распределения по основным нозологическим формам кардиальной патологии выявлено следующее: ИБС стенокардия зарегистрирована у 40,9% больных; ИБС инфаркт миокарда – в анамнезе был у 3,3%; нарушение ритма - у 11,4%; гипертоническая болезнь – у 73,5%; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - диагностирована у 32%. Наиболее часто встречались следующие сочетания заболеваний ССС: ИБС+ГБ - у 37% пациентов; ИБС +ГБ+ ХСН у 33% больных, на сочетание других вариантов приходится от 3 до 9%. Диагноз заболевания сердечно-сосудистой системы устанавливался кардиологом после лабораторного и дополнительного инструментального обследования. Для уточнения патологии сердечно-сосудистой системы больным проводилась ЭКГ (в 95%), у почти половины больных был определен липидный спектр крови (49%), а также проводились следующие методы обследования: ЭхоКГ (32%) и холтеровское мониторирование ЭКГ (11%). У части больных (34%) уже имелись данные исследования липидного спектра крови, у них выявлено повышение уровня холестерина ( $5,3 \pm 1,27$  ммоль/л) и ЛПНП ( $3,2 \pm 1,17$  ммоль/л), в то время как уровни ТГ ( $1,3 \pm 0,7$  ммоль/л) и ЛПВП ( $1,5 \pm 0,31$ ) были в пределах нормы. Согласно заключениям специалистов, по степеням гипертонической болезни больные распределялись следующим образом: I степень - у 16%, II степень - у 63,6% и III степень – у 20,4%. Проявления хронической сердечной

недостаточности по классификации NYHA диагностированы у 15% - 1 ст., II ст. у 13%, III ст. у 4%. Больных с IV стадией хронической сердечной недостаточности не зарегистрировано. Следует отметить, что у 26% больных кардио-васкулярная патология была диагностирована до выявления БА, у 4% одновременно с БА и у 43% после верификации БА. Исследование дыхательной функции в течение предшествующего года (спирометрия) проводилось только у 18,3% от общего количества страдающих астмой пациентов, в группе с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы - в 77%, а у инвалидов - в 100% (это, вероятно, связано с требованиями бюро МСЭ). Вентиляционная недостаточность (ВН) I ст. диагностирована у 28% больных, ВН II ст. у 52% и III ст. у 20% согласно данным исследования функции легких. При изучении осложнений БА выявлялась наиболее часто эмфизема легких - 60%, в 9% - хроническое легочное сердце, у 19% пациентов верифицирована сформировавшаяся стероидозависимость, и только в 2% случаев осложнений не имелось. Выявление такого осложнения, как хроническое легочное сердце у больных БА, объяснялось присутствием сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Из всех больных, имеющих хроническое легочное сердце, в стадии компенсации находилось 26%, субкомпенсации 74%, в стадии декомпенсации больных не было.

Отдельно мы проанализировали подход к терапии БА при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (табл.5).

Большинство больных получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), являющиеся основными базисными препаратами в лечении БА. Однако, их сочетание с другими препаратами было не всегда рациональным. Назначение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия рекомендовано только по потребности, а, как видно из представленной таблицы 5, 26% использовали их регулярно в сочетании с ИГКС. Значительно реже назначались ИГКС в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия - всего 6%; или фиксированные комбинации ИГКС/ДБА (серетид и симбикорт).

Достаточно значима доля - 6% лиц, получающих только системные глюкокортикостероиды (сГКС), что крайне нежелательно, так как они обладают выраженными побочными системными эффектами.

Таблица 5.

Распределение лекарственных препаратов, применяемых в лечении бронхиальной астмы в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы

Группы препаратов	Количество пациентов, %
$\beta_2$ - агонисты короткого действия	6
Теофиллины короткого действия (эуфиллин)	5
Пролонгированные теофиллины (теотард, теопек)	0
$\beta_2$ -агонисты короткого действия + пролонгированные теофиллины	2
ИГКС + $\beta_2$ - агонисты короткого действия	26
ИГКС + $\beta_2$ - агонисты длительного действия	6
ИГКС + $\beta_2$ - агонисты короткого действия + пролонгированные теофиллины	20
сГКС+ $\beta_2$ -агонисты короткого действия	6
ИГКС +сГКС + $\beta_2$ -агонисты короткого действия	14
ИГКС+сГКС + $\beta_2$ -агонисты длительного действия	2
Комбинированные препараты ИГКС/ДДБА (Серетид, Симбикорт)	13

Примечание: ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС - системные глюкокортикостероиды

Интересные данные получены в результате анализа терапии кардиальной патологии до диагностики БА. Более половины пациентов получали  $\beta$ -адреноблокаторы - препараты, которые при длительном применении могут

вызывать гиперреактивность бронхов и формировать бронхиальную обструкцию, а 42% - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), частым побочным действием которых является кашель. После установления диагноза БА в терапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных БА наиболее часто назначались ингибиторы АПФ - 66% и диуретики - 62%. Редко использовались антагонисты кальция - лишь в 30% случаев, нитраты - у 8% больных, антиагреганты (аспирин) - 35%, сердечные гликозиды (дигоксин) - 2%,  $\beta$  - блокаторы не назначались. Коморбидные заболевания оказывают значительное влияние на течение БА. Все это актуализирует важность комплексного исследования взаимосвязи органов и систем организма в условиях полиморбидной патологии.

Заболевания органов пищеварения также являются одним из наиболее частых и тяжелых, разнообразных клинически, видов патологических процессов, сочетающихся с астмой [14]. Из общего количества пациентов, включенных в регистр, патология органов пищеварения зарегистрирована у 1857 (53%), а среди всех сопутствующих заболеваний она составила 87,5%. К патологии гастродуоденальной системы с весьма вероятной патогенетической связью с БА были отнесены гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжа пищеводного отдела диафрагмы (ПОД) и др. (таблица 7).

Как видно из таблицы 7, ведущие позиции по частоте встречаемости имели хронический гастрит и холецистит. Сочетание комбинаций нескольких заболеваний органов пищеварения отмечено у 1142 (33%) пациентов. Достоверно чаще хронические холециститы, холангиты, язвенную болезнь желудка, ГЭРБ, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) имеют пациенты более старшего возраста. Такое распределение может быть обусловлено приобретенной патологией органов пищеварения независимо от БА.

В то же время, отмечается рост количества больных с заболеваниями системы пищеварения с увеличением стажа БА. Особенно часто

регистрируется сочетанная патология у пациентов, имеющих стаж астмы более 16 лет.

Таблица 7

Частота основных заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов бронхиальной астмой

Заболевание	Количество пациентов	
	Абс.	%
Хронический гастрит	1186	34
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	82	2
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	22	0,6
Холангит	113	3
Холецистит	1134	33
Язвенная болезнь	408	12
Паразитарная инвазия	489	14

Всего у 104 (3%) больных, по данным регистра, имеются такие заболевания как ГЭРБ и грыжа ПОД, хотя известно, что у пациентов БА распространенность ГЭРБ значительно выше и варьирует от 30 до 90%. Выявленные данные указывают на необходимость более полного обследования пациентов БА с целью ранней диагностики как астмы, так и сопутствующей патологии, своевременного проведения диагностических мероприятий и назначения адекватной терапии как БА, так и фоновой патологии.

## ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

---

Проведенное в г. Курске исследование ставило перед собой задачу оценить количественный и качественный характер реальных врачебных назначений поддерживающей противоастматической терапии у взрослых пациентов наряду с выявлением клинико-лабораторных характеристик различных фенотипов бронхиальной астмы. Данные, полученные из регистра о фармакотерапии БА, включают в себя весь спектр используемых в настоящее время в терапии астмы лекарственных средств. Одной из целей настоящего исследования являлось проведение анализа базисной терапии различных фенотипов бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. Согласно данным регистра Курской области, 67% пациентов БА получают противовоспалительную базисную терапию, однако ее объем не всегда соответствует современным рекомендациям. При анализе данных регистра установлено, что имеет место недостаточное назначение комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА. Как препараты выбора для базисной ингаляционной глюкокортикостероидной (ИГКС) терапии у 52,3% больных использовался флутиказона пропионат, бекламетазона дипропионат или будесонид, обладающие высоким сродством к ГКС- рецепторам и выраженной противовоспалительной активностью. 20% пациентов получали фиксированную комбинацию салметерол/флутиказона пропионат, остальные 27,7% пациентов получали комбинированный препарат формотерол/будесонид в режиме «единого ингалятора». Среднесуточная доза ИГКС (в пересчете на бекламетазон дипропионат) для больных с легким персистирующим течением заболевания составила от 250 мкг до 500 мкг, для БА средней степени тяжести – от 820 мкг до 1200 мкг, для тяжелой формы – от 1300 мкг до 2000 мкг. У части пациентов с тяжелой БА в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы ИГКС сочетали

с системными глюкокортикостероидами (СГКС). В качестве СГКС применяли пероральный преднизолон коротким курсом в дозе 0,5 мг/кг/сут. В качестве бронхолитической терапии использовали бета-2-агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол) или фенотерол/ипратропия бромид до 4-6 доз/сут.

Для оценки реальной клинической практики и комплаенса пациентов с БА был проведен анализ терапии, получаемой пациентами, ранее включенными в регистр БА и оказавшимися на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ОКБ в течение периода наблюдения. Среди госпитализированных больных постоянный прием ИГКС отмечался менее чем у половины пациентов (43,5%), СГКС – у 13,2% пациентов; 33,7% пациентов применяли ИГКС эпизодически, несмотря на врачебные назначения. Причем 87,3% пациентов, применявших ИГКС эпизодически, в качестве базисной терапии бронхиальной астмы не использовали режим «единого ингалятора»; эти пациенты получали один препарат для базисной терапии и другой для купирования симптомов, то есть 2 различных ингалятора.

В ходе настоящего исследования нами была проведена оценка врачебных назначений ИГКС-содержащих препаратов в условиях реальной клинической практики по данным регистра Курской области среди пациентов БА средней тяжести, госпитализированных в пульмоотделение ОКБ. Изучаемые когорты пациентов, выделенные при анализе данных, были поделены на следующие группы в зависимости от ИГКС, назначенного для базисной терапии бронхиальной астмы. В качестве базисной терапии первая группа пациентов получала будесонид 400 мкг/сут, вторая - беклометазона дипропионат 800 мкг/сут, третья - комбинированный препарат будесонид/формотерол (Симбикорт 160/4,5 мкг х 2 раза в день и по требованию), четвертая – флутиказон (Фликсотид) 500 мкг/сут, пятая группа получала флутиказон/салметерол (Серетид 250/50мкг х 2 раза в день), шестая в качестве базисной терапии получала небулизированный раствор будесонида 1000 мг/сут (0,5 мг/мл – 2,0 мл). Характеристика пациентов по группам исследования представлена в таблице 8.

Таблица 8

## Характеристика пациентов по отдельным группам

Показатели	I	II	III	IV	V	VI
Кол-во больных	54	29	31	4	25	13
Возраст, лет	61,72±1,9	53,0±1,8	47,54±2,2	48,5±4,21	57,12±3,2	61,46±3,1
Пол м/ж	16/38	7/22	11/20	0/4	6/19	2/11
Длительность (годы) заболевания по анамнезу	12,13±1,3	12,25±2,0	12,38±1,8	21,25±4,2	22,04±2,7	16,09±1,7
Длительность (годы) заболевания по медицинской документации	9,22±0,99	7,05±1,7	11,23±1,6	16,25±3,7	11,08±2,4	9,1±1,4

Уровень контроля БА в динамике за 6 месяцев по группам исследования представлен в таблице 9.

Таблица 9.

## Уровень контроля над БА по группам исследования

Показатели	I	II	III	IV	V	VI
Тест текущего контроля БА (АСТ)						
начало наблюдения	13,75±0,7	13,35±1,5	9,08±1,03	12,5±1,5	11,88±1,3	6,4±0,3
окончание наблюдения	18,69±0,7*	16,46±1,5*	21,47±1,03*	20,75±1,5*	15,52±2,8*	10,29±0,8*

\* - достоверность различий в группе в сравнении с началом наблюдения (до лечения),  $p < 0,05$

Таким образом, при оценке динамики уровня текущего контроля над БА за период 6-месячного наблюдения больных участковыми терапевтами с занесением данных и заполнением регистра прослеживается тенденция существенного улучшения контроля во всех группах исследования. Однако, наибольшая эффективность базисной терапии для достижения контроля над БА, констатирована при использовании комбинированного препарата Симбикорт 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора (увеличение АСТ-теста с  $9,08 \pm 1,03$  до  $21,47 \pm 1,03$ ,  $p < 0,05$ ).

С учетом гетерогенности бронхиальной астмы, выделением в последние годы различных фенотипов заболевания, в том числе с использованием кластерных моделей фенотипирования, большого количества публикаций о разном «ответе» различных фенотипов заболевания на проводимую базисную терапию, представляется актуальным проведение анализа терапии различных фенотипов бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики по данным регистра Курской области.

Сравнительная характеристика пациентов с различными клиническими фенотипами БА была проведена на основании ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, ранее включенных в регистр БА Курской области. Для анализа были отобраны 84 амбулаторные карты пациентов с сочетанием БА и АГ, 65 карт пациентов с БА и ХОБЛ, 65 с сочетанием БА с ожирением и 50 амбулаторных карт пациентов с атопической БА без сопутствующей патологии. Все пациенты имели средне-тяжелое и тяжелое течение бронхиальной астмы. Полученные данные представлены в таблице 10. Средний возраст был достоверно выше в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ –  $63,67 \pm 4,76$  года, эта же группа пациентов имела худшие показатели контроля (АСТ- теста и теста АСQ-5) несмотря на наиболее высокую среднюю дозу получаемого ингаляционного кортикостероида в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) –  $1820,00 \pm 152,14$  мкг/сут. Пациенты с атопической БА без сопутствующей патологии имели наиболее молодой возраст среди групп

сравнения -  $34,24 \pm 4,23$  года, и наиболее лучшие показатели контроля астмы при меньшей средней дозе ИГКС, составившей  $858,24 \pm 112,32$  мкг/сут.

Таблица 10.

Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов с различными клиническими фенотипами БА.

Показатель	Группа 1 БА+АГ (n=84)	Группа 2 БА+ ХОБЛ (n=65)	Группа 3 БА+ ожирение (n=65)	Контрольная группа (БА без сопутствующей патологии) (n=50)
	M±m	M±m	M±m	M±m
Возраст	$45,26 \pm 4,91^*$	$63,67 \pm 4,76^*$	$52,32 \pm 4,21^*$	$34,24 \pm 4,23$
АСQ-5, баллы	$1,32 \pm 0,47^*$	$1,46 \pm 0,30^*$	$1,35 \pm 0,12^*$	$0,76 \pm 0,30$
АСТ, баллы	$19,88 \pm 2,40$	$16,46 \pm 2,73^*$	$17,24 \pm 1,46^*$	$20,32 \pm 1,65$
ОФВ <sub>1</sub> , %	$70,39 \pm 4,40$	$53,57 \pm 5,37^*$	$58,21 \pm 2,58^*$	$72,54 \pm 4,36$
Средняя доза ИГКС, мкг/сут (по БДП)	$908,92 \pm 173,23$	$1820,00 \pm 152,14^*$	$1556,48 \pm 134,34^*$	$858,24 \pm 112,32$

Примечание: БА - бронхиальная астма, \* - достоверность различий с группой сравнения БА без сопутствующей патологии,  $p < 0,001$ .

Представляет интерес анализ таких показателей, характеризующих течение БА, как обострения, госпитализации по поводу БА, вызовы скорой помощи по поводу БА. Проведена оценка этих показателей за предшествующий наблюдению год в группах с различными клиническими фенотипами БА. Результаты представлены на рисунке 11.

## Течение бронхиальной астмы в зависимости от клинического фенотипа

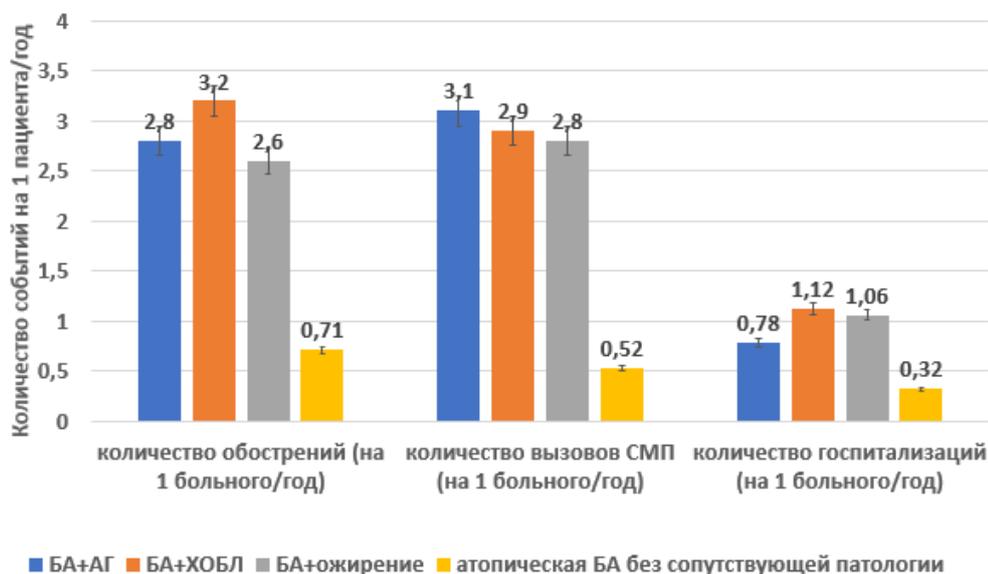


Рисунок 11. Течение бронхиальной астмы в зависимости от клинического фенотипа астмы.

Как видно на рисунке 11, пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ достоверно чаще имели обострения и чаще госпитализировались. Пациенты с сочетанием БА с АГ чаще прибегали к вызовам скорой помощи.

Так, количество обострений БА на одного больного с сочетанием БА и ХОБЛ составило  $3,21 \pm 0,04$  в год,  $2,81 \pm 0,02$  на пациента с сочетанием БА и АГ,  $2,62 \pm 0,01$  на пациента с сочетанием БА и ожирения и  $0,71 \pm 0,01$  для пациента с атопической БА без сопутствующей патологии. Количество госпитализаций по поводу БА для больных с сочетанием БА и ХОБЛ составило 1,12 на 1 пациента в год, при сочетании БА с ожирением этот показатель был 1,06 на пациента в год, для БА в сочетании с артериальной гипертензией 0,78, и в случае атопической астмы без сопутствующей патологии 0,32 на 1-го больного в год.

#### **4.1. Фенотип сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ: клинико-лабораторные характеристики и особенности лечения по данным регистра Курской области**

Данный фенотип определялся на основании выделения больших и малых критериев, перечисленных в международном документе [114], определяющим стратегию и тактику ведения пациентов с перекрестным фенотипом БА+ХОБЛ (АСО) при ретроспективном анализе амбулаторных карт пациентов, включенных в регистр Курской области. Проанализировано 65 амбулаторных карт пациентов с АСО. Нами выявлено в крови у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ статистически значимое увеличение общего количества лейкоцитов –  $9,7 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,02$ ) с относительным увеличением количества нейтрофилов, концентрации фибриногена ( $p=0,001$ ) и СРБ ( $p=0,02$ ) в сравнении с группой контроля (атопическая бронхиальная астма без коморбидной патологии). Содержание СРБ и фибриногена в контрольной группе составило  $1,5 \pm 1,25$  мг/л и  $2,11 \pm 1,17$  г/л, у пациентов с перекрестом БА и ХОБЛ –  $15,1 \pm 3,42$  мг/л и  $4,3 \pm 0,33$  г/л, соответственно. Повышенная концентрация СРБ ( $>5$  мг/л) и фибриногена ( $>4$  г/л) отмечена у 52% больных с перекрестом БА и ХОБЛ группы В, у 62% – при сопутствующей ХОБЛ группы С и у 87% – при сопутствующей ХОБЛ группы D согласно критериям GOLD-2014. В ходе проведения работы установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем СРБ и  $\text{ОФВ}_1$  ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,05$ ), слабая положительная связь между концентрацией СРБ и выраженностью одышки и симптомов по шкалам mMRC ( $r = +0,49$ ,  $p = 0,05$ ), САТ ( $r = +0,52$ ,  $p = 0,02$ ), СДЛА ( $r = +0,71$ ,  $p = 0,03$ ); между уровнем фибриногена и частотой обострений перекрестного синдрома в течение года ( $r = +0,61$ ,  $p = 0,02$ ) и СДЛА ( $r = +0,69$ ,  $p = 0,02$ ).

Биомаркеры системного воспаления у больных при сочетании бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Показатели	Контрольная группа (n=50)	БА+ХОБЛ (n=65)	P
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ л	4,9 $\pm$ 0,29	9,7 $\pm$ 1,31	0,02
Тромбоциты, $\times 10^7$ л	203,05 $\pm$ 7,19	218,35 $\pm$ 18,05	0,02
СРБ, мг/мл	1,5 $\pm$ 1,25	15,1 $\pm$ 3,42	0,001
Фибриноген, г/л	2,11 $\pm$ 1,17	4,3 $\pm$ 0,33	0,02

Таким образом, полученные данные, свидетельствующие о наличии у больных с перекрестом БА+ХОБЛ системного воспаления низкой градации, согласуются с результатами других исследований, в которых сообщается о повышении уровня СРБ и фибриногена в крови при ХОБЛ (Barnes P.J., Celli V.R., 2009; Garcia-Rio F. et al., 2010) [125, 152]. Вкладом системного воспаления можно объяснить увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА) у исследуемой группы пациентов. Так, при изучении структурно-функциональных особенностей ОСА установлено, что у больных с перекрестным фенотипом БА+ХОБЛ величина ТКИМ ОСА увеличилась на 26,7% по сравнению с контрольной группой и в среднем составила 0,98 $\pm$ 0,17 мм (в контроле – 0,75 $\pm$ 0,14 мм; p=0,01). Причем в группе пациентов с БА+ХОБЛ с сопутствующей артериальной гипертензией, величина ТКИМ ОСА была выше, чем у больных с перекрестным фенотипом БА и ХОБЛ без сопутствующей АГ, и составила соответственно 1,13 $\pm$ 0,16 и 0,87 $\pm$ 0,14 мм соответственно (p=0,02 и p=0,031). Показатель ТКИМ ОСА у больных этой группы увеличился на 39% по сравнению с контролем, что отражает вклад системного воспаления в генез сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, выявлена статистически достоверная отрицательная взаимосвязь показателей ТКИМ ОСА с показателями ФЖЕЛ (r=-0,65; p=0,01), ОФВ<sub>1</sub> (r= -0,61; p=0,03), SpO<sub>2</sub> (r= -0,27; p=0,04), а также статистически значимая положительная связь с СДЛА (r= +0,51; p=0,03), уровнем СРБ (r= +0,38; p<0,05) и фибриногена (r= +0,83; p=0,03).

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что при наличии сопутствующей ХОБЛ воспалительный ответ развивается не только в дыхательных путях, но и во всем организме [49, 64, 99, 152]. Изучаемыми остаются истоки наблюдаемого при ХОБЛ системного воспаления. Чаще других в литературе упоминается гипотеза о его «перетекании» (spillover) из легких (Donaldson G.C., 2006, Hurst J.R. et al., 2008) [50]. Результаты проведенного нами исследования показали, что при сочетании БА и ХОБЛ также сохраняется высокая активность как местного воспаления в бронхиальном дереве, так и на системном уровне. Анализируя полученные результаты, следует отметить, что процессы ремоделирования общих сонных артерий у больных перекрестным фенотипом БА и ХОБЛ характеризуются утолщением сосудистой стенки, снижением ее эластичности, что связано с системным воспалением, гипоксемией и дисфункцией эндотелия. Сочетание перекрестного фенотипа БА и ХОБЛ с артериальной гипертензией усугубляет развивающиеся нарушения в сосудах [128, 139].

При анализе активности системного воспаления в зависимости от фактора курения показана отчетливая тенденция к его усилению в группе курящих пациентов при сочетании БА и ХОБЛ (таблица 12).

Таблица 12.

Влияние курения на уровень маркеров системного воспаления в сыворотке крови.

Маркеры воспаления	Курильщики (n=59)	Не курят (n=6)
Лейкоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	11,03±2,0	7,23±1,68
Фибриноген (г/л)	4,91±0,89*	3,25±0,56
СОЭ (мм/ч)	17,72±2,60	11,94±2,00
СРБ (мг/л)	15,1±1,5	3,45±0,8

\*p <0,05 достоверность различий с группой некурящих пациентов

Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что курение является одной из значимых причин, поддерживающих воспаление как в бронхиальном дереве и легких, так и на системном уровне.

В ходе проведенного ретроспективного анализа данных амбулаторных карт отдельных пациентов, включенных в регистр Курской области, установлено, что базисную противовоспалительную терапию получали 78% пациентов при сочетании БА с ХОБЛ, а 22 % - только симптоматическое лечение –  $\beta_2$  - агонисты короткого действия и их комбинацию с короткодействующим М-холинолитиком (Беродуал Н) и эуфиллином, что представляется неоправданным, так как эти препараты не оказывают никакого противовоспалительного действия (табл. 13).

Таблица 13

Распределение лекарственных препаратов, применяемых в лечении  
бронхиальной астмы в сочетании с ХОБЛ

Группы препаратов	Количество пациентов, %
$\beta_2$ - агонисты короткого действия	9
Теофиллины короткого действия (эуфиллин)	8
Пролонгированные теофиллины (теотард, теопек)	0
$\beta_2$ агонисты короткого действия + пролонгированные теофиллины	5
ИГКС + $\beta_2$ - агонисты короткого действия	15
ИГКС + $\beta_2$ - агонисты длительного действия (Серетид, Симбикорт, Фостер)	18
ИГКС + $\beta_2$ - агонисты длительного действия (Серетид, Симбикорт, Фостер) + тиотропия бромид	27
сГКС+ $\beta_2$ -агонисты короткого действия	7
ИГКС +сГКС + $\beta_2$ -агонисты короткого действия	8
ИГКС+сГКС + $\beta_2$ -агонисты длительного действия	3

Примечание: ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС - системные глюкокортикостероиды

Большинство больных использовали ИГКС как основные базисные препараты в терапии БА. При этом 15% получали планово КДБА в сочетании с ИГКС. Вероятно, это связано с сопутствующей ХОБЛ, требующей усиления бронхолитической терапии, которое, по данным регистра Курской области, производилось за счет дополнительного применения коротко-действующих препаратов. Достаточно высока доля (18%) пациентов, находящихся на системных глюкокортикостероидах (сГКС), что нежелательно в связи с их выраженными побочными эффектами. Вероятно, их применение связано с более тяжелым течением бронхиальной астмы при сопутствующей ХОБЛ. Своеобразной альтернативой для пациентов с тяжелым течением заболевания является назначение тройной комбинации ИГКС/ДДБА + тиотропия бромид согласно текущим рекомендациям GINA и Российским Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 года [72]. По данным регистра Курской области, подобное рациональное сочетание назначалось пациентам с сочетанием БА и ХОБЛ в 27% случаев.

#### **4.2. Фенотип сочетания бронхиальной астмы и ожирения: клинико-лабораторные характеристики и особенности лечения по данным регистра Курской области**

В соответствии со значением ИМТ исследуемая популяция была разделена на три группы: с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у пациентов по данным регистра Курской области составила 33,7 и 6,4% соответственно. Доля мужчин с бронхиальной астмой, имеющих излишнюю массу тела, составила 41,7%, у женщин значение ИМТ в диапазоне 25-30 кг/м<sup>2</sup> было выявлено в 31,3% случаев. Среди 193 пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) женщины составили 81%. В зависимости от возраста исследуемая популяция была стратифицирована на пять групп. Установлено, что у лиц в возрасте 18–29,9 лет и 30–39,9 лет средние значения ИМТ находились в пределах нормы, при этом у мужчин данный параметр был статистически выше,

чем у женщин ( $p < 0,001$ ). В возрастных группах 40–49,9 лет и 50–59,9 лет среднее значение ИМТ соответствовало избыточной массе тела, а в группе старше 60 – ожирению. В возрастных группах 50–59,9 лет, 60 лет и старше также установлены статистически значимые различия по ИМТ в зависимости от пола: у мужчин ИМТ был ниже, чем у женщин ( $p < 0,05$ ).

Астма у пациентов, включенных в общую базу данных регистра БА Курской области, при наличии сопутствующего ожирения в 45 % случаев имела тяжелое течение и в 42% - течение средней тяжести. Легкое течение астмы при наличии ожирения имели только 13% пациентов. Контроль БА при сочетании с ожирением достигался достоверно ниже в сравнении с общей группой: 73% пациентов оставались вне контроля в популяции больных БА с ожирением, среди пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением астмы отсутствие контроля зарегистрировано у 77% пациентов.

Следует отметить, что в группе пациентов с неконтролируемым течением со средне-тяжелой и тяжелой БА в сочетании с ожирением результаты АСТ-теста у женщин были ниже, чем у мужчин:  $10,7 \pm 1,2$  балла vs  $12,2 \pm 1,1$  ( $p < 0,005$ ), а среднее значение ИМТ, напротив, в женской популяции было статистически значимо выше:  $32,4 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup> vs  $29,9 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,005$ ), что позволяет выдвинуть предположение о влиянии массы тела на степень контроля БА в однородной по возрасту популяции и одинаковым объемом базисной терапии.

Анализ изменений параметров ФВД при дополнительной ретроспективной выборке данных историй болезни не выявил статистически значимых различий в показателях спирометрии у больных со средне-тяжелой и тяжелой БА в зависимости от индекса массы тела у пациентов с нормальным, повышенным весом и ожирением (таблица 14).

Таблица 14

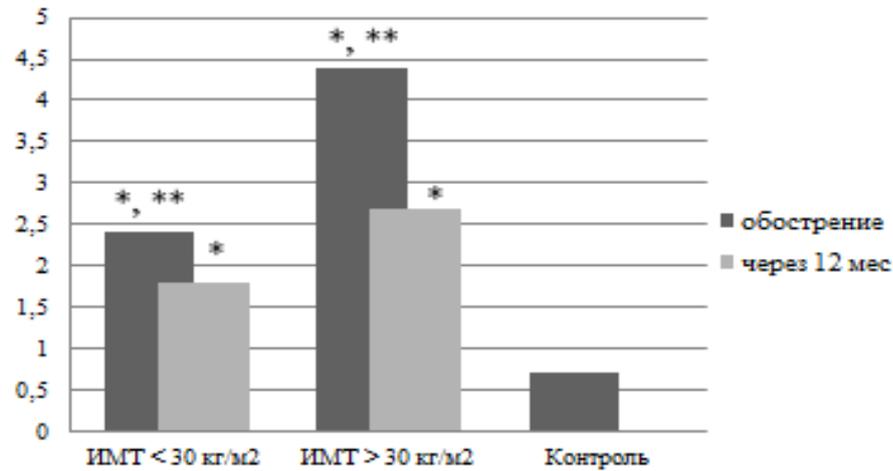
Динамика показателей функции внешнего дыхания под влиянием лечения у пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого течения в зависимости от индекса массы тела

Параметры		ИМТ <25, кг/м <sup>2</sup> (n = 24)	25 < ИМТ < 30, кг/м <sup>2</sup> (n = 42)	ИМТ > 30, кг/м <sup>2</sup> (n = 65)	Контроль (n= 50)
		Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]
		1	2	3	4
ОФВ <sub>1</sub> , %	Поступление	59,7*[48,3;95,3]	61*[46,9;72,0]	58,3*[46,8;79,1]	107[97,0;115,7]
	Выписка	71,4*[59,8;90,3]	67,8*[52,9;77,9]	64,9*[45,4;82,3]	107[97,0;115,7]
	12 мес.	67*[51,5;81,6]	68,5*[47,3;80,1]	53,1*[40,9;73,7]	107[97,0;115,7]
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	Поступление	64*[55,1;73,3]	62,8*[53,9;70,7]	58,1*[52,3;77,6]	84,5[81,9;87,1]
	Выписка	61,2*[60,9;72,5]	66,5*[54,7;70,7]	61,3*[51,2;69,7]	84,5[81,9;87,1]
	12 мес.	66,5*[60,8;74,4]	66,3*[59,6;73,1]	53,9*[46,4;69,2]	84,5[81,9;87,1]

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

\* — статистически значимое различие между группами больных БА и контролем при  $p < 0,05$ ;

По данным историй болезни было также выявлено более высокое содержание СРБ в плазме крови в период обострения у больных БА с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с показателями пациентов с нормальным ИМТ (рисунок 12).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни. \*— статистически значимое различие между группами больных БА и контролем при  $p < 0,5$ ;

\*\* — статистически значимое различие между группами больных БА в период обострения и через 12 месяцев при  $p < 0,05$ .

**Рис. 12.** Содержание СРБ (мг/л) в периферической крови у больных тяжелой БА в зависимости от индекса массы тела.

Влияние ожирения на повышение уровня СРБ подтверждено установлением положительной корреляционной взаимосвязи между ИМТ и содержанием СРБ в периферической крови в объединенной группе больных БА тяжелого течения ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,025$ ).

В ходе дополнительного анализа данных 65 амбулаторных карт пациентов с БА и ожирением, включенных в регистр Курской области, установлено, что базисную противовоспалительную терапию в данной когорте пациентов получали 64% пациентов, а 36 % - только симптоматическое лечение  $\beta_2$ -агонистами короткого действия и их комбинацией с короткодействующим М-холинолитиком (Беродуал Н) и эуфиллином, что является необоснованным при бронхиальной астме, так как эти препараты не имеют противовоспалительной активности (табл. 15).

Распределение лекарственных препаратов, применяемых в лечении  
бронхиальной астмы в сочетании с ожирением

Группы препаратов	Количество пациентов, %
$\beta_2$ - агонисты короткого действия	15
Теофиллины короткого действия (эуфиллин)	7
Пролонгированные теофиллины (теотард, теопек)	0
$\beta_2$ -агонисты короткого действия + пролонгированные теофиллины	5
ИГКС + $\beta_2$ -агонисты короткого действия	16
ИГКС + $\beta_2$ -агонисты длительного действия (Серетид, Симбикорт, Фостер)	20
ИГКС + $\beta_2$ -агонисты длительного действия (Серетид, Симбикорт, Фостер) + тиотропия бромид	22
сГКС+ $\beta_2$ -агонисты короткого действия	3
ИГКС +сГКС + $\beta_2$ -агонисты короткого действия	4
ИГКС+сГКС + $\beta_2$ -агонисты длительного действия	9

Примечание: ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС - системные глюкокортикостероиды

Большинство больных принимали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), являющиеся основными базисными препаратами в лечении БА. При этом их сочетание с другими препаратами не всегда являлось рациональным. Назначение КДБА рекомендовано только по потребности, а в данном случае 16% получали их планоно в сочетании с ИГКС. Обращает на себя внимание снижение количества пациентов, получающих терапию сГКС в комбинации с другими препаратами для базисной терапии БА,

тем не менее совокупный процент таких пациентов составляет 16% от общего числа назначаемых схем лечения. Достаточно высок процент назначения тройной комбинации ИГКС/ДДБА + тиотропия бромид, такая базисная терапия назначалась в 22% случаев сочетания БА с ожирением.

#### **4.3. Фенотип сочетания бронхиальной астмы и АГ: клинико-лабораторные характеристики и особенности лечения по данным регистра Курской области.**

Наиболее частой полиморбидной патологией в клинической практике является сочетание БА с АГ [16, 150]. Частота АГ у больных БА колеблется от 7% до 76% [67]. По данным нашей кафедры внутренних болезней ФПО КГМУ у 56% пациентов с БА средней тяжести регистрируется АГ (Прибылова Н.Н., Прусакова О.Ю., 2010) [52, 53], а по материалам регистра Курской области, где учтены 3474 пациента БА у 2572 (74,2 %) человек отмечено наличие сопутствующих заболеваний, которые отягощают течение БА, причем гипертоническая болезнь зарегистрирована у 812 (23,4%) пациентов. Причины АГ у больных БА многообразны. Симптоматическая пульмоногенная гипертония, развивающаяся через 3-7 лет от начала легочного процесса и связанная с его обострением, усилением бронхообструкции и ингаляциями симпатомиметиков, выявлена только у 7,5 % пациентов (Прусакова О.Ю., 2010). Наши данные по анализу регистра БА показали, что анамнестически у 56% первые симптомы АГ возникали до манифестации БА, у 22% пациентов имело место одновременное появление симптомов АГ и БА. У 62% случаев был отягощен анамнез по АГ у родственников, в то время как наследственность по БА отягощена у 27% больных.

Важным триггерным фактором возникновения АГ является избыточный вес. Нарушение жирового обмена встречается у 73% пациентов с БА +АГ, у 27% в группе больных с изолированной БА и у 40 % больных с АГ без БА. В 2,5 раза чаще встречается у больных БА в сочетании с АГ ХСН и такие жалобы как головная боль, головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, сердцебиение и кардиалгии.

При анализе гемодинамических показателей в 1,5 раза чаще выявлялась гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение КСР с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка. Нами установлено, что у 38% больных с клиническими признаками ХСН сократительная функция левого желудочка остается нормальной, а развивается диастолическая дисфункция (Прусакова О.Ю. 2010), к основным патогенетическим факторам которой можно отнести фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, возрастные постнагрузки при АГ и прогрессирование эндотелиальной дисфункции и легочной гипертензии со снижением толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста 6-минутной ходьбы.

Зарегистрирован достоверно более высокий уровень ЧСС у больных БА с АГ, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс активации симпато-адреналовой системы, а также является следствием влияния  $\beta$ -2-симпатомиметиков, широко используемых в симптоматической терапии бронхиальной астмы. Многие больные отмечали ухудшение дыхания и повышение АД после эмоционального напряжения и ухудшения метеоусловий. Анализ функции внешнего дыхания легких у пациентов с сочетанной патологией БА и АГ выявил более значимые нарушения проходимости бронхов по сравнению с изолированной БА (таблица 16).

Таблица 16.

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с atopической БА, БА в сочетании с АГ, АГ без БА.

Показатели функции дыхания	БА atopическая (n=50)	БА + АГ (n=84)	АГ (n=13)
ОФВ1 (%)	60,12±4,17	50,65±3,29*	99,2±2,04
ПОС выдоха (%)	60,88±3,97	51,9±3,51*	102,17±5,97
МОС 50 (%)	35,12±3,74	26,04±2,83*	60,24±6,75
МОС 75 (%)	24,02±2,55	16,21±2,38*	29,31±4,37
СОС 25-75 (%)	34,19±3,53	24,95±2,87*	50,82±5,77

\* — достоверность различий в сравнении с группой atopической БА,  $p < 0,05$

Даже при средне - тяжелом течении БА при сочетании с АГ мы выявили легочную гипертензию у 42% больных (СДЛА>25 мм.рт.ст.). У больных БА в сочетании с АГ, осложненной легочной гипертензией и ХСН, начинает развиваться синдром гемоконцентрации с повышением гематокрита, ростом эритроцитов и гемоглобина крови на 18,5%. У 70% пациентов с микст-патологией выявлено сочетание выраженной эндотелиальной дисфункции со снижением эндотелий-зависимой вазодилатации по результатам пробы с реактивной гиперемией и с ростом в 2 раза концентрации эндотелина -1 в плазме крови.

Интересные данные получены в результате анализа терапии кардиальной патологии до диагностики БА (табл.17). Как видно из таблицы 8, 65% получали  $\beta$ - адреноблокаторы - препараты, которые при длительном применении могут вызывать бронхиальную гиперреактивность и приводить к формированию обструкции; 42% - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые у части больных вызывают кашель.

Таблица 17

Терапия сердечно-сосудистых заболеваний до и после диагностики  
бронхиальной астмы

Группы лекарственных препаратов	Количество пациентов, %	
	До диагностики БА	После диагностики БА
Ингибиторы АПФ	42%	66%
Диуретики	79%	62%
Антагонисты кальция	13%	30%
Нитраты	17%	8%
Антиагреганты (аспирин)	33%	35%
Сердечные гликозиды (дигоксин)	16%	2%
Блокаторы К - каналов (кордарон)	9%	1%
$\beta$ - адреноблокаторы	65%	-

После диагностики БА распределение препаратов выглядит иначе (табл.17). Терапия сердечно-сосудистых заболеваний у больных БА включала следующие группы препаратов: вновь видим наиболее частое назначение ингибиторов АПФ - 66% и диуретиков - 62%; вероятно это связано с наличием ХСН у большинства больных. Редко назначались антагонисты кальция - лишь в 30% случаев, нитраты у 8% больных, антиагреганты (аспирин) - 35%, сердечные гликозиды (дигоксин) - 2%, блокаторы К-каналов (кордарон) - 1%,  $\beta$ -блокаторы не назначались. Сопутствующие заболевания оказывают заметное влияние на состояние больных, изменяя течение БА. Все это создает необходимость комплексного исследования взаимосвязи органов и систем организма при наличии полиморбидной патологии.

## **ГЛАВА 5. Нарушение кардиогемодинамики и легочная гипертензия у больных с различными клиническими фенотипами БА**

---

### **5.1 Систолическая и диастолическая функции левого желудочка сердца у пациентов с различными клиническими фенотипами БА**

В широком понимании термин «легочное сердце» представляет собой суммирование патологических изменений в сердце при хронической гипоксии, характерной для заболеваний органов дыхания, и объясняет диффузность поражения миокарда с развитием тотальной сердечной недостаточности с поражением не только правых, но и левых отделов сердца [32]. Дискуссионной представляется проблема легочной гипертензии у больных БА (Прусакова О.Ю., 2010). В последние годы интерес исследователей вызывает изучение диастолической функции левого желудочка у больных БА [19, 58, 139]. В начале заболевания при средне-тяжелом течении БА, нарушение диастолической функции ЛЖ соответствует I типу, когда большая часть крови поступает в полость левого желудочка во время предсердной систолы (А), что свидетельствует о нарушении податливости ЛЖ. Уменьшение соотношения

Е/А, увеличение ВИР ЛЖ и ВЗ раннего диастолического наполнения ЛЖ характерно именно для I типа ДД. По мере прогрессирования БА, происходит трансформация во II реактивный тип (или псевдонормальный) нарушения диастолического наполнения ЛЖ с увеличением скорости кровенаполнения в раннюю фазу диастолы и депрессией скорости кровенаполнения во время предсердной систолы с повышением соотношения Е/А с уменьшением ВИР и ВЗ раннего диастолического наполнения ЛЖ, что связано с возрастанием давления в левом предсердии, особенно при формировании легочной гипертензии.

Варианты нарушения диастолической функции ПЖ похожи на изменение функции ЛЖ, но четкой связи между нарушением систолической функции ПЖ и степенью ЛГ не выявлено, что связано с тем, что спектр потока через трикуспидальный клапан зависит от фазы дыхания, амплитуда его меньше, что обусловлено большей шириной кольца трикуспидального клапана по сравнению с митральным. Таким образом, изучение состояния легочной и сердечной гемодинамики при различных фенотипах БА имеет важное практическое значение, так как нарушение гемодинамических связей в системе легочной артерии оказывает неблагоприятное влияние не только на функцию органов дыхания, но и на сердечно-сосудистую систему, особенно при сочетании с АГ, которая, по нашим данным, регистрируется у 73% больных со среднетяжелой и тяжелой формой БА. В связи с тем, что научные данные в отношении возникновения диастолической дисфункции ЛЖ при различных фенотипах БА противоречивы и в доступной нам литературе отсутствуют, мы поставили цель изучить систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков сердца при наиболее частых фенотипах БА.

Наиболее выраженные изменения размеров и гемодинамики ЛЖ зарегистрированы нами у пациентов БА в сочетании с АГ. Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы увеличен лишь у этой категории больных ( $3,41 \pm 0,31$  см) по сравнению с контрольной группой ( $3,14 \pm 0,21$  см) и при БА средней степени тяжести атопическом варианте ( $3,19 \pm 0,14$  см). Размеры левого

предсердия особенно увеличивались при сочетании БА с АГ и БА с ожирением, в меньшей мере у больных БА в сочетании с ХОБЛ и не изменялись у пациентов с атопической БА средней тяжести.

Таблица 18.

Эхо-КГ показатели ЛЖ у больных различными фенотипами БА в сравнении с контрольной группой.

Показатель	БА+АГ 1-2 ст. n=40	БА+ХОБЛ n=24	БА+ожирение n=25	БА атопическая n=31	Контрольная группа n=30
Ао, см	3,41±0,31*	3,12±0,12	3,52±0,21*#	3,19±0,14	3,14±0,21
Размеры ЛП, см	3,68±0,03*#	3,4±0,02*	3,64±0,02*#	2,95±0,12	2,78±0,17
КДР ЛЖ, см	5,09±0,38*#	5,3±0,5*#	5,11±0,2*#	4,67±0,32	4,70±0,28
КДО ЛЖ, мл	148,6±2,8*#	139,4±3,8*#	138,3±2,1*#	118,24±6,3	128,3±2,1
КСР ЛЖ, см	3,6±0,18*#	3,4±0,03*	3,3±0,4*	2,96±0,12	2,85±0,32
КСО ЛЖ, мл	43,15±1,6*#	54,1±2,4*#	48,2±1,8*#	30,21±2,1	33,1±0,8
МЖП, см	1,16±0,02*	1,12±0,11*#	1,18±0,12*#	0,95±0,08	0,93±0,11
ТЗСЛЖ, см	1,64±0,02*#	1,2±0,11*#	1,41±0,15*#	0,88±0,11	0,88±0,12
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	140,6±28,11*	193±12,4*#	148,4±12,1*#	125,85±15,2	123,05±10,5
ФВ ЛЖ, %	64,12±0,8*	48±1,0*#	52±3,2*#	69,54±1,21	72,6±1,5

Примечание: \* - p<0,01 по сравнению с контрольной группой;

# - p<0,01 по сравнению с атопическим вариантом БА

Как видно из таблицы 18, имеется статистически значимая тенденция к росту КДР и КСР ЛЖ у больных БА с коморбидной патологией, при сочетании с АГ, ХОБЛ и ожирением, эти показатели не отличались от показателей в группе здоровых лишь при атопической БА. На прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ указывает и значительное увеличение МЖП и ТЗСЛЖ у пациентов с сочетанной патологией. Так, максимальное увеличение задней стенки ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки зарегистрированы у

пациентов с сочетанием БА+АГ, БА+ожирение. Эти показатели были нормальными у больных атопической БА средней степени тяжести. КДО и КСО ЛЖ имели четкую элевацию в группе больных с БА+АГ, затем при БА+ожирение и БА+ХОБЛ. Эти показатели не превышали общепринятых норм только при атопическом фенотипе БА средне-тяжелого течения. Как видно из таблицы 19, в группе пациентов при БА+АГ КДО ЛЖ был максимальным до  $148,6 \pm 2,8$  мл; второе место разделили больные БА+ХОБЛ ( $139,4 \pm 3,8$  мл) и БА+ожирение ( $138,3 \pm 2,1$  мл). Конечный систолический объем зарегистрирован максимальным при фенотипе БА+ХОБЛ ( $54,1 \pm 2,4$  мл), затем при БА+ожирение ( $48,2 \pm 1,8$  мл) и у больных при сочетании БА+АГ ( $43,15 \pm 1,6$  мл). Эти показатели не отличались от нормальных величин лишь у больных БА без сопутствующей патологии.

Таким образом, коморбидная патология – ХОБЛ, ожирение, АГ, значительно ухудшают кардиогемодинамические показатели, что требует более ранней медикаментозной коррекции у этих пациентов.

Таблица 19.

Допплер-ЭХОКГ показатели диастолической функции левого желудочка у больных с различными фенотипами БА в сравнении с данными контрольной группы

Показатель	БА+АГ 1-2 ст. n=40	БА+ХОБЛ n=24	БА+ожирение n=25	БА атопическая n=31	Контрольная группа n=30
vE, м/с	$0,67 \pm 0,03^{* \#}$	$0,39 \pm 0,20^{* \#}$	$0,48 \pm 0,12^{* \#}$	$0,79 \pm 0,06^*$	$0,62 \pm 0,06$
vA, м/с	$0,80 \pm 0,03^{* \#}$	$0,54 \pm 0,01^{* \#}$	$0,62 \pm 0,12^{* \#}$	$0,82 \pm 0,01^*$	$0,35 \pm 0,03$
E/A	$0,78 \pm 0,02^{* \#}$	$0,68 \pm 0,02^{* \#}$	$0,77 \pm 0,01^{* \#}$	$0,96 \pm 0,04^*$	$1,48 \pm 0,03$

Примечание: \* -  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой;

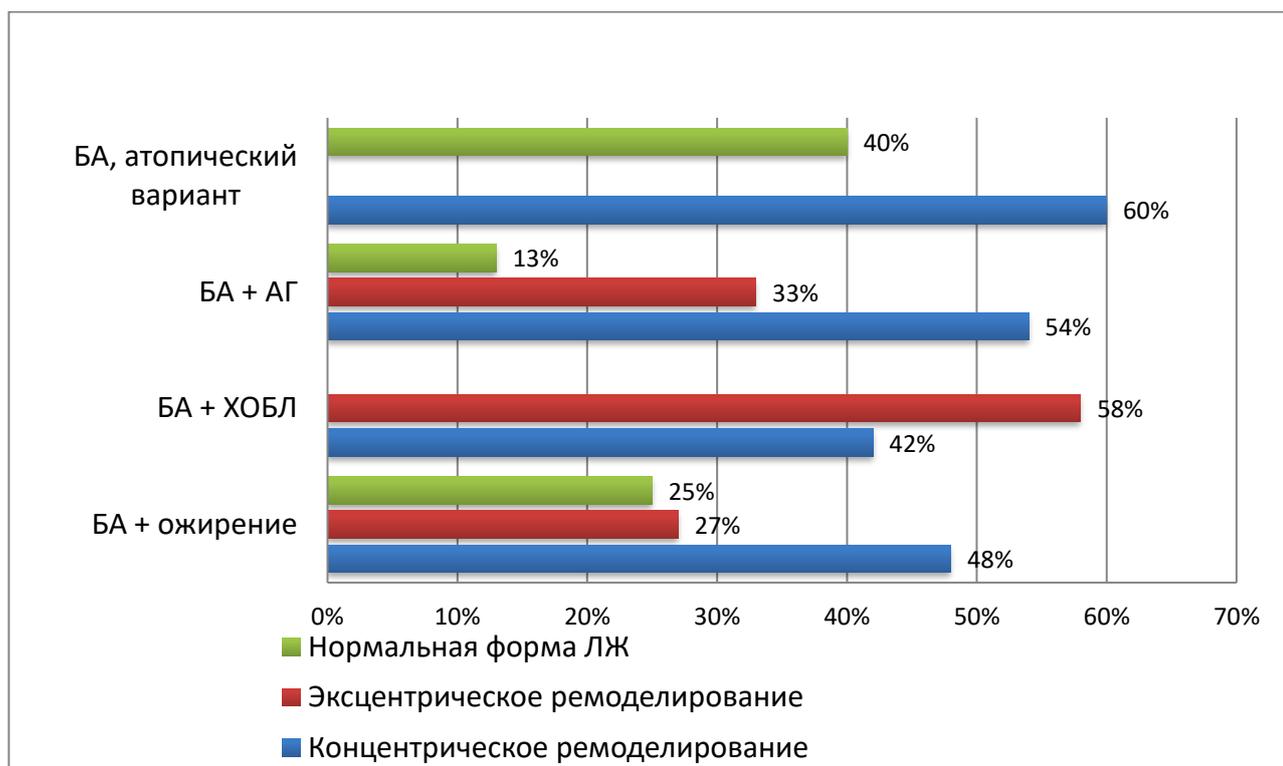
# -  $p < 0,01$  по сравнению с атопическим вариантом БА

В таблице 19 представлены основные параметры оценки диастолической функции ЛЖ сердца при наиболее распространенных клинических фенотипах БА, полученные при изучении трансмитрального кровотока. Как видно из таблицы 19, у пациентов БА в сочетании с АГ регистрируется диастолическая дисфункция, что проявляется нарушением соотношения пиковых скоростей трансмитрального кровотока (Е, А) в фазах быстрого наполнения (пик Е) и систолы предсердий (пик А). У этой когорты наиболее часто встречающегося сочетания БА с АГ наблюдается достоверное снижение  $vE$  до  $0,67 \pm 0,03$  м/с и компенсаторный рост  $vA$   $0,80 \pm 0,03$  м/с, а, следовательно, депрессия отношения  $E/A$  до  $0,78 \pm 0,02$ , что считается основным показателем развивающейся ДД сердца. В группе больных атопической БА средней тяжести регистрировались менее выраженные изменения диастолической дисфункции, достоверно в виде повышения  $vE$  соответственно с ростом  $E/A$  по сравнению с группой пациентов при сочетании БА с АГ. Ремоделирование ЛЖ также носит единичный характер. У больных БА+АГ также происходит прогрессирование гипертрофии ЛЖ с последующей его дилатацией, что приводит к снижению сократимости ЛЖ.

При атопической БА в 60% случаев нами установлено концентрическое ремоделирование, в 40% случаев нормальная геометрическая форма ЛЖ. В группе больных БА + АГ у 33% наблюдалась эксцентрическая гипертрофия, у 54% концентрическая гипертрофия и только у 13% нормальная геометрическая форма ЛЖ. При синдроме перекреста БА+ХОБЛ у 58% наблюдалось эксцентрическое ремоделирование, у 42% концентрическое ремоделирование. При фенотипе БА + ожирение у 27% эксцентрическое, у 48% концентрическое ремоделирование и только у 25% нормальная геометрия ЛЖ (см. рис. 13).

Подводя итог доплер-Эхо-КГ исследования, можно отметить, что с прогрессированием диастолической дисфункции ассоциируется геометрическая перестройка ЛЖ у больных с различными клиническими фенотипами БА. Наиболее выраженные структурные и геометрические изменения и нарушения диастолической функции ЛЖ выявлены у больных с эксцентрическим типом

ремоделирования на фоне длительной персистирующей бронхиальной обструкции у больных с АСО при сочетании БА и ХОБЛ.



**Рис. 13.** Геометрические модели ЛЖ у больных с различными фенотипами БА.

## 5.2 Нарушение систолической и диастолической функции правого желудочка сердца и показатели легочной гипертензии у больных с различными фенотипами БА

Данные литературы в отношении механизмов развития правожелудочковой недостаточности, легочной гипертензии и характерных изменений в МКК и в ЛЖ сердца у больных БА противоречивы [12, 21, 63, 66]. Размеры левого предсердия и левого желудочка максимально увеличивались при фенотипе сочетания БА с АГ и БА с ожирением, значительно меньше у больных БА и ХОБЛ (у 26%), и не изменялись у пациентов с атопической БА средней тяжести. Одновременно при ультразвуковом исследовании мы установили (см. таб. 18) параллельно с гипертрофией левого желудочка увеличение размеров МЖП и ТЗСЗЛ с максимальным ростом КДОЛЖ (до  $148,6 \pm 2,8$  мл) у больных БА и АГ, БА и ХОБЛ ( $139,4 \pm 3,8$  мл) и БА и ожирением

(138,3±2,1 мл). Эти больные имели повышенные показатели давления в легочной артерии. Наиболее выраженную легочную гипертензию мы выявили у больных с оверлап-синдромом при сочетании БА и ХОБЛ (до 51,2±3,9 мм рт.ст.), в то время как в группе больных БА и АГ СДЛА было до 46,9±3,8 мм рт.ст., при ожирении 37,1±2,2 мм рт.ст., при норме в контрольной группе до 23,2±2,3 мм рт.ст. Среднее диастолическое давление в легочной артерии при расчете имело аналогичную тенденцию с повышением кровотока в ЛА до 82,1±2,4 см/сек на фоне тахикардии у больных с синдромом перекреста при сочетании БА + ХОБЛ, и при сочетании БА + АГ до 79,3±2,6 см/сек и снижением скорости раннего диастолического наполнения ПЖ. Скорость позднего диастолического наполнения ПЖ увеличивалась, достигая максимума при фенотипе БА + ХОБЛ (0,59±0,05 м/с), а также при БА и АГ (0,55±0,03 м/с), при БА и ожирении (0,53±0,04 м/с). В результате, если анализировать, выраженная диастолическая дисфункция была зарегистрирована у больных с сочетанием БА и ХОБЛ и при БА с ожирением.

Соотношение скорости диастолического наполнения E/A ПЖ и сочетании БА и ХОБЛ было наиболее снижено (0,63±0,04) по сравнению с группой больных с атопической БА (0,86±0,06) и группой здоровых лиц без патологии легких (1,40±0,02),  $p < 0,0015$ . Таким образом, доплерографические показатели правого желудочка - это независимые параметры неблагоприятного прогноза у больных при сочетании БА с ХОБЛ, АГ и ожирением при развитии выраженной легочной гипертензии.

Таким образом, при фенотипах БА, ассоциированных с ХОБЛ, АГ и ожирением требуется помимо признанной стандартной терапии БА с использованием ИГКС, фиксированной комбинации ИГКС/формотерола, КДБА, холинолитических препаратов назначение лекарственных средств, улучшающих легочную и центральную гемодинамику, уменьшающих формирующуюся легочную гипертензию и рано возникающую диастолическую дисфункцию сердца.

Анализируя показатели легочной гемодинамики у пациентов с различными фенотипами БА, наиболее значимые изменения обнаружены у больных БА+ХОБЛ: увеличение размеров ПП, максимальные величины ПЖ с ростом КСО и КДО правого желудочка по сравнению с группой больных с атопической БА регистрировалась максимальная ЛГ (СДЛА  $51,2 \pm 3,9$  мм рт.ст.; СрДЛА  $30,1 \pm 1,0$  мм рт.ст.; ДДЛА  $20,2 \pm 1,8$  мм рт.ст.) с повышением максимальной скорости кровотока в ЛА до  $82,1 \pm 2,4$  см/сек, что на фоне тахикардии свидетельствовало о формировании гиперкинетического варианта гемодинамики в системе ЛА, особенно у больных с синдромом перекреста БА+ХОБЛ и при сочетании БА+АГ. Нарушения диастолической функции ПЖ при ЛГ подобны изменениям диастолической функции ЛЖ при сочетании БА с артериальной гипертензией. Представленные в таблицах результаты наших исследований показали, что при всех фенотипах БА отмечается снижение скорости раннего диастолического наполнения ( $v_E$ ) ПЖ, наиболее выраженное у пациентов с тяжелой БА и ЛГ при синдроме перекреста ( $0,36 \pm 0,04$  м/с), затем у больных БА и АГ (до  $0,40 \pm 0,03$  м/с), и у больных БА и ожирением ( $0,39 \pm 0,05$  м/с) при норме  $0,54 \pm 0,04$  м/с. Одновременно скорость позднего диастолического наполнения ПЖ ( $v_A$ ) компенсаторно увеличивалась, достигая максимума при фенотипе БА+ХОБЛ ( $0,59 \pm 0,05$  м/с), а также при АГ и ожирении по сравнению с показателями при атопической бронхиальной астме. В результате, минимальное соотношение  $E/A$  зарегистрировано у больных с сочетанием БА+ХОБЛ, затем у больных БА и ожирением, что свидетельствует о выраженной диастолической дисфункции ПЖ при этих распространенных фенотипах БА.

Таблица 20.

Эхо-КГ показатели ПЖ и легочная гипертензия у пациентов с различными фенотипами БА.

Показатель	БА+АГ 1-2 ст. n=40	БА+ХОБЛ n=24	БА+ожирение n=25	БА атопическая n=31	Контрольная группа n=30
ПП, см	4,0±0,18	4,8±0,25*	4,0±0,12*	3,8±0,39	3,24±0,34
Ширина ПЖД, см	3,0±0,14	3,4±0,15*#	3,3±0,25*	2,91±0,2#	2,67±0,12
ПС ПЖД, см	0,64±0,05*#	0,68±0,03*#	0,54±0,03*	0,59±0,1	0,46±0,05
КДР ПЖ, см	3,34±0,2*	3,2±0,22*#	2,8±0,4	2,8±0,21	2,47±0,22
КСР ПЖ, см	2,54±0,2	2,98±0,20*#	2,16±0,3	2,17±0,34	1,95±0,22
КДО ПЖ, мл	48,8±2,4*	51,3±3,7*#	48,4±2,7*	46,3±3,2	41,1±5,0
КСО ПЖ, мл	28,9±2,4	31,2±2,7*	29,4±3,0*	26,8±3,9	23,4±3,1
ФВ ПЖ, %	47,2±2,1*	43,2±1,8*#	45,3±2,2*	50,1±3,1*	53,7±5,5
СДЛА, мм рт. ст.	46,9±3,8*#	51,2±3,9*#	37,1±2,2*	36,2±3,3*	23,2±2,3
СрДЛА, мм рт. ст.	29,4±2,4*	30,1±1,0*#	28,3±1,8*#	23,3±1,0*	17,7±2,3
ДДЛА, мм рт. ст.	18,6±3,4*#	20,2±1,8*#	16,3±2,0*#	12,3±1,4*#	4,2±1,5
V <sub>max</sub> ЛА, см/сек	79,3±2,6*#	82,1±2,4*#	73,3±1,8#	64,3±3,1	72,3±4,3
vE м/с	0,40±0,03*	0,36±0,04*#	0,39±0,05*#	0,43±0,02*	0,54±0,04
vA, м/с	0,55±0,06*#	0,59±0,05*#	0,53±0,04*#	0,45±0,03*	0,32±0,02
E/A	0,75±0,1*#	0,63±0,04*#	0,70±0,03*#	0,86±0,06*	1,40±0,01

Примечание: \* - p<0,01 по сравнению с контрольной группой;

# - p<0,01 по сравнению с атопическим вариантом БА

Таким образом, диастолическая функция ПЖ в большей степени нарушена у пациентов при сочетании БА+ХОБЛ в условиях хронической гипоксии, что связано с более выраженным максимальным повышением

давления в ЛА по сравнению с другими фенотипами. Значимо снижались время замедления и общее время выброса в ЛА на фоне тахикардии при максимальных показателях систолического ( $51,2 \pm 3,9$  мм рт. ст.), диастолического ( $20,2 \pm 1,8$  мм рт. ст.), среднего ( $30,1 \pm 1,0$  мм рт. ст.) давления в легочной артерии именно у больных с синдромом перекреста БА+ХОБЛ. Характер нарушения гемодинамики в ПЖ свидетельствует о преобладании у этой когорты больных гипокинетического варианта на фоне высоких цифр давления в ЛА при росте легочного сосудистого сопротивления. При прогрессировании бронхиальной обструкции и ростом числа обострений ХОБЛ от группы В к D в сочетании с БА зарегистрировано увеличение КДР ПЖ ( $3,2 \pm 0,22$  см) и КСР ПЖ ( $2,98 \pm 0,20$  см), размеров камер правого сердца с достоверным уменьшением ФВ ПЖ ( $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении). Значительная дилатация правых камер сердца в группе больных БА с сочетанием с ХОБЛ тяжелого течения характеризовалась достоверным увеличением объемов ПЖ ( $51,3 \pm 3,7$  мл) в сравнении с группой больных с атопической БА средней степени тяжести ( $46,3 \pm 3,2$  мл) и в контрольной группе ( $41,1 \pm 5,0$  мл,  $p < 0,05$ ). Максимальный систолический объем ПЖ также зарегистрирован при двух фенотипах БА (БА и ХОБЛ  $31,2 \pm 2,7$  мл и БА и ожирение  $29,4 \pm 3,0$  мл). Эти факты указывают на то, что перегрузка сердца давлением при вторичной ЛГ у больных с сочетанием БА и ХОБЛ компенсируется развитием гипертрофии ПЖ, усилением глобальной систолической функции ПЖ с повышением объема самой камеры, что позволяет объяснить высокое систолическое давление в ПЖ, необходимое для преодоления повышенного сопротивления к изгнанию крови в ЛА с увеличением УО и МО. Гиперфункция ПЖ приводит к его гипертрофии и развитию хронического легочного сердца, что выявляется при визуализирующих исследованиях (ЭХО-КГ, КТ, рентгенография, ЭКГ). Время замедления раннего диастолического наполнения и общая продолжительность транстрикуспидального потока изменялись в группах больных с компенсированным легочным сердцем и были максимальными у больных БА в

сочетании с ХОБЛ группы D. При декомпенсации ПЖ, время замедления потока E раннего диастолического наполнения снижалось максимально до  $0,36 \pm 0,04$  м/с по сравнению с группой больных с атопической БА ( $0,43 \pm 0,02$  м/с) и параметрами в контрольной группе ( $0,54 \pm 0,04$  м/с),  $p < 0,001$ . Дилатация правого предсердия до  $4,8 \pm 0,25$  см максимально зарегистрирована у больных с АСО, затем при БА с ожирением ( $4,0 \pm 0,12$  см). Соотношение скоростей диастолического наполнения E/A ПЖ  $0,63 \pm 0,04$  и  $0,70 \pm 0,03$  соответственно по сравнению с группой больных с атопической БА  $0,86 \pm 0,06$  и группой здоровых  $1,40 \pm 0,01$ . Это связано с наличием у пациентов с этими двумя клиническими фенотипами выраженной дилатации ПЖ и трикуспидальной регургитации, которые приводят к псевдонормализации транстрикуспидального потока при увеличении давления в правом предсердии. Допплерографические показатели ПЖ - полезные, независимые параметры неблагоприятного прогноза у больных с ЛГ, которая развивается при сочетании БА с ХОБЛ и БА + ожирение.

Таким образом, фенотипы БА, ассоциированные с другими заболеваниями, требуют не только признанной стандартной терапии БА по текущим рекомендациям GINA (2016 г.) с использованием ИГКС, комбинаций ИГКС/, КДБА, М - холинолитиков, но и лекарственных средств, улучшающих кардиогемодинамические показатели, направленных на формирующуюся легочную гипертензию и диастолическую дисфункцию сердца.

## **ГЛАВА 6. Современный подход к оценке контроля и терапии различных фенотипов БА по данным показателей эндотелиальной дисфункции**

---

Имеющиеся в литературе исследования последних лет убедительно показывают важную роль дисфункции эндотелия легочных сосудов в процессах ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме [13, 24, 57, 110, 135]. Установлено, что эндотелий является самостоятельным гигантским паракринным органом, непрерывно вырабатывающим большое количество вазоактивных веществ, дезагрегантов, участвует в фибринолизе, регуляции иммунных реакций. Под действием эндотелиальных метаболитов развивается гипертрофия гладкомышечных клеток, пролиферативная реакция интимы и адвентиции сосудов, приводящая к ремоделированию сосудистого русла и сопровождающаяся вторичной хронической вазоконстрикцией. Известно, что хроническое воспаление и хроническая гипоксемия приводят к повреждению эндотелия легочных сосудов и снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов. Важная роль в патогенезе сосудистых нарушений отводится ЭТ-1 – крупному бициклическому полипептиду, синтезирующемуся в бронхиальном эпителии, эндотелии легочных сосудов и в альвеолярных макрофагах. Этот вазоконстрикторный фактор повышает помимо прочего адгезию тромбоцитов, что может приводить к микротромбозам. Нарастание концентрации ЭТ-1 происходит при гипоксии в период обострения БА и способствует дальнейшему прогрессированию ЭД. Практически отсутствуют сведения о влиянии противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами на функцию эндотелия, хотя имеется множество исследований вентилиционной функции легких на фоне лечения этими препаратами. Современные противовоспалительные и симптоматические препараты, применяемые для лечения БА, позволяют контролировать течение заболевания у большинства пациентов. В то же время повсеместно наблюдается утяжеление заболевания и появление резистентных к фармакотерапии форм

БА. Низкий уровень курабельности БА может быть связан с ее гетерогенностью – наличием различных клинико-патогенетических вариантов (фенотипов) заболевания. В этом отношении концепция неоднородности бронхиальной астмы, разработанная Г.Б. Федосеевым (1982 г.) и обсуждаемая активно в последние годы, приобретает все более четкие характеристики благодаря использованию новых методов для фенотипирования [18]. Такой подход диктует необходимость персонализированного лечения пациентов с различными фенотипами астмы. Таким образом, задача улучшения качества оказания медицинской помощи и качества жизни больных БА настоятельно требует разработки и использования в практической деятельности методов долговременного индивидуального прогнозирования, основанного на детальном изучении фенотипических особенностей больных астмой.

Работами сотрудников кафедры внутренних болезней ФПО (Прусакова О.Ю., Прибылов С.А., Прибылова Н.Н.) показано позитивное влияние терапии антагонистами кальция, ингибиторами АПФ, нитратами (моночинкве) на эндотелиальную дисфункцию с нормализацией уровня ЭД-1, вазодилатирующей функции плечевой артерии с сокращением патологической вазоконстрикции и недостаточной вазодилатации, улучшением диастолической функции сердца, что улучшает качество жизни у больных БА в сочетании с АГ, снижает легочную гипертензию и улучшает показатели функции внешнего дыхания.

### **6.1 Эндотелиальная дисфункция и уровни ЭТ-1 у больных с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести в период обострения и ремиссии, с различными клиническими фенотипами бронхиальной астмы.**

Новым представляется изучение функции эндотелия при различных фенотипах бронхиальной астмы в качестве критерия для оценки степени контроля над БА. Поэтому в настоящем исследовании поставлена задача уточнить степень нарушения функции эндотелия при наиболее частых в практической работе клинических фенотипах БА с анализом **взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и степени контроля БА. Сосудодвигательную функцию эндотелия или эндотелийсвязанную вазодилатацию в ходе**

настоящего исследования изучали неинвазивным методом по реакции плечевой артерии на регионарную гиперемию (манжеточная проба по Selermajer) при поступлении больных в пульмонологическое отделение ОКБ г. Курска при обострении заболевания и при наступлении клинической ремиссии.

Таблица 21.

Уровень эндотелина-1 и оценка сосудодвигательной функции плечевой артерии у больных БА.

Показатели	БА средне-тяжелая форма, n=38	БА тяжелая форма, n=50
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,76±0,05	0,96±0,09*
D исходно, мм	4,1±0,1	3, 6±0,02*
V сист., см/с	72,1±2,04	63,1±0, 41*
V диаст., см/с	12,8±0,05	9,7±0, 02*
Через 30 сек после снятия манжеты		
D, мм	4,8±0,1	3, 8±0,1*
V сист., см/с	98,4±3,4	78,1±1,7*
V диаст., см/с	24,1±1,2	14,8±0,8*
Через 60 сек после снятия манжеты		
D, мм	4,7±0,2	3, 8±0,1*
V сист., см/с	96,6±2,2	69,1±0,4*
V диаст., см/с	18,3±1,4	12,1±0,1*
Через 90 сек после снятия манжеты		
D, мм	4,3±0,1	3, 8±0,2*
V сист., см/с	87,2±2,2	63,1±0,9*
V диаст., см/с	16,2±3,0	11,3±0,3*
ЭЗВД, %	8,2±4,1	2,4±0,61*

\* - p<0,01 по сравнению с контрольной группой;

Было обследовано 88 пациентов с БА, из них 50 с тяжелой формой заболевания (IV ступень терапии); 38 больных со средне-тяжелым течением заболевания (III ступень терапии). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (средний возраст  $48,2 \pm 3,5$  лет), не имевших на момент исследования признаков заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

В таблице 21 представлены результаты, полученные при исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии у **больных БА средней и тяжелой степени тяжести**, а также показатели уровня ЭТ-1.

Исходно диаметр плечевой артерии достоверно отличался у больных с тяжелой и средне-тяжелой формой БА ( $3,6 \pm 0,02$  мм у больных с тяжелым течением астмы и  $4,1 \pm 0,10$  мм при средне-тяжелом течении). Показатели скорости кровотока при тяжелой БА (систолическая скорость кровотока  $63,1 \pm 0,41$  см/с, диастолическая скорость  $9,7 \pm 0,02$  см/с) были достоверно ниже по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов с БА средней тяжести (в систолу  $72,1 \pm 2,04$  см/с; в диастолу  $12,8 \pm 0,05$  см/с).

По результатам пробы с реактивной гиперемией после снятия манжеты в когорте пациентов с тяжелой астмой диаметр плечевой артерии, а также систолическая и диастолическая скорость кровотока была достоверно ниже, чем у пациентов с астмой средней тяжести (таблица 21).

Через 3 минуты после снятия манжеты определялась выраженная вазоконстрикция (2,5% при тяжелой и 3,8% при средне-тяжелой БА), превосходящие показатели контрольной группы (9,8%) в 4 и 3 раза соответственно. Плазменные концентрации ЭТ-1 ( $0,96 \pm 0,09$  фмоль/л) были самыми высокими в группе больных с тяжелой формой БА, у которых наблюдалось более выраженное нарушение реакции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией по сравнению с показателями ЭТ-1 у пациентов со средне-тяжелой формой БА ( $0,76 \pm 0,05$  фмоль/л) при сопоставлении с показателями контрольной группы у здоровых ( $0,22 \pm 0,13$  фмоль/л). Таким образом, плазменные концентрации ЭТ-1 превышали норму у больных с

тяжелой формой БА неконтролируемого течения почти в 4,5 раза, при средне-тяжелой – более чем в 3 раза.

В группе больных со средне-тяжелой БА отрицательный прирост диаметра плечевой артерии определялся у 11%, а ЭЗВД > 10% наблюдалась только у 8,2%. В группе пациентов с тяжелой БА ЭЗВД > 10% зафиксирована всего лишь в 2,4% случаев. По результатам пробы с реактивной гиперемией с вазоконстрикцией и недостаточной вазодилатацией после снятия манжеты в когорте пациентов средне-тяжелой астмы уменьшение систолической скорости кровотока отмечалось до  $64,2 \pm 0,14$  см/с, в диастолу  $9,6 \pm 0,05$  см/с, а при тяжелой БА эти показатели были статистически достоверно ниже:  $58,1 \pm 0,12$  см/с в систолу, а в диастолу  $8,2 \pm 0,02$  см/с через 60 сек после снятия манжеты.

После исследования функции эндотелия в группе больных БА средней тяжести с помощью манжеточной пробы, недостаточная вазодилатация ПА (<10%) зарегистрирована у 65% пациентов, патологическая вазоконстрикция у 11%; нормальная функция эндотелия установлена у 24%, преимущественно у пациентов с ненарушенной продукцией метаболитов NO. Больные с тяжелой неконтролируемой БА имели недостаточную вазодилатацию в 77% случаев, патологическую вазоконстрикцию в 23%. Нами установлены обратные корреляционные связи между уровнем ЭТ-1 в плазме крови и степенью ЭЗВД плечевой артерии ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,01$ ), а также зависимость этой корреляции от степени тяжести БА.

**Мы провели сравнительную оценку уровня ЭТ-1 у пациентов средней и тяжелой степени тяжести БА в период обострения (при поступлении в пульмонологическое отделение) и при достижении ремиссии после полученной стандартной терапии.** В период обострения у больных БА регистрировалось значительное возрастание уровня вазоконстрикторного агента – ЭТ-1 ( $1,72 \pm 0,13$  фмоль/мл), который был почти в 8 раз выше, чем у лиц контрольной группы. Наиболее значимая элевация эндотелина наблюдалась у пациентов с тяжелым течением БА ( $1,92 \pm 0,15$  фмоль/мл). Величина ЭТ-1 при обострении средне-тяжелой БА ( $1,57 \pm 0,13$

фмоль/л) была практически в 7 раз выше, чем у здоровых. Полученные нами результаты по оценке уровня ЭТ-1 в периоды обострения и ремиссии у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой представлены в таблице 22.

Таблица 22.

## Концентрация ЭТ-1 у больных БА (фмоль/мл)

Период	Средняя степень тяжести БА (n=38)	Тяжелая степень БА (n=50)	Здоровые (контрольная группа) n=30
Обострение	1,57±0,13**	1,92±0,15**	0,22±0,13
Ремиссия	1,20±0,12*	1,59±0,16*	

\* -  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

У больных среднетяжелой и тяжелой БА концентрация ЭТ-1 после лечения при достижении ремиссии снизилась, но сохранялась на более высоких цифрах (в диапазоне 1,2-1,59 фмоль/мл) по сравнению с группой контроля.

**Уровень эндотелинемии у больных БА прямо коррелировал с частотой приступов удушья и использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ). У пациентов с достигнутым полным контролем БА на момент повторного обследования отмечено снижение уровня ЭТ-1 в полтора раза в сравнении с исходными значениями (1,15±0,11 фмоль/мл и 1,72 ± 0,13 фмоль/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). Вместе с тем у пациентов с тяжелой степенью БА с сохраняющимися симптомами и/или отсутствием улучшения бронхиальной проходимости до уровня периода ремиссии, статистически значимой динамики показателя ЭТ-1 в сравнении с исходными данными не выявлено (1,92 ± 0,13 фмоль/мл и 1,69 ± 0,16 фмоль/мл соответственно,  $p > 0,05$ ). Обострение заболевания в подгруппе с тяжелым и среднетяжелым течением БА сопровождалось выраженными вентиляционными нарушениями по обструктивному типу, приводящими к альвеолярной**

гипоксии, которая, как известно, является мощным индуктором ЭТ-1.

В клинической практике тяжесть БА определяется клиническими критериям заболевания, которые относятся к сфере субъективных ощущений больного и врача, что обуславливает трудности в оценке степени достигнутого контроля над астмой. В связи с этим для индивидуализации терапии и достижения максимально полного контроля БА целесообразно проводить оценку функционального состояния эндотелия. На фоне базисной терапии у лиц с БА снижение уровня ЭТ-1 после трех месяцев лечения в полтора раза и улучшение ЭЗВД в сравнении с исходными значениями позволяет считать назначенные дозы препаратов адекватными тяжести болезни и оценивать проводимую терапию как эффективную. Отсутствие или меньшая динамика показателя свидетельствует о неэффективности терапии и необходимости ее коррекции. Использование данного способа повышает достоверность клинической оценки эффективности противовоспалительной терапии обострения БА и способствует своевременной коррекции терапии.

Особый практический интерес представляет изучение эндотелиальной дисфункции у больных БА с коморбидной патологией. **Целью дальнейшего исследования было изучить содержание ЭТ-1 в плазме крови и оценить вазоактивную функцию эндотелия у больных БА в зависимости от клинического фенотипа**, а также разработать способ объективизации оценки эффективности проводимой терапии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 120 больных БА в возрасте от 38 до 68 лет, средний возраст  $53,1 \pm 1,9$  лет, преобладали женщины -57%. Длительность заболевания составила от 5 до 20 лет, в среднем  $8,25 \pm 0,2$  лет. Все пациенты имели среднюю или тяжелую степень тяжести БА, выставленную согласно критериям GINA. Пациенты получали базисную терапию с учетом ступенчатого подхода контроля над астмой средней или тяжелой степени тяжести. Пациенты были рандомизированы на следующие группы: пациенты с БА атопической формой - 31 человек; 24 больных с АСО; БА и ожирение - 25 пациентов. БА и АГ – 40 пациентов. Программа

обследования включала выполнение общеклинических исследований, определение параметров функции внешнего дыхания, систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Вазоактивная функция эндотелия оценивалась по модифицированной методике, предложенной Celermajer и соавторами. Нормальной считали функцию эндотелия при увеличении диаметра плечевой артерии более 10% от исходного диаметра. Меньшее значение, а также парадоксальную вазоконстрикцию считали признаками ЭД. Оценивали уровень ЭТ-1 в этилендиаминтетраацетате (ЭДТА)-плазме с помощью иммуноферментного анализа (набор «Biomedica», категория № 442-0052 (Arkray, Япония)).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Для описания нормально распределенных количественных признаков использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака был определен критерий Стьюдента для независимых групп. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ ;  $0,05 < p < 0,1$  рассматривали как тенденцию к различию.

Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

### **Результаты исследования.**

При оценке состояния ЭЗВД ПА у обследованных пациентов получены следующие результаты. По данным пробы с РГ у больных БА были выявлены признаки дисфункции эндотелия различной степени тяжести, а показатель ЭЗВД по результатам пробы с РГ составил в среднем  $4,7 \pm 1,8$  %, что достоверно меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Только у 15 (12,5 %) пациентов БА были зарегистрированы нормальные значения ЭЗВД плечевой артерии ( $>10\%$ ). Нарушение ЭЗВД ПА были обнаружены у 87,5% пациентов.

**Наиболее существенные нарушения сосудодвигательной функции как критерий повреждения эндотелия были у пациентов с фенотипом БА+ХОБЛ:** наблюдалось достоверное снижение ЭЗВД ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  соответственно). У пациентов, страдающих БА, выявлена положительная корреляционная зависимость между ЭЗВД и показателем  $ОФВ_1$  ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечалось снижение ЭЗВД по мере снижения ПСВ ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ) и ухудшения контролируемости БА ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ). Это подтверждает предположение о вкладе тяжести БА, степени ее контроля и клинического фенотипа заболевания в развитие эндотелиальной дисфункции.

Анализ уровня ЭТ-1 в зависимости от степени нарушения ЭЗВД, выявленной по результатам пробы с РГ, показал, что по мере прогрессирования степени нарушения ЭЗВД параллельно отмечалось и увеличение уровня этого пептида в крови. Наибольшая концентрация ЭТ-1 выявлена у больных с патологической вазоконстрикцией (1,85 фмоль/мл), а наименьшая - у лиц с ЭЗВД  $>10\%$  (0,71 фмоль/мл). У больных с ЭЗВД  $<10\%$  ЭТ-1 был в среднем  $1,52 \pm 0,11$  фмоль/мл.

Статистический анализ полученных данных показал, что уровень ЭТ-1 в крови у больных БА с нарушением ЭЗВД ПА был достоверно выше, чем у больных БА без нарушения ЭЗВД ПА ( $p < 0,05$ ). По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляционная зависимость между степенью нарушения ЭЗВД ПА и концентрацией ЭТ - 1 в сыворотке крови больных БА ( $r = - 0,68$ ,  $p < 0,01$ ). Другими словами, по мере ухудшения ЭЗВД ПА наблюдалось и параллельное повышение уровня ЭТ-1 в крови у больных БА.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений функции эндотелия у больных БА. Отмечается значимое нарушение ЭЗВД ПА и повышение уровня ЭТ-1. В исследовании мы отметили, что нарушение ЭЗВД ПА и увеличение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови зависели не только от фенотипа БА, а также от тяжести течения и периода обострения заболевания.

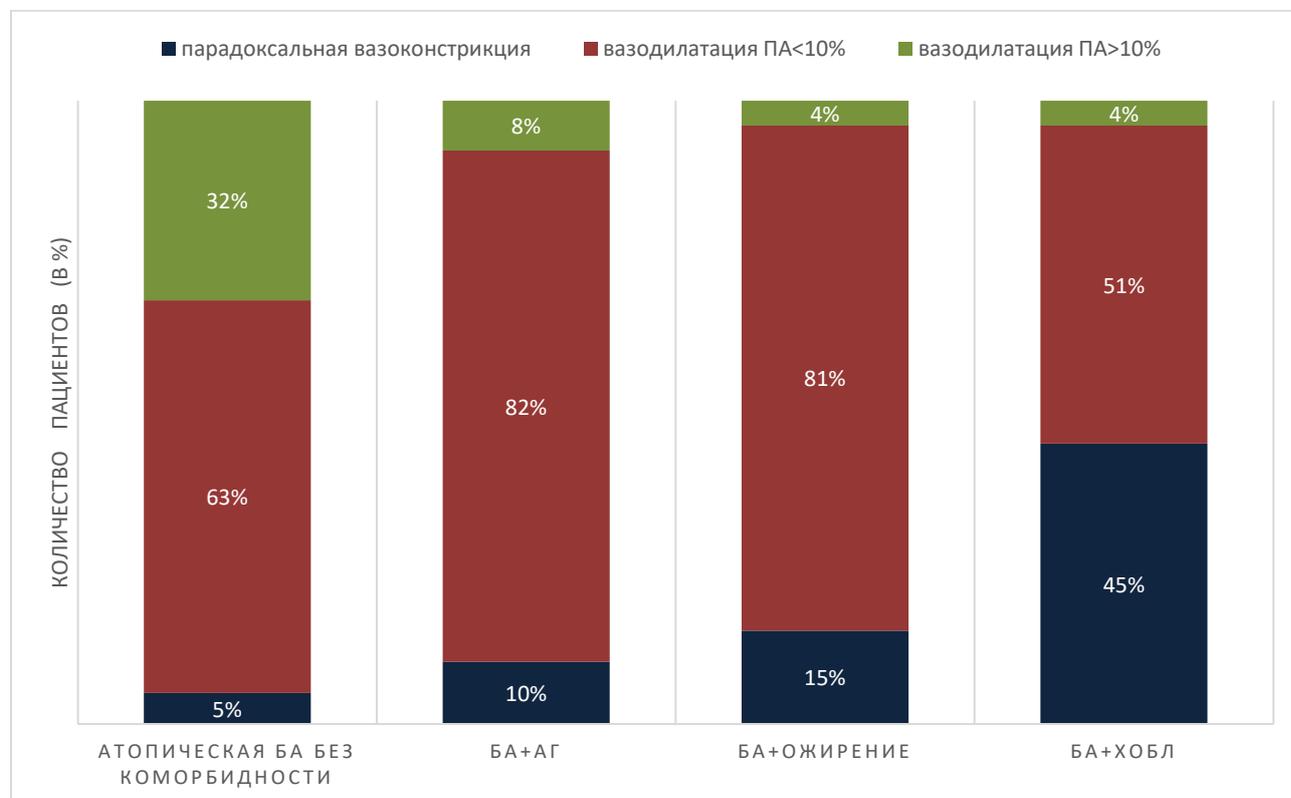
Можно констатировать, что выявленные нарушения ЭЗВД ПА и увеличение содержания ЭТ-1 в сыворотке крови у больных БА могут выступать маркерами не только системной ЭД, но и объективно характеризовать тяжесть клинического течения БА.

Анализ эндотелий-зависимой вазодилатации при различных клинических фенотипах БА показал (рисунок 14), что при сочетании БА и АГ недостаточная вазодилатация ПА наблюдалась у 82% пациентов, патологическая вазоконстрикция у 10%, нормальная функция эндотелия у 8% больных. На тесную зависимость между концентрацией ЭТ-1 в плазме крови и эндотелий-зависимой вазодилатацией указывает обратная корреляционная связь между содержанием ЭТ-1 в крови и ЭЗВД ( $r=-0,68$ ;  $p<0,001$ ), которая выявлялась у всех пациентов при сочетании БА и АГ.

При фенотипе БА в сочетании с ожирением отрицательный прирост диаметра плечевой артерии (парадоксальная вазоконстрикция) зарегистрирован у 15% пациентов, недостаточная вазодилатация (ЭЗВД $<10\%$ ) у 81% больных, ЭЗВД $>10\%$  была зарегистрирована только у 4%. У больных БА без ожирения патологическая вазоконстрикция зарегистрирована лишь у 10%, недостаточная вазодилатация (ЭЗВД $<10\%$ ) у 68%; нормальная функция эндотелия у 22% больных. После снятия манжеты в пробе с реактивной гиперемией у больных БА и ожирением, скорость кровотока в систолу составляла  $45,0\pm 0,21$  см/с, а в диастолу  $15,2\pm 1,1$  см/с, что значительно ниже показателей у больных атопической БА ( $88,3\pm 4,2$  см/с и  $32,1\pm 2,1$  см/с соответственно). В группе больных при патологической вазоконстрикции уровень ЭТ-1 в плазме крови был в 2 раза выше ( $1,22\pm 0,001$  фмоль/мл), чем у больных с недостаточной вазодилатацией  $0,61\pm 0,01$  фмоль/мл,  $p<0,01$ .

Анализ результатов определения ЭЗВД у пациентов с перекрестом БА и ХОБЛ выявил парадоксальную вазоконстрикцию у 45% пациентов и недостаточную вазодилатацию (менее 10%) у 51% больных. Нормальная ЭЗВД зарегистрирована лишь у 4%. Таким образом, пациенты с этим клиническим фенотипом продемонстрировали наиболее выраженные нарушения

эндотелиальной дисфункции по данным результатов манжеточной пробы по сравнению с другими клиническими фенотипами в случаях сочетания БА с АГ, атопической БА, БА на фоне ожирения (рисунок 14).

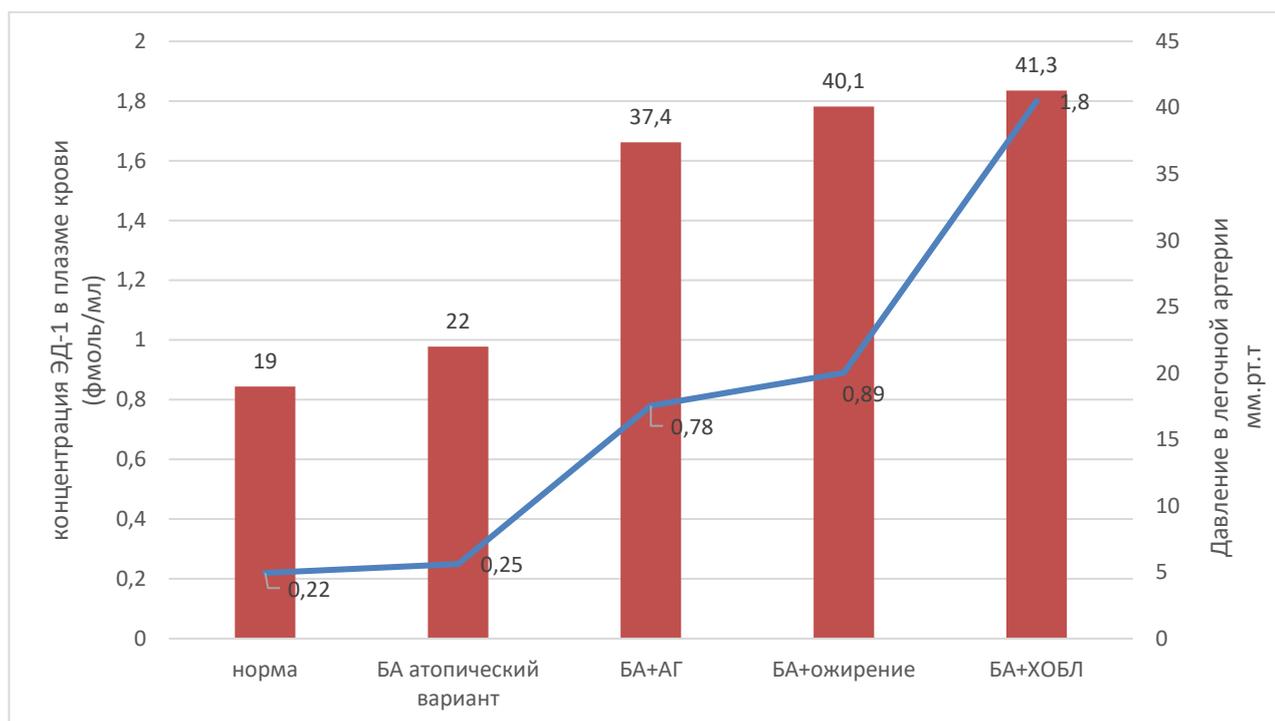


**Рис.14.** Показатели вазодилатирующей функции плечевой артерии при различных клинических фенотипах БА.

Мы установили прямо пропорциональную зависимость между ЭЗВД и длительностью БА и АГ. У больных БА менее 5 лет ЭЗВД была  $3,1 \pm 0,1\%$ ; с длительностью от 5 до 10 лет -  $2,5 \pm 0,03\%$  и более 10 лет -  $1,8 \pm 0,04\%$ . При длительности АГ менее 5 лет, ЭЗВД определялась в пределах  $4,8 \pm 0,08\%$ ; с длительностью до 10 лет -  $2,1 \pm 0,07\%$  и более 10 лет -  $1,2 \pm 0,06\%$ . Формирование диастолической дисфункции сердца у больных БА с АГ и БА в сочетании с ожирением приводит к росту давления в легочной артерии. Более высокие цифры СрДЛА ( $37,4 \pm 0,3$  мм рт. ст.) зарегистрированы у больных БА и АГ с патологической вазоконстрикцией, чем в когорте больных с недостаточной вазодилатацией (СрДЛА  $25,1 \pm 1,2$  мм рт. ст.).

На рисунке 15 отражены средние значения СДЛА и значения ЭТ-1 в плазме крови в группах пациентов с различными клиническими фенотипами

БА. Так, мы получили достоверно более высокие значения легочной гипертензии и показателей уровня ЭТ-1 у пациентов с коморбидной патологией при БА, наиболее выраженные в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ. Показатели ЭТ-1 и значения СДЛА у здоровых респондентов контрольной группы и в группе пациентов с атопической БА без сопутствующей патологии значительно не различались между собой.



**Рис.15.** Величина СДЛА и концентрация ЭТ-1 в плазме крови у больных с различными клиническими фенотипами БА.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что на формирование эндотелиальной дисфункции у больных различными фенотипами БА оказывает влияние совокупность факторов, таких как наличие сопутствующего ожирения, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких с длительным анамнезом курения. Имеет также значение длительность течения бронхиальной астмы и стаж сопутствующей артериальной гипертензии, нарушение функции миокарда вследствие хронической гипоксии, формирование легочной гипертензии.

По данным литературы последних лет было показано, что степень выраженности эндотелиальной дисфункции плечевой артерии является маркером будущих сердечно-сосудистых событий [5, 39]. При коморбидной патологии имеет большое значение определение ЭД с использованием простого теста ультразвуковой диагностики – вазодилатации плечевой артерии по данным манжеточной пробы для оценки влияния различных классов лекарственных средств на коррекцию ЭД. В последние годы доказано, что хронические заболевания легких, особенно ХОБЛ и БА увеличивают риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2-3 раза. Наши исследования эндотелиальной дисфункции у больных с различными клиническими фенотипами БА при сочетании с АГ, ожирением, свидетельствуют о том, что у больных БА с коморбидной патологией выраженность эндотелиальной дисфункции и уровень эндотелина-1 плазмы крови увеличивается при развитии высокой легочной и артериальной гипертензии, повышении ИМТ, при сочетании БА с ХОБЛ с учетом длительности течения заболеваний. Это позволяет считать, что степень выраженности ЭД и ЭЗВД является маркером оценки уровня контроля и обострения БА, а также риска развития кардиопульмональных осложнений.

## **6.2 Влияние терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора в сочетании с ирбесартаном на показатели эндотелиальной дисфункции у больных БА с коморбидной патологией и уровень контроля БА.**

В настоящем исследовании мы впервые показали позитивное влияние дополнительного назначения антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана к терапии бронхиальной астмы фиксированной комбинацией ИГКС/формотерол в режиме единого ингалятора у больных с коморбидной патологией (артериальной гипертензией, ожирением, ХОБЛ) на прирост показателей легочной функции, снижение легочной гипертензии, улучшение гемодинамики с ликвидацией диастолической дисфункции и ростом

соотношения Е/А, нормализацию функции эндотелия. Все это приводило к достижению контролируемого течения БА. Это лечение более предпочтительно по сравнению с ИАПФ, которые по данным исследований у 12% больных вызывают побочное действие в виде усиления кашля.

Таким образом, не только использование фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА, но и именно применение будесонида/формотерола в режиме единого ингалятора (согласно текущим рекомендациям GINA) в сочетании с сартанами (ирбесартаном) оказывает позитивное воздействие на все показатели легочной и сердечной гемодинамики, течение артериальной гипертензии, легочной гипертензии, достижение и поддержание контроля над БА.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 120 больных БА в возрасте от 38 до 68 лет, средний возраст  $53,1 \pm 1,9$  лет. Длительность заболевания БА составила от 5 до 20 лет. Все пациенты имели среднюю или тяжелую степень тяжести заболевания, выставленную согласно критериям GINA, пересмотр 2015 г. До включения в исследование пациенты получали базисную терапию с учетом ступенчатого подхода контроля над астмой средней или тяжелой степени тяжести: в основном это были ИГКС и фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА. Для купирования симптомов до включения в исследование пациенты использовали КДБА в режиме «по требованию». Большинство пациентов с коморбидной патологией дополнительно получали пероральный теофиллин. Пациенты с артериальной гипертензией для коррекции АД использовали ИАПФ.

В ходе наблюдения пациенты были разделены на 4 группы:

1. Пациенты с БА средней тяжести атопическим вариантом, без сопутствующей патологии (31 человек)
2. Пациенты с сочетанием БА и АГ (40 человек)
3. Пациенты с БА и сопутствующим ожирением (25 человек)
4. Пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ (24 человека).

Всем пациентам при включении в исследование была назначена терапия будесонидом/формотеролом 160/4,5 мкг по одной ингаляции 2 раза в день плюс

«по требованию» для купирования возникающих симптомов БА. Пациенты второй, третьей и четвертой групп с коморбидной патологией дополнительно на фоне терапии будесонидом/формотеролом 160/4,5 мкг в режиме SMART получали ирбесартан (апровель) по 150 мг или 300 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии составила 3 месяца. Длительность наблюдения – 3 месяца. Результаты влияния ирбесартана на показатели кардиогемодинамики, легочной гипертензии, эндотелиальной функции, показатели легочной функции и оценка контроля с помощью ACQ-5 теста на фоне базисной терапии БА с различными клиническими фенотипами отслеживались в пульмонологическом отделении областной клинической больницы г. Курска через 14 дней и через 3 месяца после лечения.

В таблице 23 представлены полученные результаты наблюдения по показателям легочной функции (ОФВ1), эндотелинемии (ЭТ-1), СДЛА, оценке контроля БА в группах с коморбидной патологией (при сочетании БА с АГ, ожирением, ХОБЛ).

Проанализировав влияние ирбесартана на клиническое течение БА при сочетании с АГ, БА с ожирением, БА и ХОБЛ, нами установлено через 3 месяца регулярной терапии достоверное улучшение показателей ОФВ1, наиболее выраженное при сочетании БА и АГ, в случае сочетания БА и ХОБЛ показатели ОФВ1 улучшились незначительно. Выявлена достоверная депрессия содержания эндотелина-1 в анализах крови больных ( $p < 0,01$ ). При расчете СДЛА мы зарегистрировали достоверную депрессию СДЛА с  $51,2 \pm 3,9$  мм рт.ст. при сочетании БА и ХОБЛ до  $30,1 \pm 1,0$  мм рт.ст., в группе БА + АГ с  $46,9 \pm 3,8$  мм рт.ст. до  $29,4 \pm 2,4$  мм рт.ст., в подгруппе БА + ожирение с  $37,1 \pm 2,2$  мм рт.ст. до  $28,3 \pm 1,8$  мм рт.ст.

Таблица 23.

Динамика наблюдаемых показателей в группах БА с коморбидной патологией на фоне 3-х месяцев терапии.

Показатели	Период наблюдения	Группа БА+АГ (=40)	Группа БА+ожирение (n=25)	Группа БА+ХОБЛ (n=24)
ОФВ1, % от должного значения	В начале лечения	68,2±17,4	62,3±16,2	63,5±18,6
	Через 3 месяца после лечения	85,6±16,4*	76,3±18,2*	68,5±12,4*
ЭТ-1, фмоль/мл	В начале лечения	0,78±0,08	0,89±0,06	1,81±0,08
	Через 3 месяца после лечения	0,28±0,03*	0,32±0,04*	1,13±0,02*
СДЛА, мм рт.ст.	В начале лечения	46,9±3,8	37,1±2,2	51,2±3,9
	Через 3 месяца после лечения	29,4±2,4*	28,3±1,8*	30,1±1,0*
Количество ингаляций будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по «потребности» в сутки	В начале лечения	3,4±0,5	3,8±0,3	4,1±0,3
	Через 3 месяца после лечения	0,8±0,3	0,9±0,2	1,4±0,1
АСQ-5, балл	В начале лечения	1,52±0,12	1,63±0,16	2,31±0,12
	Через 3 месяца после лечения	0,72±0,06*	0,74±0,07*	1,13±0,04*
% пациентов, достигших контроля БА после 3-х месяцев терапии		75	62	51

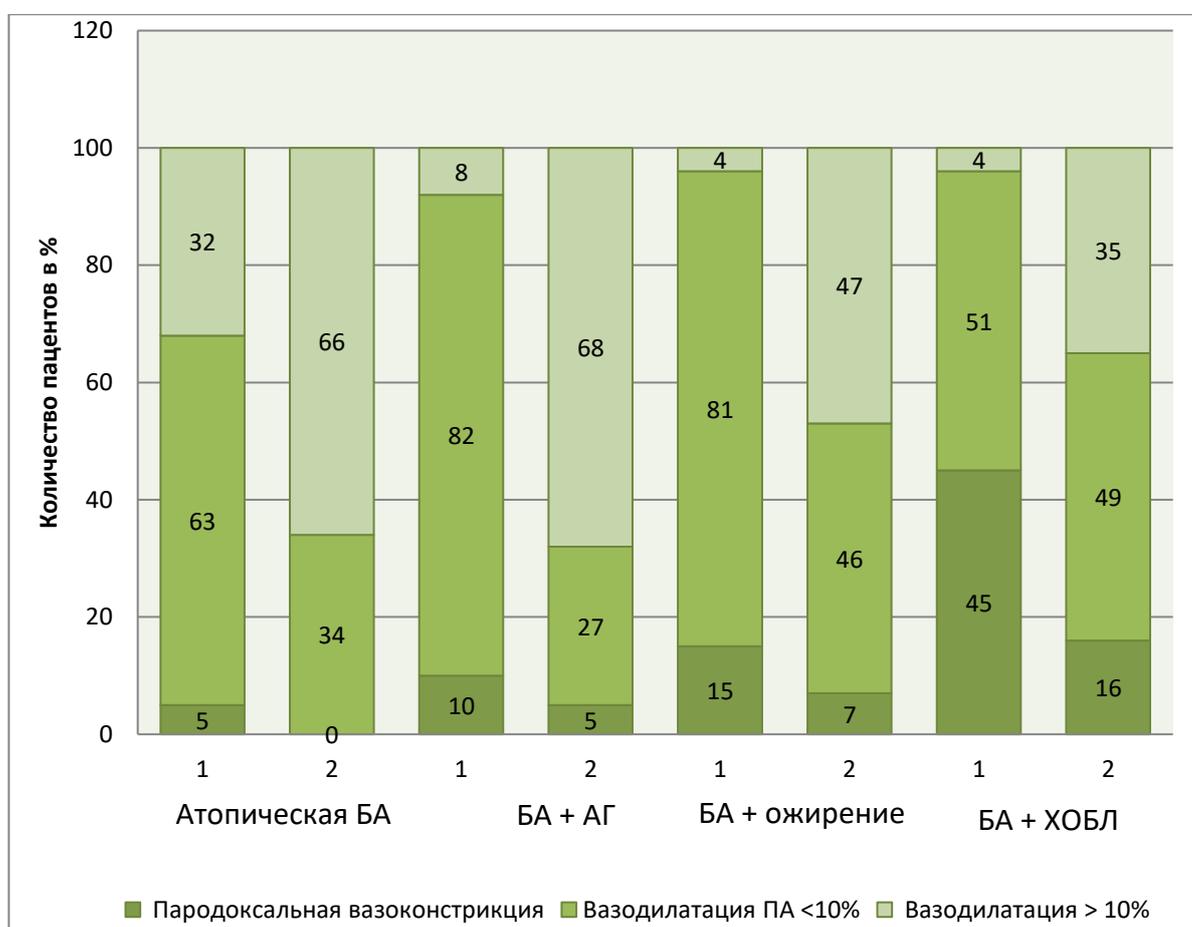
\* - p<0,05 по сравнению с показателями в группе до лечения

Отмечено уменьшение суточного числа ингаляций будесонида/формотерола по потребности. К 14-му дню терапии прием будесонида/формотерола «по требованию» сократился на 41,2% при БА в сочетании с АГ; на 37,8% при БА с ожирением; на 32,4% при сочетании БА и ХОБЛ, а в амбулаторных условиях через 3 месяца при длительной терапии ирбесартаном (апровелем) на фоне терапии будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора у больных с БА и АГ нормализовалось артериальное давление и сократилось общее число ингаляций будесонида/формотерола с  $5,4 \pm 0,5$  до  $2,8 \pm 0,5$  в сутки ( $p < 0,01$ ). К концу курса лечения только 28% пациентов сохранили прием будесонида/формотерола «по требованию».

Исходно 100% больных в исследуемых группах получали метилксантины. У больных с БА и АГ объем применения метилксантиновых препаратов уменьшился на 82%, при БА и ожирении на 67%, у пациентов с АСО удалось снизить прием ксантинов только до 42%. Через 3 месяца после терапии при известных фенотипах БА уровень контроля БА согласно результатам теста АСQ-5 улучшился в среднем на  $0,73 \pm 0,02$  балла (минимальное клинически значимое различие составляет 0,5 балла).

В группе больных с фенотипом атопической БА ( $n=21$ ), которые получали при частично-контролируемой и неконтролируемой астме будесонид/формотерол в режиме SMART, мы выявили позитивные результаты с нормализацией показателей диастолической дисфункции сердца, СДЛА, параметров ОФВ<sub>1</sub>, индекса Тиффно-Вотчала и улучшением качества жизни при уменьшении общей кратности ингаляций формотеролом/будесонидом с  $6,3 \pm 1,2$  ингаляций в сутки до  $3,1 \pm 0,3$  ингаляции в сутки. Число больных, достигших контроля на базисной терапии при атопической БА достигло 90%, в группе больных с БА+АГ 75%, при БА в сочетании с ожирением - 62%, при сочетании БА и ХОБЛ - 51% на фоне базисной терапии с добавлением ирбесартана.

На рисунке 16 представлены результаты влияния лечения ирбесартаном на фоне базисной терапии астмы на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с различными клиническими фенотипами БА. Так, в подгруппе больных при сочетании БА и ХОБЛ мы констатировали нормализацию функции эндотелия с вазодилатацией легочной артерии > 10% от исходного у 35 % пациентов, вазоконстрикция сохранялась у 16% пациентов, недостаточная вазодилатация наблюдалась соответственно у 49% больных.



**Рис. 16.** Влияние терапии иГКС/формотерол в режиме единого ингалятора и ирбесартана (Апровель) на ЭЗВД у больных с различными фенотипами БА (1-до лечения, 2- после 3 месяцев лечения иГКС/формотерол /+ирбесартан).

На фоне дополнительного лечения ирбесартаном выявлена достоверная депрессия содержания эндотелина-1 в анализах крови больных с недостаточной вазодилатацией с  $1,1 \pm 0,02$  фмоль/мл до  $0,63 \pm 0,01$  фмоль/мл, с

постокклюзионной вазоконстрикцией с  $1,83 \pm 0,02$  фмоль/мл до  $0,82 \pm 0,01$  фмоль/мл ( $p < 0,01$ ). Регистрировалась элевация систолической скорости кровотока в группе с недостаточной вазодилатацией с  $21,17 \pm 0,91$  см/с до  $24,3 \pm 0,08$  см/с ( $p < 0,01$ ). Увеличивался объем протекающей крови по плечевой артерии в группе с недостаточной вазодилатацией с  $4,78 \pm 0,27$  л/мм до  $5,8 \pm 0,28$  л/мм ( $p < 0,01$ ), а также в группе с патологической констрикцией с  $4,81 \pm 0,2$  л/мин до  $6,7 \pm 0,12$  л/мин ( $p < 0,05$ ) на фоне дополнительного лечения ирбесартаном.

Подтверждена высокая значимость АРА ирбесартана (апровель) в коррекции диастолической функции сердца, доказан эндотелий – протективный эффект при сочетании терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора с ирбесартаном в группах больных БА и АГ (40 пациентов), БА и ХОБЛ (24 пациента), БА с ожирением (25 больных) (таблицы № 24, №25, №26).

Сосудодвигательная функция плечевой артерии у больных БА и АГ при лечении ирбесартаном (апровелем)

Показатель	Функция эндотелия	
	До лечения N=40	После лечения N=40
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,78±0,08	0,28±0,03*
D исходно, мм	4,74±0,1	4,82±0,01
V сист., см/с	58,1±0,62	77,1±1,2*
V диаст., см/с	9,4±0,2	13,8±0,3*
Через 30 сек после снятия манжеты		
D, мм	4,88±0,1	5,7±0,2*
V сист., см/с	68,1±1,7	98,2±4,2*
V диаст., см/с	15,1±2,1	31,4±1,4*
Через 60 сек после снятия манжеты		
D, мм	4,82±0,1	5,4±0,2*
V сист., см/с	66,2±3,1	90,2±3,1*
V диаст., см/с	13,2±0,4	17,2±1,3*
Через 90 сек после снятия манжеты		
D, мм	4,86±0,3	5,4±0,1*
V сист., см/с	63,1±0,81	85,5±1,2*
V диаст., см/с	11,4±0,12	14,2±0,74*
ЭЗВД, %	4,1±4,01	8,6±3,1*

\* - p<0,01 после 3-х месяцев лечения по сравнению с исходными данными до лечения;

Таблица 25.

Диастолическая функция ЛЖ после лечения ирбесартаном (Апровель) 150-300 мг/сут) у больных БА+АГ, БА+ХОБЛ, БА+ожирение.

Показатели	Период наблюдения	БА+АГ (n=40)	БА+ожирение (n=25)	БА+ХОБЛ (n=24)
Е м/с	До лечения	0,57±0,08	0,52±0,02	0,55±0,03
	Через 14 дней после лечения	0,64±0,02*	0,58±0,02	0,60±0,02*
	Через 3 месяца после лечения	0,73±0,11*	0,70±0,03*	0,68±0,01*
А м/с	До лечения	0,75±0,12	0,67±0,04	0,62±0,04
	Через 14 дней после лечения	0,70±0,11	0,58±0,03	0,72±0,03*
	Через 3 месяца после лечения	0,66±0,12*	0,52±0,03*	0,74±0,03*
Е/А	До лечения	0,76±0,03	0,67±0,03	0,88±0,02
	Через 14 дней после лечения	0,91±0,02*	1,0±0,03*	0,81±0,02*
	Через 3 месяца после лечения	1,1±0,03*	1,3±0,02*	0,91±0,02*

\* -  $p < 0,01$  при сравнении результатов до и после лечения

После 3-месячной терапии при анализе показателей **диастолической функции левого желудочка** в группе больных с БА и АГ, БА и ожирением, БА и ХОБЛ зарегистрирована позитивная динамика, которая проявлялась увеличением скорости раннего диастолического наполнения ( $p < 0,01$ ), тенденцией к нормализации соотношения Е/А.

Таблица 26.

Оценка эндотелиальной дисфункции у больных БА в сочетании с ХОБЛ при лечении ирбесартаном (Апровель) в дозе 150-300 мг/сут.

Показатели	Функция Эндотелия	
	До лечения N=24	После лечения N=24
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,81±0,08	1,13±0,02*
ДПА, мм	4,65±0,12	4,81±0,11*
V сист, см/с	27,9±2,71	44,1±1,3*
v диаст, см/с	4,8±0,30	13,9±0,2*
Через 30 сек после снятия манжеты		
ДПА, мм	5,11±0,11	5,15±0,12
V сист, см/с	44,14±5,74	51,3±3,14*
v диаст, см/с	10,2±0,41	14,1±0,31*
Через 60 сек после снятия манжеты		
ДПА, мм	4,87±0,11	5,11±0,12*
V сист, см/с	52,16±3,17	53,14±2,11
V диаст, см/с	10,4±0,31	12,3±0,11
Через 90 сек после снятия манжеты		
ДПА, мм	4,73±0,12	4,78±0,11
V сист, см/с	54,14±2,14	60,3±2,41*
V диаст, см/с	11,2±1,11	12,8±0,12
ЭЗВД,%	4,2±3,03	6,8±3,1*

\* -  $p < 0,01$  после 3-х месяцев лечения по сравнению с исходными данными до лечения;

Под влиянием ирбесартана улучшились показатели сократительной функции правого желудочка.

Таким образом, дополнительное использование ирбесартана при БА в сочетании с АГ, ожирением и ХОБЛ на фоне терапии

будесонидом/формотеролом 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора способствует повышению уровня контроля над астмой, нормализации артериального давления, улучшению самочувствия больных, снижению легочной гипертензии, улучшению кардиогемодинамики при наиболее распространенных клинических фенотипах БА. Это особенно важно для больных с полиорганной патологией среднего и пожилого возраста, когда наличие коморбидных заболеваний способствует прогрессированию сердечной и дыхательной недостаточности.

Нами показано, что для диагностики неконтролируемой БА при микст-патологии необходимо использовать клинические и биохимические показатели: подсчет лейкоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, СОЭ, определение фибриногена, СРБ, оценку АСQ-5 – теста. Впервые установлено, что для более быстрого достижения контроля над БА и оценки эффективности проводимой терапии необходимо всем больным БА с сочетанной патологией проводить раннее исследование эндотелиальной функции по показателю эндотелина -1 в крови, а также с использованием простой доступной окклюзионной манжеточной ультразвуковой методики определения вазодилатирующей функции плечевой артерии. **Нарушение функции эндотелия, повышение уровня эндотелина-1 и снижение эндотелийзависимой вазодилатации легочной артерии в крови являются ранними маркерами отсутствия контроля над БА при наличии сопутствующей патологии в виде АГ, ожирения и ХОБЛ.** На фоне базисной терапии у лиц с БА снижение уровня ЭТ-1 после трех месяцев лечения в полтора раза и более и улучшение ЭЗВД в сравнении с исходными значениями позволяет оценивать проводимую терапию как эффективную. Использование данного способа повышает достоверность клинической оценки эффективности базисной противовоспалительной терапии обострения БА и способствует своевременной коррекции терапии.

Нами впервые показано, что больным с коморбидной патологией (АГ, ожирение, ХОБЛ) при отсутствии контроля над БА важно раннее назначение

фиксированной комбинации ИГКС/формотерол в качестве базисной терапии и терапии по потребности в сочетании с ирбесартаном. Лечение таких больных комбинацией ИГКС/формотерол в режиме SMART (согласно текущим рекомендациям GINA) с антагонистом ангиотензина II ирбесартаном в дозе 150-300 мг в сутки позволяет в оптимальные сроки улучшить диастолическую функцию, эндотелиальную функцию, достичь целевого уровня АД, снизить легочную гипертензию, достичь контроля над БА.

Наши исследования эндотелиальной дисфункции у больных с различными клиническими фенотипами БА показали, что дополнительное лечение препаратами, обладающими эндотелий-протективными свойствами, является перспективным направлением. Так, у больных при сочетании БА и АГ хороший эффект в дополнение к базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами оказывают гипотензивные препараты – иАПФ и особенно сартаны, назначение которых в течение 3 месяцев приводит к уменьшению диастолической дисфункции, нормализации уровня ЭТ-1 и ЭЗВД, вместе с нормализацией давления в легочной артерии и достижением целевого уровня АД ниже 130/80 мм рт. ст.

Резюмируя наши наблюдения и результаты доплер-ЭХО-КГ исследований, можно рекомендовать сартаны (ирбесартан) не только для надежного контроля АД, улучшения диастолической функции сердца, коррекции легочной гипертензии, но и как эффективный препарат в нормализации эндотелиальной дисфункции, что уменьшает риск обострений БА и способствует профилактике прогрессирования легочно-сердечной недостаточности.

Таким образом, изучив функцию эндотелия у исследуемых больных, можно сделать следующие выводы:

1. Изменения функционального состояния эндотелия зависят от периода и тяжести бронхиальной астмы, ее фенотипа.
2. При тяжелом течении заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию высокими дозами ингаляционных кортикостероидов, сохраняется

повышение продукции плазменного эндотелина-1, что свидетельствует о персистенции активного системного воспаления и дисфункции эндотелия у этих больных.

3. Установлена отрицательная корреляция между уровнем эндотелина -1 и показателем эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов и зависимость этой корреляции от степени тяжести и формы БА.

4. Разработан способ оценки эффективности базисной терапии больных с бронхиальной астмой по динамике уровня эндотелина-1, как маркера, характеризующего функциональное состояние эндотелия.

5. У больных БА снижение уровня ЭТ-1 в полтора раза и более и улучшение ЭЗВД ПА являются информативными критериями эффективности медикаментозного воздействия.

## Обсуждение полученных результатов.

---

В последние годы в литературе повышенное внимание уделяется сочетанию БА с другими заболеваниями в связи с тем, что полиморбидная патология достаточно часто встречается в клинической практике и требует нового подхода к ранней диагностике и лечению. Следует выделять следующие клинические фенотипы астмы: атопический вариант БА, сочетание БА и ХОБЛ, БА и ожирение, БА и АГ. Частота АГ у больных БА колеблется от 7% до 76%, в среднем 34,3% [16, 51, 67]. Синдром перекреста БА и ХОБЛ по данным А.С. Белевского 2014 г. регистрируется у 18-25% пациентов БА [6]. Ожирение сопутствует БА в 35% случаев, преимущественно с гендерной особенностью преобладания женщин до 75 [41, 94, 126]. Значительную роль в инвалидизации пациентов с БА занимает коморбидная патология, которая приводит к неконтролируемому течению БА, особенно при отсутствии лечения легочной гипертензии, способствующей развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смертности (Прусакова О.Ю., 2010, Прибылов С.А., 2016). Точная распространенность АГ, ХОБЛ, ожирения у больных БА, как и в целом в популяции, неизвестна. В связи с этим, важное практическое значение имеет создание регионального регистра больных БА для правильной организации отчетности, анализа коморбидной патологии, контроля над БА с учетом числа вызовов скорой помощи, госпитализации, организации базисной терапии БА согласно текущим последним рекомендациям GINA.

В настоящее время отмечают важную роль ЭД в формировании ЛГ у больных БА, ХОБЛ (Махова О.Ю., Овчаренко С. И., Шабанов Е.А.). Однако в литературе отсутствуют данные о нарушении ЭД у больных с коморбидной патологией. В патогенезе АГ, ожирения, ХОБЛ при БА имеют значение повышение активности эндотелия, САС, РАСС, что приводит к росту ОПСС, ремоделированию сердца и сосудов, появлению диастолической дисфункции сердца, ЛГ и прогрессированию легочно-сердечной недостаточности [7, 13, 38, 39, 104, 110]. Лечение АГ у лиц даже старше 80 лет приводит к уменьшению

риска развития инсульта на 30%, общей смертности на 21% и ХСН на 64% [5, 11]. Таким образом, успешное лечение АГ является основой эффективной профилактики развития ХСН у больных БА в сочетании с АГ. Подбор правильной гипотензивной терапии у больных БА и АГ до сих пор остается актуальной проблемой, так как бета-блокаторы противопоказаны, ИАПФ могут иметь нежелательные эффекты в виде усиления кашля, а  $\beta$ -агонисты и глюкокортикоиды, используемые для терапии астмы, приводят к подъему АД [44]. Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний при БА не только влияет на отсутствие контроля БА, но и делает очень сложным выбор тактики лечения коморбидной патологии, которая до сих пор еще не разработана.

**Цель исследования:** создать и проанализировать ретроспективно-проспективный регистр больных БА в Курской области, оценить клинические особенности астмы в сочетании с коморбидной патологией, определить ошибки проводимой медикаментозной терапии, ее преемственность на амбулаторном и госпитальном этапах лечения больных БА в сочетании с ХОБЛ, ожирением, АГ. Изучить параметры сердечной, легочной гемодинамики и ЭД и их коррекцию ирбесартаном у больных различными клиническими фенотипами БА.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать созданный впервые сотрудниками кафедры внутренних болезней ФПО КГМУ в условиях областного центра с населением до 500 тысяч человек регистр больных с БА в Курской области, насчитывающий 3 474 пациентов. Продемонстрировать особенности клиники, заболеваемости и терапии, её соответствие клиническим рекомендациям GINA. Проанализировать состав фактической терапии больных после референсной госпитализации.
2. Сравнить параметры внутрисердечной и легочной гемодинамики с расчетом СДЛА, показателей диастолической функции сердца при различных фенотипах БА.

3. Изучить вазодилатирующую функцию эндотелия и уровень ЭТ-1 у больных с наиболее частыми фенотипами БА: атопический вариант, БА + ХОБЛ, БА + ожирение, БА + АГ с анализом корреляционной связи с индексом массы тела, индексом массы миокарда, давностью АГ и коморбидной патологии.
4. Провести корреляционный анализ показателей ЭТ-1, скорости систолического и диастолического кровотока в плечевой артерии, диастолической дисфункции левого и правого желудочков сердца и средним давлением в легочной артерии.
5. Проанализировать и сравнить влияние терапии фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА (будесонид/формотерол) в режиме единого ингалятора и ирбесартаном на эндотелиальную дисфункцию, диастолическую дисфункцию сердца, СДЛА у больных с различными фенотипами БА: атопическая, БА+ ХОБЛ, БА + ожирение, БА+АГ с целью достижения контролируемого течения БА.

В 2012-2016 годах разработан регистр больных БА сотрудниками и аспирантами кафедры внутренних болезней ФПО КГМУ, в котором зарегистрировано 3474 больных с БА в возрасте 18-87 лет (35% мужчин – 1227 человек и 2247 женщин, что составило 65%). В настоящее диссертационное исследование включен подробный анализ особенностей клинического течения, обострений, заболеваемости, осложнений, коморбидной патологии при наиболее частых клинических фенотипах (атопическая, БА+ ХОБЛ, БА + ожирение, БА+АГ). Дополнительно проведено сравнительное исследование эндотелиальной дисфункции, сердечной и легочной гемодинамики, СДЛА у 120 больных с различными фенотипами БА, пролеченными в период с 2012 по 2016 годы на базе пульмонологического отделения Курской областной клинической больницы. Исследование проводилось рандомизированным открытым проспективным способом у больных атопической БА, у пациентов с БА и ХОБЛ, у пациентов с БА в сочетании с АГ, а также пациентов с БА и ожирением. В условиях пульмонологического отделения ОКБ г. Курска этим больным выполнялись биохимические анализы крови (общий холестерин,

ХЛПВП и ХЛПНП, триглицериды, глюкоза, мочеви́на, креатинин, фибриноген, калий и натрий плазмы крови), ЭКГ в стандартных отведениях, ЭХО-кардиография, ФВД, определялась толерантность к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), применялись опросники АСТ и АСQ-5 для определения уровня контроля над бронхиальной астмой. Обследование проводили в группах, рандомизированных по возрасту, полу, тяжести и длительности заболевания при следующих фенотипах БА: атопическая, БА+ ХОБЛ, БА + ожирение. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: артериальная гипертензия 3 стадии, инфаркт миокарда, симптоматическая артериальная гипертензия, заболевания сердца (ХИБС, инфаркт миокарда, ХСН III-IV ФК по NYHA), сахарный диабет, заболевания печени и почек. Наследственность по БА была отягощена в 32% случаев, по АГ в 62%, по ожирению у 28%, по ХОБЛ у 35%. По результатам наших исследований у больных БА с коморбидной патологией избыточная масса тела встречалась в 2 раза чаще (58%), чем в группе БА без сопутствующих заболеваний (26%) и атопической БА (24%). Мы выявили следующие особенности клинического течения различных фенотипов БА: у больных с перекрестным синдромом БА+ХОБЛ наиболее частыми жалобами были одышка (95%), слабость и утомляемость (85%), выделение серозно-гнойной мокроты (78%). При сочетании БА с АГ патогномичными жалобами были головокружение (86%), головные боли (82%), шум в ушах (31%), нарушение зрения (мелькание мушек, туман перед глазами у 75% пациентов), сердцебиение и кардиалгии (87%). Для когорты больных БА плюс ожирение характерным был не только высокий индекс массы тела  $> 35 \text{ кг/м}^2$ , но и одышка (95%) при малейшей физической нагрузке. Гипертрофия миокарда левого желудочка патогномична и встречается в 2,2 раза чаще у больных БА с АГ, в 1,8 раз чаще у больных с БА и ожирением. Напротив, при фенотипе БА и ХОБЛ у всех больных регистрировалась гипертрофия правого желудочка (95% по данным ЭКГ с расчетом индекса Соколова-Лайона).

При изучении сердечной и легочной гемодинамики мы выявили достоверное увеличение конечного систолического размера, ГМЛЖ, толщины миокарда левого желудочка, МЖП и задней стенки левого желудочка, которые достигли достоверных различий при сравнении фенотипов БА с АГ, БА с ожирением. У этих больных отмечено умеренно выраженное снижение ФВ, ФУ, скорости циркулярного укорочения волокон миокарда по сравнению с больными с атопической БА. При анализе соотношения ММЛЖ и ОТ стенки ЛЖ мы выделили следующие геометрические модели ЛЖ: нормальную геометрическую форму (нормальная масса и нормальный ИОТ стенки), концентрическое ремоделирование (нормальная масса, увеличение ИОТ стенки), центрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и ИОТ стенки), эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы и диаметра ЛЖ при уменьшении ИОТ стенки).

При анализе по клиническим фенотипам БА концентрическая гипертрофия ЛЖ обнаружена у 54 % при сочетании БА с АГ, у 48% при БА, сочетающейся с ожирением. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ выявлена у 58 % пациентов с БА+ХОБЛ, а у 15% больных с БА+АГ преобладает нормальная геометрическая форма ЛЖ, у 40% с атопической БА также зарегистрирована нормальная геометрия ЛЖ.

Таким образом, сочетание БА и АГ и БА с ожирением значительно (в 3 и более раза) увеличивает вероятность появления концентрического характера гипертрофического ремоделирования левого желудочка, а у больных с синдромом перекреста БА и ХОБЛ рано развивается концентрическая и эксцентрическая гипертрофия правого желудочка. Наши данные согласуются с результатами Фремингемского исследования о тесной связи геометрических моделей ЛЖ и ПЖ с риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Патогномонические особенности отмечены и при анализе кардиогемодинамики у больных с наиболее распространенными клиническими фенотипами БА. Так, в многочисленной группе женщин с БА и АГ и БА в сочетании с ожирением (гендерная особенность этих вариантов БА) мы

обнаружили утолщение стенок и уменьшение полости ЛЖ, а при большой давности АГ и ожирения активация симпато-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к значительной концентрической гипертрофии, что проявляется срывом компенсации и выраженным снижением сократимости ЛЖ с манифестацией клинических симптомов хронической сердечной недостаточности (Прибылов С. А., Махова О.Ю., 2016 г.). Напротив, у больных с оверлап-синдромом нарастает гипертрофия, дилатация ПЖ с элевацией легочной гипертензии и прогрессируют проявления легочно-сердечной недостаточности по правожелудочковому типу на фоне выраженной дыхательной недостаточности, ацидоза и гипоксемии.

Особый вклад в развитие ХСН и легочно-сердечной недостаточности при различных фенотипах БА оказывает прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ сердца. Нами отмечено, что у 47% больных БА с АГ и у 53% с ожирением при сохранении еще нормальной сократительной функции левого желудочка, нарастание ХСН связано с нарушением кровенаполнения ЛЖ с уменьшением соотношения  $vE/vA$ , то есть прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ у больных БА при сочетании с АГ ( Прибылов С. А., Махова О. Ю., 2016) [57]. К этому приводят возрастание постнагрузки, гипертрофия, ишемия и наличие фиброза ЛЖ.

При сочетании БА и ХОБЛ быстро вовлекаются в патологический процесс правые отделы сердца с развитием легочно-сердечной недостаточности на фоне ЛГ и гипоксемии [42, 50, 58, 65 70].

В диссертационном исследовании мы оценивали диастолическую функцию ЛЖ методом доплер-эхокардиографии трансмитрального кровотока, а ПЖ – транстрикуспидального кровотока. Мы установили элевацию скорости кровотока в ЛЖ во время предсердной систолы (пик А) до  $0,82 \pm 0,01$  см/с при атопической БА, до  $0,80 \pm 0,03$  см/с при БА с АГ, и до  $0,54 \pm 0,01$  см/с при БА в сочетании с ХОБЛ и депрессию скорости нарастания пика Е соразмерно с увеличением степени ЛГ ( $vE=0,79 \pm 0,06$  см/с при атопической БА,  $vE=0,67 \pm 0,03$

см/с при БА плюс АГ,  $vE=0,48\pm 0,12$  см/с при БА и ожирении и при сочетании БА и ХОБЛ  $vE=0,39\pm 0,20$  см/с).

По максимальному снижению соотношения Е/А (до  $0,78\pm 0,02$  в группе больных с АГ, до  $0,77\pm 0,01$  у пациентов с ожирением и до  $0,68\pm 0,02$  при оверлап-синдроме) мы установили, что диастолическая дисфункция ЛЖ была максимально выражена у этих фенотипов БА, что указывает на нарушение релаксии ЛЖ и увеличение наполнения ЛЖ лишь в систолу предсердий. Практически нормальное соотношение Е/А ( $0,96\pm 0,04$ ) мы обнаружили лишь при атопической БА без микст-патологии.

По данным литературы по значению индекса максимальных скоростей Е/А и времени замедления из-за легочной гипертензии скорости раннего наполнения ЛЖ выделяют три типа диастолической дисфункции: тип с нарушением релаксации ЛЖ, псевдонормальный, рестриктивный. Все три типа патологических изменений процесса наполнения ЛЖ отражают динамику прогрессирования ДД на разных стадиях поражения сердца у больных БА с коморбидной патологией.

При анализе наших исследований мы отметили 1-й тип диастолической дисфункции с нарушением релаксации ЛЖ и диастолического резерва у больных с атопической БА, в то время как псевдонормальный и рестриктивный тип зарегистрирован у больных с БА и АГ 2-й степени, БА и ожирением, БА и ХОБЛ, что свидетельствовало о тяжелой диастолической дисфункции при формировании картины легочного застоя. По данным литературы, псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции встречается в основном у больных БА с клиническими симптомами ХСН. По результатам наших исследований нарушение диастолического наполнения ЛЖ предшествует появлению гипертрофии миокарда, что совпадает с данными других авторов [20, 21,66]. Мы не получили выраженной корреляции между степенью ГМЛЖ и показателями  $vE/vA$  при ДДЛЖ, что указывает на необходимость ранней оценки диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ у больных БА с коморбидной патологией и показателями ДД сердца необходимо

пользоваться в практической работе пульмонологов и терапевтов при проведении базисной терапии БА и подборе лечения сопутствующей патологии.

При сравнительном анализе показателей ФВД и данных пикфлоуметрии у больных БА с сочетанной патологией мы отметили снижение объемных и скоростных показателей прежде всего у больных с фенотипом оверлап-синдрома, а затем у пациентов БА с ожирением. Большой теоретический и практический интерес вызывают исследования корреляционной связи между параметрами диастолической дисфункции, показателями ФВД и легочной гипертензией.

Нами установлено, что легочная гипертензия развивается не у всех пациентов БА, даже при наличии одинакового преморбидного фона, вредных привычек (большой стаж курения), одинаковых показателей ФВД, длительного анамнеза БА. В последнее время уделяется большое внимание изучению патогенеза ЛГ, однако большинство исследователей признают недостаточную изученность этой проблемы [1, 33, 36, 37]. При фенотипе сочетания БА и ХОБЛ, развитии эмфиземы легких, прогрессировании дыхательной недостаточности, хроническая гипоксия с развитием синдрома Савельева – Лильештрандта с развитием выраженных нарушений многих органов и систем в условиях гипоксии являются основными факторами развития самой высокой легочной гипертензии именно у больных с оверлап-синдромом. Снижение показателей ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ1) сочетается с показателями диастолической дисфункции ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ) и величиной ЛГ ( $r=0,68$ ,  $p<0,001$ ). Однако значительных изменений ФВД у больных БА в сочетании с АГ мы не наблюдали и только 38% больных БА с АГ имели СДЛА более 25,0 мм рт ст и 5% уровень до 30 мм рт ст. У пациентов БА с ожирением мы зарегистрировали прямую корреляционную связь между ОФВ1, ФЖЕЛ, отношением Е/А и показателями СДЛА (соответственно  $0,71\pm 0,3$ ;  $0,65\pm 0,8$ ;  $0,66\pm 0,3$  при  $p<0,005$ ). У больных с атопической БА без сопутствующей патологии мы не выявили корреляционную связь между этими показателями.

Наши исследования впервые показали, что именно развитие эндотелиальных нарушений у больных БА с коморбидной патологией вместе с повышением вязкости крови, подъемом гематокрита, гемодинамической перегрузке артерий с травматизацией эндотелия могут играть важную роль в развитии неконтролируемого течения БА, особенно у больных БА и ХОБЛ, БА и АГ, БА и ожирением. Наличие эндотелиальной дисфункции при БА без сопутствующих заболеваний подтверждено многими авторами [13, 24, 30, 56, 84, 117]. Известно, что эндотелин-1 синтезируется в эндотелии легочных сосудов и играет важную роль в патогенезе БА. Элевация концентрации ЭТ-1 связана с прогрессированием гипоксии и способствует дальнейшему ухудшению эндотелиальной функции [24, 135, 142]. В последние годы проведено много исследований по изучению влияния противовоспалительной терапии на вентиляционную способность легких у больных БА, однако недостаточно изучено действие ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на эндотелиальную дисфункцию (ЭД) при астме, особенно влияние лечения сопутствующего заболевания при сочетании БА с ХОБЛ, АГ, ожирением.

Несмотря на большое количество современных лекарственных средств для лечения БА, наблюдается утяжеление течения заболевания [83, 96, 118]. Низкий уровень контроля над астмой может быть обусловлен неоднородностью и наличием различных фенотипов заболевания [140]. В связи с этим, целью настоящего диссертационного исследования было изучение содержания ЭТ-1 в плазме крови с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации у больных БА в зависимости от фенотипа с разработкой способа объективной оценки эффективности терапии. У больных тяжелой и средне-тяжелой БА концентрация ЭТ-1 на фоне лечения ИГКС снизилась, но сохранялась на более высоких цифрах (1,2-1,59 фмоль/мл) при неполном контроле над БА. У больных при достижении контроля над БА уровень ЭТ-1 на фоне лечения не отличался от значений контрольной группы.

Наиболее высокая концентрация ЭТ-1 была зарегистрирована у больных БА +ХОБЛ и превышала в 8 раз нормальные значения ( $1,81 \pm 0,08$  фмоль/мл,  $p < 0,001$ ). При фенотипе БА с сочетанием АГ уровень ЭТ-1 в период обострения был также высоким ( $0,78 \pm 0,08$  фмоль/мл), однако после использования фиксированной комбинации будесонида/формотерола 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора при добавлении ирбесартана у 75% мы получили хороший клинический эффект с нормализацией АСQ-5 теста.

Уровень эндотелинемии у больных БА прямо коррелировал с частотой приступов удушья и использования короткодействующих  $\beta$ -2 агонистов ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,01$ ). У пациентов с фенотипом БА +ожирение с достигнутым полным контролем астмы отмечалось снижение уровня ЭТ-1 в 2,8 раза в сравнении с исходными показателями (с  $0,89 \pm 0,06$  фмоль/мл до  $0,32 \pm 0,04$  фмоль/мл).

Нами впервые установлена отрицательная корреляция между уровнем ЭТ-1 и показателями эндотелийзависимой вазодилатации легочной артерии при различных фенотипах БА.

По результатам пробы с реактивной гиперемией в когорте пациентов со средне-тяжелой астмой с вазоконстрикцией и недостаточной вазодилатацией при снятии манжеты уменьшение систолической скорости кровотока отмечалось до  $64,2 \pm 0,1$  см/с, в активную диастолу до  $9,6 \pm 0,05$  см/с, при тяжелой БА эти показатели были статистически достоверно ниже:  $58,1 \pm 0,12$  см/с в систолу и  $8,2 \pm 0,02$  см/с в диастолу (через 60 сек после снятия манжеты). Аналогичная динамика недостаточной вазодилатации (51%) и вазоконстрикции (45%) отмечалась у больных БА + ХОБЛ. Нормальная вазодилатация по данным манжеточной пробы определялась лишь у 8% больных БА+АГ, недостаточная вазодилатация у 82% и у 10% - вазоконстрикция. При фенотипе БА с ожирением отрицательный прирост диаметра легочной артерии зарегистрирован у 15% пациентов, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД)  $< 10\%$  у 81%, нормальная функция эндотелия (ЭЗВД  $> 10\%$ ) у 4%. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации были самыми лучшими у больных с атопической БА, когда вазоконстрикция отмечена у 5% пациентов,

недостаточная вазодилатация выявлена у 63% пациентов, а у 32% больных нормальная ЭЗВД плечевой артерии.

По данным литературы последних лет было доказано, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) плечевой артерии, являясь маркером будущих сердечно-сосудистых событий, имеет большое значение в клинической оценке эндотелийзависимой вазодилатации при коморбидной патологии. Использование простого теста ультразвуковой диагностики с манжеточной пробой, доступного в стационаре и поликлинических условиях, позволяет провести оценку влияния различных классов лекарственных средств на коррекцию эндотелиальной дисфункции у больных БА с сопутствующей патологией.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что на формирование эндотелиальной дисфункции у больных с различными фенотипами БА оказывает влияние совокупность таких факторов, как ожирение, длительность АГ, БА, ХОБЛ, курения, нарушение функции миокарда вследствие хронической гипоксии, формирования ЛГ. Анализ регистра по БА в Курской области показал, что хронические заболевания легких ХОБЛ, БА увеличивают риск сердечно-сосудистой патологии в 2-3 раза. Наши исследования ЭД у больных с различными фенотипами БА при сочетании с АГ, ожирением, ХОБЛ свидетельствуют о выраженности ЭД, что позволяет считать, что степень эндотелинемии и ЭЗВД являются маркером обострений БА и развития кардиоваскулярных осложнений. Наши наблюдения показали, что у больных при БА с коморбидностью для достижения и поддержания контроля над заболеванием помимо базисной терапии БА (ИГКС/ДДБА, фиксированная комбинация будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора по GINA) требуется дополнительное лечение препаратами, обладающими эндотелий-протекторными свойствами.

На кафедре внутренних болезней ФПО КГМУ за последние 10 лет изучены эндотелий-протекторная эффективность таких препаратов, как антагонисты кальция, ИАПФ (Т. А. Барбашина, Т. А. Маслова, О. Ю.

Прусакова), одновременно снижающих легочную гипертензию и нормализующих диастолическую функцию сердца. Однако ИАПФ у 18-20% больных с БА вызывают побочные эффекты в виде усиления кашля. По данным литературы, частота кашля, а также побочных эффектов вообще, при приеме сартанов невелика, что и обеспечивает большую приверженность пациентов к лечению. В многоцентровом ретроспективном исследовании Irbesartan Compliance Evaluation (ICE) проанализирована в разных странах мира на 2416 пациентах эффективность монотерапии артериальной гипертензии сартанами, доказаны преимущества ирбесартана по сравнению с другими сартанами (кандесартан, лозартан и валсартан), доказаны кардиопротекторный, нефропротекторный эффекты этого препарата, антифибротическое действие [68, 119].

Нами впервые в настоящем исследовании проведена оценка эффективности применения ирбесартана (апровель) в течение 14 дней и 3 месяцев в группах больных БА с коморбидной патологией, с такими фенотипами как БА и АГ, БА и ХОБЛ, БА и ожирение. Нами подтверждена высокая значимость антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана (апровель) в коррекции диастолической дисфункции сердца, доказан эндотелий-протективный эффект при сочетании терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора с ирбесартаном в группах больных БА и АГ (40 пациентов), БА и ХОБЛ (24 пациента), БА с ожирением (25 больных).

Только у единичных больных (5 человек) отмечен побочный эффект в виде незначительного головокружения, чувство усталости, что не требовало отмены препарата. В литературе доказаны преимущества действия АРА в более эффективном подавлении РААС без воздействия на калликреин-кининовые изменения и другие нейрогуморальные системы. В процессе лечения ирбесартаном в течение 3-х месяцев на фоне противоастматической терапии ФК будесонид\формотерол в режиме единого ингалятора во всех группах отмечено снижение выраженности основных клинических проявлений

коморбидной патологии – нормализация АД, диастолической функции сердца и уменьшение легочной гипертензии без побочного отрицательного влияния на показатели функции внешнего дыхания. В результате лечения уменьшились проявления легочно-сердечной недостаточности, зарегистрировано достоверное увеличение дистанции при выполнении теста с 6-ти минутной ходьбой на 14-й день на 5-7%, а через 3 месяца при наличии достижения стойкой ремиссии БА на 10,5-12,5% в группах больных с фенотипами БА+ХОБЛ, БА+АГ. Длительная терапия ирбесартаном (апровель) обеспечила равномерный антигипертензивный эффект в течение 24-х часов. При фенотипе БА с ожирением мы также зафиксировали благоприятное воздействие на показатели Е/А с улучшением диастолической дисфункции сердца, снизилась легочная гипертензия и увеличилось число больных с нормальной эндотелий-вазодилатирующей функцией до 47%, снизилось число пациентов с недостаточной вазодилатацией.

Резюмируя результаты лечения ирбесартаном (апровель) в дозе 150 -300 мг в сутки в течение 14 дней и 3-х месяцев у больных БА с ХОБЛ, БА с ожирением, БА с АГ на фоне терапии ФК будесонид/формотерол 160/4,5 мкг (симбикорт турбухалер) в режиме единого ингалятора, удалось получить новые данные, свидетельствующие о том, что назначение антагониста АРА-II ирбесартана (апровель) благоприятно влияет на показатели диастолической дисфункции сердца с увеличением соотношения Е/А, легочной гипертензии (СДЛА снижается до  $25,5 \pm 2,3$  мм рт. ст. в среднем), уменьшает эндотелиальную дисфункцию, улучшает качество жизни больных с наиболее распространенными клиническими фенотипами БА и обеспечивает поддержание длительного контроля над БА. Мы установили, что продолжение использования ирбесартана (апровель) в сочетании с терапией ФК будесонид/формотерол 160/4,5мкг (Симбикорт турбухалер) в режиме единого ингалятора на амбулаторно-поликлиническом этапе в течение 3-х месяцев у больных с различными клиническими фенотипами БА средней тяжести вне обострения приводит к достоверному снижению риска обострения заболевания,

уменьшению выраженности дневных и ночных симптомов БА, улучшению спирометрических показателей. Это способствует достижению контроля заболевания и позволяет повысить качество жизни больных с наиболее частыми клиническими фенотипами БА (БА+АГ, БА+ХОБЛ, БА с ожирением).

## **Заключение**

---

**Теоретическая значимость** проведенного исследования обоснована появлением в научной литературе последних лет новых данных о фенотипах БА. По результатам анализа регистра БА в Курской области, включившим в себя в 2016 г 3474 пациента, доказана высокая распространенность наиболее частых клинических фенотипов БА, таких как БА в сочетании с ХОБЛ, артериальной гипертензией, ожирением, отрицательно влияющих на тяжесть течения астмы, выраженность клинических симптомов БА, показатели спирометрии, переносимость физической нагрузки, качество жизни. В свою очередь это является одной из основных причин неконтролируемого течения БА, инвалидности и смертности.

**Идея, научное кредо** базируется на анализе передового опыта патогенетического лечения БА (по текущим рекомендациям GINA) и сопутствующей патологии путем коррекции эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии, диастолической дисфункции сердца с применением сартанов (ирбесартана) на фоне терапии ИГКС/формотеролом в режиме единого ингалятора, что способствует решению актуальной задачи внутренних болезней по повышению эффективности лечения БА с наиболее частой коморбидной патологией – АГ, ожирением, ХОБЛ.

Создана система рекомендаций по профилактике неконтролируемой БА у пациентов с коморбидными заболеваниями с учетом результатов выявленных недостатков по данным анализа регистра БА. Раскрыты возрастные особенности течения различных клинических фенотипов БА. Проведена сравнительная характеристика основных показателей ФВД при наиболее частых клинических фенотипах БА для прогнозирования дозировок ИГКС.

На основании выполненных сравнительных исследований **разработана** объективная научная оценка неконтролируемой БА в сочетании с коморбидной патологией по показателям эндотелиальной дисфункции, уровню эндотелина в плазме крови и особенно по результатам определения эндотелийзависимой вазодилатации методом ультразвуковой диагностики с использованием манжеточной пробы, которая может быть реализована в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Доказана необходимость раннего определения ЭД, диастолической дисфункции сердца и легочной гипертензии у пациентов БА в сочетании с АГ, ожирением, ХОБЛ.

**Применительно к проблематике диссертации** результативно доказано использованием ирбесартана на фоне терапии ИГКС/формотеролом в режиме единого ингалятора для улучшения и нормализации эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, диастолической дисфункции сердца и легочной гипертензии.

Изложены доказательства гипотензивного, кардиопротективного, эндотелийпротективного, антифибротического действия сартанов для лечения и профилактики неконтролируемого течения БА с сопутствующей патологией.

Разработанный **новый способ** повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий, помимо легочных программ реабилитации в «астма - школах», внедрен в лечебно-профилактический процесс больниц и поликлиник г. Курска, г. Железногорска и в учебный процесс кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ФГ БОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Предлагаемый способ не только эффективен, но и абсолютно безопасен и приводит к повышению эффективности контроля БА у пациентов с коморбидной патологией.

## Перспективы использования

---

Новый метод объективной оценки контроля БА с помощью мониторинга ЭЗВД и предложенный способ лечения с применением ирбесартана на фоне терапии БА единым ингалятором будесонид/формотерол при наличии АГ, ожирения, ХОБЛ, может быть полезен в практическом здравоохранении. Мониторинг ЭЗВД может быть использован в научных исследованиях для апробации новых лекарственных средств для лечения БА.

## Выводы

---

1. Регистр БА в Курской области, в котором в 2016 году учтены 3474 пациента в возрасте 18-87 лет, выявил высокую частоту БА с гендерными особенностями преобладания женщин после 45 лет. Большинство пациентов БА (72%) имеют возраст старше 50 лет с высокой частотой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой (77%) и гастродуоденальной (67,4%) систем в этой возрастной группе. Показатель распространенности БА составил 3,55 на 1000 взрослого населения, в группе 60-65 лет – 7,88.
2. Основными клиническими фенотипами БА в Курской области являются перекрестный фенотип - сочетание БА и ХОБЛ (23,1%), БА и АГ (23,4%), БА и ожирение (6%), экзогенная аллергическая БА (18,9%). Число госпитализаций/на пациента в год при БА без сопутствующей патологии составило  $0,21 \pm 0,01$ , а с патологией сердечно-сосудистой системы  $1,32 \pm 0,04$  (в 6 раз чаще), количество вызовов скорой помощи соответственно  $0,19 \pm 0,02$  и  $4,46 \pm 0,17$  (в 23,5 раза больше). Контроль БА достигался в целом только у 35% больных, в случае средне-тяжелой БА - у 34%, с тяжелой только у 16% пациентов.

3. У больных БА с коморбидной патологией в 3,5 раза чаще наблюдается диастолическая дисфункция левого и правого желудочков сердца с нарушением скорости диастолического трансмитрального и транстрикуспидального кровотока наполнения, особенно при фенотипах БА и ХОБЛ, БА и ожирение и БА и АГ, сочетающихся с повышением СДЛА.
4. Для оценки эффективности терапии и достижения контроля при лечении различных фенотипов БА впервые использован мониторинг ЭЗВД ПА и определение ЭТ-1 в плазме крови, повышение которого свидетельствует о наличии системного воспаления и отсутствии контроля над БА, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, что требует коррекции терапии, направленной на нормализацию эндотелиальной дисфункции.
5. Впервые установлено позитивное влияние длительной терапии АРА II (ирбесартаном) на фоне терапии ФК будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора при таких распространенных клинических фенотипах БА как БА в сочетании с АГ, ожирением и ХОБЛ. Впервые зарегистрировано позитивное влияние комбинированной терапии на диастолическую функцию сердца с ростом соотношения Е/А с быстрым достижением целевого уровня АД, снижением легочной гипертензии, улучшением показателей ФВД, нормализацией функции эндотелия и установлением длительного контроля над БА у больных с коморбидной патологией.

## Практические рекомендации

---

1. Внедрение регистра БА позволило выявить существенные недостатки в диспансерном наблюдении за пациентами и позднюю диагностику астмы (у 33%). У 23% пациентов не БА являлась причиной инвалидности, а сопутствующая соматическая патология.
2. Созданный регистр БА позволяет проводить многофакторный анализ пациентов с БА. Целесообразен ежегодный анализ данных регистра для оценки клинической эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий и повышения уровня оказания амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с астмой
3. Необходимо проводить активный мониторинг контроля БА, особенно у больных БА+ХОБЛ, БА+АГ, БА+ожирение путем установления уровня ЭТ-1, показателей ЭД с использованием простого, доступного метода определения ЭЗВД с помощью манжеточной пробы и УЗД, что доступно в стационарных и амбулаторных условиях. Это позволяет своевременно проводить коррекцию терапии БА с коморбидной патологией.
4. В лечении основных клинических фенотипов БА: БА и АГ, БА и ожирение, БА и ХОБЛ целесообразно длительно назначать на фоне терапии ИГКС/формотеролом антагонист рецепторов ангиотензина II ирбесартан в дозе 150 - 300 мг/сут, что позволяет в оптимальные сроки улучшить диастолическую функцию сердца, эндотелиальную дисфункцию, достичь целевого уровня АД, снизить ЛГ с позитивным влиянием на показатели ФВД и поддерживать длительный контроль над бронхиальной астмой с сопутствующими заболеваниями.

## Список литературы

---

1. Авдеев, С. Н. Подходы к терапии легочной артериальной гипертензии: роль антагониста рецепторов эндотелина бозентана // Терапевт. арх. – 2015. – Т. 87, № 9. – С. 64–71.
2. Авдеев, С.Н. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжёлой и тяжёлой астмы в России / С.Н. Авдеев, Е.В. Григорьева // Качественная клиническая практика. – 2011 г. – №3. – С. 2–7.
3. Архипов, В. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В. В. Архипов, Е. В. Григорьева, Е. В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87–93.
4. Архипов, В. В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике // Практ. пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 67–73.
5. Бабак, О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. терапевт. журн. – 2014. – № 1. – С. 14–22.
6. Белевский, А. С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) // Практ. пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2–19.
7. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертензией: возможности диагностики и коррекции / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова // Кардиология. – 2012. – №6. – С. 67-72
8. Биличенко, Т. Н. Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи

населению Российской Федерации / Т. Н. Биличенко, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 154–172.

9. Биличенко, Т. Н. Разработка индикаторов (критериев) для оценки качества и эффективности медицинской и пульмонологической помощи в медицинских учреждениях России / Т. Н. Биличенко, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 25–30.
10. Бойцов, С. А. Градиент смертности населения в возрасте 40–59 лет в субъектах Российской Федерации / С. А. Бойцов, И. В. Самородская, В. В. Третьяков // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2014. – Т. 69, № 7–8. – С. 106–111.
11. Бойцов, С. А. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно - сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения / С. А. Бойцов, А. М. Калинина, И. В. Ипатов // Вестн. Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 11–18.
12. Большакова, Н. И. Состояние правых отделов сердца при поздней бронхиальной астме тяжелого течения / Н. И. Большакова, Ю. А. Терещенко, К. В. Тимошенко // Актуальные проблемы современной клиники : сб. науч.-исслед. работ. – Красноярск, 2015. – Вып. 3. – С. 11–15.
13. Борута, С. А. Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой / С. А. Борута, Е. Р. Шахнис, М. Г. Омеляненко // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 38–41.
14. Бродская, О. Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики // Практ. пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 11–20.
15. Бродская, О. Н. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонифицированный подход / О. Н. Бродская, А. С. Белевский // Практ. пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 3–8.

- 16.Бродская, О. Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме / О. Н. Бродская/ Практ. пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 3–13.
- 17.Быстрицкая, Е. В. Заболеваемость и смертность по причине бронхиальной астмы в России // Сборник трудов XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2016. – С. 308.
- 18.В поисках истины: что такое бронхиальная астма? / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 5–18.
- 19.Вахидова, Д. М. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы / Д. М. Вахидова, А. М. Мурадов, А. В. Вахидов // Воен.-мед. журн. – 2008. – № 9. – С. 71–72.
- 20.Вериго, Я.И. Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца / Вериго, Я.И., Демко И.В., Петрова М.М. // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, №4. – С. 490–495.
- 21.Взаимосвязь нарушения функции внешнего дыхания и ремоделирования правых отделов сердца у больных атопической бронхиальной астмой / И. А. Соловьева [и др.] // Клин. медицина. – 2015. – Т. 93, № 10. – С. 24–30.
- 22.Вишневский, А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России / А. Вишневский, Е. Андреев, С. Тимонин // Демограф. обозрение. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 6–34.
- 23.Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А. А. Белевская [и др.] // Лечеб. дело. – 2015. – № 1. – С. 111–121.
- 24.Воронина, Л. П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме : дис. ... д-ра мед. наук / Л. П. Воронина. – Астрахань, 2012. – 329 с.

25. Демидов, А. В. Информационные технологии для мобильного здравоохранения // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения.* – 2013. – № 1. – С. 53–60.
26. Доровских, И. Е. Функциональное состояние правого желудочка у больных бронхиальной астмой / И. Е. Доровских, С. В. Нарышкина // *Молодежь XXI века: шаг в будущее : материалы XII регион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию полета в космос Ю. А. Гагарина.* – Благовещенск, 2011. – Т. 6. – С. 89–90.
27. Доровских, И. Е. Геометрия правого желудочка у больных бронхиальной астмой // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2011. – Вып. 42. – С. 28–30.
28. Емельянов, А. В. Терапевтические возможности ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой / Емельянов А. В. // *Клиническая медицина.* – 2015. – № 1. – С. 23–29.
29. Емельянов, А. В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте / Емельянов А. В. // *РМЖ.* – 2016. – № 16. – С. 1102–1107.
30. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // *Кардиология.* – 2008. – № 9. – С. 68–80.
31. Интерактивное анкетирование больного и развитие автоматизированных систем помощи врачу общей клинической практики в диагностике респираторных заболеваний / В. Ю. Мишланов [и др.] // *Практ. пульмонология.* – 2016. – № 1. – С. 24–30.
32. Кароли, Н. А. Некоторые аспекты формирования хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, А. П. Ребров // *Кардиология.* – 2016. – № 8. – С. 73–80.

33. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И. Е. Чазова [и др.] // Терапевт. арх. – 2014. – № 9. – С. 4–23.
34. Кулбаисов, А. М. Фармакотерапия больных бронхиальной астмой: проблемы и возможные пути их решения / А. М. Кулбаисов, Т. В. Полумордвинцева, А. В. Жестков // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 3. – С. 18–23.
35. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Рос. аллергол. журн. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
36. Легочная гипертензия / под ред. И. Е. Чазовой, Т. В. Мартынюк. – М. : Практика, 2015. – 928 с.
37. Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я) // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 321–345.
38. Макарова, М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 73–79.
39. Макарова, М. А. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 36–40.
40. Методология управления лечебно-диагностическим процессом при бронхиальной астме / А. В. Будневский [и др.] // Медицина и здравоохранение : материалы III Междунар. науч. конф. (Казань, май 2015 г.). – Казань : Бук, 2015. – С. 31–33.

41. Минеев, В. Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В.Н. Минеев, Т. М. Лалаева, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2012. – №2. – С. 102– 107.
42. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Л. М. Огородова [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 5–11.
43. Наблюдательная программа “Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой” (пилотный проект на примере Москвы) / А. С. Белевский [и др.] // Практ. пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 7–14.
44. Национальные клинические рекомендации: (пересмотр 2012 года) / Всерос. науч. о-во кардиологов ; сб. подготовлен Р. Г. Огановым, М. Н. Мамедовым. – М. : МЕДИ Экспо, 2012. – 389 с.
45. Ненашева, Н. М. Достижение и поддержание контроля атопической бронхиальной астмы с помощью режима единого ингалятора в реальной клинической практике / Н. М. Ненашева, О. В. Себекина // Практ. пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 3–8.
46. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания // Практ. пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 2–8.
47. Ненашева, Н. М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 41–46.
48. Николаев, К. Ю. Эндотелиальная дисфункция и сосудистая реактивность к вазоактивным веществам при сердечно-сосудистых заболеваниях // Омский науч. вестн. – 2003. – № 3, прил. – С. 123–126.
49. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции / С. И. Овчаренко [и др.] // Пульмонология. – 2015. Т. 25, №5. – С. 561– 565.

50. Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / С. В. Чубарова [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 649–656.
51. Прибылов, С.А. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы / С.А. Прибылов, Н. Н. Прибылова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, №3. – С. 274–281.
52. Прибылова, Н.Н. Эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия и ее коррекция при коморбидной патологии в клинике внутренних болезней / Н.Н.Прибылова, О.Ю.Прусакова // Человек и лекарство: сб.материалов XVII Рос.нац.конгр. – М., 2010. – С.225– 226
53. Прусакова, О.Ю. Особенности лечения больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией / О.Ю.Прусакова [и др.]// Молодежная наука и современность: материалы 75-й юбилейной итоговой Всерос.науч.конф.студентов и молодых ученых с междунар.участием. – Курск: КГМУ. – 2010. – Ч.1. – С.241– 242.
54. Пунин, А. А., Сравнение шкал оценки контроля бронхиальной астмы (АсТ, АСQ) и индекса кооперации / А. А. Пунин, И. П. Евсева, К.Е. Воронцов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 40 – 44.
55. Ребров, А. П. Диастолическая функция правого желудочка у больных бронхиальной астмой / А. П. Ребров, Н. А. Кароли // Пульмонология. – 2000. – Прил. (сб. резюме). – С. 135.
56. Редькин, Ю. В. Дисфункция эндотелия: механизмы и возможности фармакологической регуляции // Омский науч. вестн. – 2003. – № 3, прил. – С. 33–36.
57. Результаты комплексного исследования показателей кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина-1 у больных

- бронхиальной астмой / Л. П. Воронина [и др.] // Успехи соврем. естествознания. – 2006. – № 12. – С. 46–48.
58. Связь параметров внутрисердечной гемодинамики с функцией респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной бронхолегочной патологией / Е. Д. Баздырев [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 328–335.
59. Системный подход к управлению лечебно-диагностическим процессом при бронхиальной астме / Е. В. Каменюк [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 83–84.
60. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 годах и пути ее снижения / Т. Н. Биличенко [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 389–397.
61. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы / О. М. Курбачева [и др.] // Рос. алергол. журн. – 2016. – № 2. – С. 10–14.
62. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой / С. Н. Авдеев [и др.] // Практ. пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 2–15.
63. 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 // Кардиология. – 2016. – №4. – С. 64–65.
64. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани / Л. Г. Угай [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 517–523.

65. Сочетание хронической обструктивной болезни и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 13–19.
66. Структурно-функциональное состояние миокарда правого желудочка у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения / И. А. Соловьева [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2014. – № 2. – С. 42–47.
67. Тарловская, Е.И. Оценка эффективности медикаментозной терапии в коррекции структурно-функциональных изменений сердечной мышцы у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой / Е. И. Тарловская, А. А. Одегова // Кардиология. – 2016. – №6. – С. 36–40.
68. Тимофеева, Н. Ю. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологии: курс на органопroteкцию / Тимофеева Н.Ю., Снеткова А.А., Задионченко В.С. // Кардиология. – 2013. – №3. – С. 88–93.
69. Трофимов, В. И. Бронхиальная астма у женщин в разные возрастные периоды / В. И. Трофимов, А. В. Баркова // Практич. пульмонология. – 2017. – №1. – С. 3–6.
70. Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Ж. А. Миронова [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 7–12.
71. Фассахов Р.С. Терапия бронхиальной астмы в режиме SMART // Медицинский совет. – 2016. – №15. – С. 23–26.
72. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин [и др.]. – М. : Рос. Респиратор. о-во, 2016. – 55 с.

73. Чазова, И. Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Вестн. Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 7–11.
74. Чучалин, А. Г. Тяжелая бронхиальная астма // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 8, № 12. – С. 482–486
75. Шабанов, Е.А. Особенности гемодинамики у больных бронхиальной астмой в сочетании с ИБС и АГ / Е.А.Шабанов, А.В.Сорокин, О.Ю.Прусакова // Сб. материалов 74-й итоговой студенческой науч.-практ.конф.с междунар.участием, посвящ.100-летию со дня рождения проф.А.М.Дыхно (Красноярск, 20-23 апреля 2010г.). – Красноярск,2010. – С.970.
76. Ягудина, Р. И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р. И. Ягудина, М. М. Литвиненко, И. В. Сороковиков // Современ. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – № 4. – С. 3–7.
77. Яковлева, О. А. Гетерогенность и фармакотерапия бронхиальной астмы / О. А. Яковлева, А. О. Жамба // Рацион. фармакотерапия. – 2010. – № 2. – С. 34–36.
78. Achieving asthma control with ICS/LABA: a review of strategies for asthma management and prevention / R. Aalbers [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 111, С. 1–7.
79. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma / D. Bagnasco [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 170, No. 2. – P. 122–131.
80. A large subgroup of mid-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic / K.W. McGrath [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185, Iss. 6. – P. 612–619.

81. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma / M. F. Moffatt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, Iss. 13. – P. 1211–1221.
82. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that the treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales / M. E. Hyland, M. Masoli [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2015. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 631–639.
83. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control / H. K. Reddel [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 622–639.
84. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts / E. C. Oelsner [et al.] // *Biomarkers.* – 2013. – Vol. 18, Iss. 3. – P. 196–203.
85. Airway hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease: a marker of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? / R. Tkacova [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, Iss. 6. – P. 1571–1579.
86. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis / A. Alshabanat [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – 10 (9): e0136065.
87. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy / F. Novelli [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 31. – P. 123–129.
88. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study / C. K. Lai [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 111, Iss. 2. – P. 263–268.
89. Asthma COPD overlap syndrome on CT densitometry: a distinct phenotype from COPD / Y. Gao [et al.] // *COPD.* – 2016. – Vol. 13. – P. 471–476.

90. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötvall [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, Iss. 2. – P. 355–360.
91. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum / R. J. Hancox [et al.] // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17, Iss. 3. – P. 461–466.
92. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness / Q. Zhang [et al.] // *Respir. Res.* – 2012. – Vol. 13. – P. 35–42.
93. Barnes, P. J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131, Iss. 3. – P. 636–645.
94. Boulet, L. P. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma / L.P. Boulet, E. Franssen // *Res. Med.* – 2007. – Vol. 101, Iss. 11. – P. 2240–2247.
95. Budesonide/formoterol decreases expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor 1 within airway remodelling in asthma / K. Wang [et al.] // *Adv. Ther.* – 2008. – Vol. 25, Iss. 4. – P. 342–354.
96. Change in asthma control over time: predictors and outcomes / M. Schatz et al. // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2014. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 59–64.
97. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype: focus on physical activity and health status / M. Miravittles [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, Iss. 7. – P. 1053–1060.
- 98.** Clementsen, P. Bacteria-induced histamine release from human bronchoalveolar cells and blood leukocytes / P. Clementsen, N. Milman, Struve-Christensen // *J. Allergy* – 1991– Vol. 46, Iss.1. –P. 45–51.
99. Clinical, physiological, and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome / T. Suzuki [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 947–954.

100. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD / J. J. Soler-Cataluna [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2012. – Vol. 48, No 9. – P. 331–337.
101. Coumou, H. Improving the diagnosis of eosinophilic asthma / H. Coumou, E. H. Bel // Expert Rev. Respir. Med. – 2016. – Vol. 10, Iss. 10. – P. 1093–1103.
102. De Nijs S. B. Adult-onset asthma: is it really different? / S. B. De Nijs, L. N. Venekamp, E. H. Bel // Eur. Resp. Rev. – 2013. – Vol. 22, Iss. 127. – P. 44–52.
103. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort / B. G. Cosio [et al.] // Chest. – 2016. – Vol. 149, Iss. 1. – P. 45–52.
104. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension / M. M. Hoeper [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, (25 Suppl.). – P. D42–D50.
105. Ding, B. Treatment trends in patients with asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort: findings from a real-world survey / B. Ding, M. Small // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017. – Vol. 12. – P. 1753–1763.
106. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis / M. Weatherall [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34, Iss. 4. – P. 812–818.
107. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study / M. Erbsoll [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, Iss. 10. – P. 648–656.
108. Eniseeva, E. S. The hemodynamic status and right ventricular diastolic function of bronchial asthma patients / E. S. Eniseeva, T. P. Sizykh // Ter. Arkh. – 1995. – Vol. 67, Iss. 8. – P. 39–42.

109. Fowler, S. J. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma / S. J. Fowler, G. Tavernier, R. Niven // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 822–824.
110. Galiè, N. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension / N. Galiè, A. Manes, A. Branzi // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61, Iss. 2. – P. 227–237. doi:10.1016/j.cardiores.2003.11.026.
111. Gane, J. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD / J. Gane, R. Stockley // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, Iss. 6. – P. 553–561.
112. Gene expression profile of angiogenic factors in pulmonary arteries in COPD: relationship with vascular remodeling / J. Garcia-Lucio [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2016. – Vol. 310, Iss. 7. – P. L583–592.
113. Gibson, P. G. Asthma in older adults / P. G. Gibson, V. M. McDonald, G. B. Marks // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 803–813.
114. GINA/GOLD Joint Report. 2015 Asthma, COPD and Asthma- COPD overlap syndrome (ACOS) [Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; 2016 [cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copdoverlap-syndrome-acos/>.
115. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 update. <http://www.ginasthma.org> Accessed, May 24, 2017.
116. Goldenberg, N. M. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation / N. M. Goldenberg, W. M. Kuebler // *Compr. Physiol.* – 2015. – Vol. 5, Iss. 2. – P. 531–559.
117. Green, C. E. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C. E. Green, A. M. Turner // *Respir. Res.* – 2017. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 20.

118. Guidelines for severe uncontrolled asthma / C. C. Serrano [et al.] // Arch. Bronconemol. – 2015. – Vol. 51, Iss. 5. – P. 235–246.
119. Hasford, J. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients / Hasford J. [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol. 16. – P. 569–75.
120. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma / R. S. Zieger [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2014. – Vol. 2, Iss. 6. – P. 741–750.
121. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program / Moore W. C. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181, Iss. 4. – P. 315–323.
122. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach / V. Siroux [et al.] // Eur. Resp. J. – 2011. – Vol. 38, Iss. 2. – P. 310–317.
123. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma / H. Magnussen [et al.] // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102, Iss. 1. – P. 50–56.
124. Increased expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1alpha in lung tissue of patients with chronic bronchitis / S. H. Lee [et al.] // Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 47, Iss. 7-8. – P. 552–559.
125. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma / A. M. Menezes [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 145, Iss. 2. – P. 297–304.
126. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents / M. Peters-Golden [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 495–503.
127. Liao, J. K. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123, Iss. 2. – P. 540–541.

128. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis / P. Lange [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, Iss. 6. – P. 454–462.
129. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial / C. F. Clarenbach [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192, Iss. 3. – P. 307–314.
130. Markers of Vascular Perturbation Correlate with Airway Structural Change in Asthma / M. W. Johansson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188, Iss. 2. – P. 167–178.
131. Nair, P. What is an «eosinophilic phenotype» of asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132, Iss. 1. – P. 81–83.
132. Nascent endothelium initiates Th2 polarization of asthma / K. Asosingh [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190, Iss. 7. – P. 3458–3465.
133. Ober, C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective / C. Ober, T.-C. Yao // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 242, Iss. 1. – P. 10–30.
134. Pharmacological management of elderly patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: room for speculation? / D. Castiglia [et al.] // *Drugs Aging.* – 2016. – Vol. 33, Iss. 6. – P. 375–385.
135. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 polymorphism in patients with bronchial asthma / E. Nadi [et al.] // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 11, No 4. – P. 276–281.
136. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / J. L. Izquierdo-Alonso [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, Iss. 5. – P. 724–731.

137. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK / P. Demoly [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2009. – Vol. 18, Iss. 112. – P. 105–112.
138. Price, D. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey / D. Price, M. Fletcher, T. van der Molen // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2014. – Vol. 24. – 14009.
139. Pulmonary diseases and the heart / M. K. Han [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, No 25. – P. 2992–3005.
140. Ray, A. Emerging molecular phenotypes of asthma / A. Ray, T. B. Oriss, S. E. Wenzel // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2015. – Vol. 308, Iss. 2. – P. L130–L140.
141. Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD / C. Minet [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 183, Iss. 2. – P. 128–134.
142. Regulation of allergic lung inflammation by endothelial cell transglutaminase 2 / F. Soveg [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, No 6. – P. L573–583.
143. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years / P. Demoly [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2012. – Vol. 21, Iss. 123. – P. 66–74.
144. Respiratory disease: mortality and morbidity statistics / M. Greskevitch [et al.] // *J. Agromedicine.* – 2007. – Vol. 133, Iss. 12. – P. 5–10.
145. Scott H. A., Wood L. G., Gibson P.G. RRole of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. *Curr Alergy Asthma Rep* 2017; 17(8): 53.
146. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus / R. Buhl [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, Iss. 5. – 1700634.

147. Sin, D. D. Asthma-COPD Overlap Syndrome: What We Know and What We Don't // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2017. – Vol. 80, Iss. 1. – P. 11–20.
148. Sorino, C. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome / C. Sorino, C. Pedone, N. Scichilone // *Eur. J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 34. – P. 72–77.
149. Stallberg B, Naya I, Ekelund J, Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2015, 53(6): 447-455.
150. Su X., Ren Y., Zhao X., Kong L., Prevalence of comorbidities in asthma and nonasthma patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(22): e3495.
151. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts / A. Boudier [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188, Iss. 5. – P. 550–560.
152. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome / M. Hardin [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2014. – Vol. 44, Iss. 2. – P. 341–350.
153. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population / de Marco R. [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, Iss. 5. – P. e62985.
154. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD / A. Zanini [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – P. 132.
155. Time for a new language for asthma control: results from REALISE Asia / D. Price [et al.] // *J. Asthma Allergy.* – 2015. – Vol. 23, Iss. 8. – P. 93–103.
156. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 /

P. J. Gergen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124, Iss. 3. – P. 447–453.

157. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma / L. Borish [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 95, Iss. 3. – P. 247–253.
158. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases / A. Agusti [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, Iss. 2. – P. 410–419.
159. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion / D. D. Sin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, Iss. 3. – P. 664–673.