

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И
ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

на правах рукописи

Афанасьева Евгения Юрьевна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСМО-
ТИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

3.1.29. - пульмонология (медицинские науки)

диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Приходько А.Г.

Благовещенск - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Современное представление о бронхиальной астме.....	12
1.2. Механизмы формирования гиперреактивности дыхательных путей.....	14
1.3. Методы диагностики гиперреактивности дыхательных путей.....	20
1.4. Влияние климатических факторов на течение бронхиальной астмы и реактивность дыхательных путей.....	25
ГЛАВА 2. Методы исследования и клиническая характеристика обследованного контингента.....	31
2.1. Методы исследования.....	31
2.1.1. Методика оценки клинических появлений осмотической гиперреактивности дыхательных путей.....	33
2.1.2. Методы исследования вентиляционной функции лёгких.....	37
2.1.3. Методика исследования осмотической реактивности дыхательных путей.....	41
2.1.4. Методика сбора и исследования индуцированной мокроты.....	44
2.1.5. Исследование маркеров оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови.....	46
2.2. Клиническая характеристика больных бронхиальной астмой.....	50
2.3. Характеристика климата Амурской области.....	55
2.4. Вариационно-статистический анализ результатов исследований.....	62
ГЛАВА 3. Особенности клинического течения осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.....	64
3.1. Клинические и функциональные особенности гипоосмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.....	64
3.2. Клинические и функциональные особенности гиперосмотической и сочетанной гипо- и гиперосмотической реактивности дыхательных путей у	

больных бронхиальной астмой.....	74
3.3. Разработка и применение технологии тестирования осмотической гиперреактивности бронхов.....	84
3.4. Вклад осмотической гиперреактивности дыхательных путей в нарушение воздухонаполненности и региональной вентиляции легких.....	87
3.5. Маркеры бронхиального воспаления и оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.....	94
ГЛАВА 4. Сезонные закономерности клинического течения осмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.....	105
4.1. Изменение осмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в контрастные по влажности сезоны года.....	105
4.2. Динамика осмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой на протяжении одного года.....	114
4.3. Прогнозирование потери контроля над заболеванием у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в теплый сезон с высокой влажностью воздуха.....	119
4.4. Эффективность применения беклометазона дипропионата/формотерола фумарата у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей с целью достижения контроля заболевания.....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
ВЫВОДЫ.....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Бронхиальная астма (БА) до настоящего времени является серьёзной проблемой мирового масштаба в связи высокими затратами на лечение и недостаточным контролем над заболеванием, обусловленным многофакторностью причин обострения болезни [144]. К факторам, способным инициировать обострение, наряду с респираторной инфекцией, бытовыми аллергенами, аэрополлютантами относят тяжёлую физическую нагрузку, холодный воздух [112,140,167]. Всемирные эпидемиологические исследования показали большую вариабельность течения бронхиальной астмы среди детского и взрослого населения разных стран, связанную с климатогеографическими условиями проживания людей и сезонными тепло-влажностными колебаниями погоды [233,227,74,68,248,249].

В настоящее время, установлена устойчивая тенденция к ухудшению состояния здоровья и увеличению частоты госпитализаций у больных с хроническими болезнями органов дыхания в сезоны высокой влажности и низких температур атмосферного воздуха [4,20,21,46,35,34,35,24,42,43,45,57,58,59].

Избыточное либо пониженное абсолютное и относительное содержание паров воды в атмосферном воздухе существенно влияют на гомеостаз дыхательных путей, приводя к изменению в осмолярности, и как следствие, к окислительному стрессу, который может сопровождаться у высокочувствительных лиц бронхоспазмом, усилением клеточного воспаления, изменением секреции бронхиальной слизи [98,227]. Исследования показывают, что такие реакции среди больных довольно распространены и являются причиной неконтролируемого течения астмы, накладывая свой отпечаток на их физическую активность, трудоспособность, тем самым ухудшая качество жизни [41,24,29,30,31,32,33,98,193].

В то же время, до настоящего времени не существует единого мнения о патогенетических механизмах, формирующих повышенную осмотическую реактивность дыхательных путей у больных БА. Наименее исследован характер взаимоотношений между оксидативной реакцией клеток и воспалительными молекуляр-

ными каскадами, сопровождающими эту реакцию.

Кроме того, до настоящего времени не изучены сезонные изменения функционального состояния дыхательной системы у больных БА, реагирующих на осмотические стимулы, тогда как сезонные колебания бронхиальной проходимости у этих больных могут служить одним из важных патогенетических факторов прогрессирования болезни и терапевтической коррекции.

Использование комплексного подхода при анализе клинико-анамнестических данных, функциональных параметров в сочетании с поиском биохимических маркеров бронхиального воспаления у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей позволит дать объективную оценку обострения заболевания с диагностическим прогнозированием потери контроля у таких больных, определить возможность терапевтического воздействия.

Степень разработанности темы исследования

В ходе разработки темы исследования проводился анализ порядка 252 научных работ отечественных и зарубежных авторов. Особое внимание уделялось изучению клинического течения осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой во взаимосвязи с патофизиологическими механизмами формирования и сезонными особенностями её проявления.

Цель исследования

Изучить клинико-функциональные особенности формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, на основе найденных взаимосвязей с воспалением и её сезонной динамикой разработать прогностические критерии потери контроля и определить пути коррекции.

Задачи исследования

1. Дать клинико-функциональную характеристику больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотические стимулы.
2. Определить особенности бронхиального воспаления у больных БА с осмоти-

ческой гиперреактивностью дыхательных путей во взаимосвязи с клинико-функциональными параметрами достижения контроля заболевания.

3. Оценить закономерностей динамики респираторных симптомов, вентиляционной функции легких и реактивности дыхательных путей на осмотический стимул при условии высокой и низкой влажности атмосферного воздуха (в контрастные сезоны года).
4. На совокупности полученных клинико-функциональных и биохимических данных разработать способы прогнозирования потери контроля болезни у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей и определить подходы к её коррекции.

Научная новизна

Новизна исследования заключается в полной сравнительной клинической и функциональной характеристике реактивности дыхательных путей на различные осмотические стимулы у больных БА. Показаны фенотипические особенности клинического течения болезни во взаимосвязи с характером клеточного бронхиального воспаления и процессами перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью бронхов на гипо- и гиперосмотические стимулы. Определен вклад осмотической гиперреактивности дыхательных путей (ОГДП) в дальнейшие нарушения вентиляционной функции легких у больных БА. Показана роль мелких дыхательных путей в появлении регионарных дефектов вентиляции и повышенной воздухонаполненности лёгких.

Впервые была изучена осмотическая гиперреактивность дыхательных путей в полярные по влажности сезоны с высокой и низкой влажностью атмосферного воздуха. Определена взаимосвязь сезонных флюктуаций реактивности и проходимости дыхательных путей с клиническим течением и контролем над заболеванием. На основе полученных закономерностей доказана возможность прогнозирования потери контроля заболевания у больных БА в сезон высокой влажности воздуха на основе оценки реакции бронхов при бронхопровокационной пробе с ингаляцией дистиллированной воды.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что для континентального с чертами муссонного климата Амурской области характерна высокая распространённость осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА, которая выявляется по комплексу респираторных симптомов, сопровождается ухудшением вентиляционной функции легких, гиперинфляцией, её зональной неравномерностью и снижением уровня контроля над заболеванием.

По данным дискриминантного анализа результатов выполненного исследования у больных БА с осмотической реактивностью дыхательных путей предложены способ количественной диагностики региональных нарушений вентиляции с определением степени тяжести гиперинфляции, а также способ диагностики потери контроля заболевания.

В результате проведенных исследований разработан клинико-анамнестический тест по выявлению осмотической гиперреактивности дыхательных путей с применением программы ЭВМ «Программа тестирования по выявлению чувствительности к влажности в облачном сервисе Google Forms» (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2020664755 - зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ от 18.11.2020).

Разработан и внедрен в практику «Способ прогнозирования недостижения контроля бронхиальной астмы у больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей» (пат. 2738567 РФ: А61В 5/091; опубл. 14.12.2020); зарегистрированы базы данных «Функция внешнего дыхания и воздухонаполненность легких у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции бронхов на гипоосмотический стимул» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622153 от 22.11.2019); «Функциональное состояние системы внешнего дыхания и реактивности гладкой мускулатуры бронхов на экологически обусловленные стимулы у больных бронхиальной астмой» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622206 от 28.11.2019).

С целью достижения контроля болезни, уменьшения реактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул улучшения проходимости мелких

бронхов, снижения воспаления в сезон высокой влажности, рекомендовано больным БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей применение экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций беклометазона дипропионата/формотерола фумарата в стабильной дозе.

Результаты работы внедрены в практику клинических подразделений Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (акт внедрения от 20.08.19г.) и в комплексную профилактическую работу акционерного общества «НИПИГазпереработка» Амурского газоперерабатывающего завода (акт внедрения от 30.10.2020г. №НИПИГАЗ.7464). Практические рекомендации могут быть использованы в работе врачей терапевтического профиля, пульмонологов, врачей общей практики, врачей функциональной диагностики, с целью разработки программ профилактики и скрининга лиц, подверженных воздействию высокой влажности.

Методология и методы исследования

Представленное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР (госрегистрация №01201465957) и поддержано грантом Российского научного фонда (грант №14-25-00019). Объектом исследования служили 142 больных бронхиальной астмой легкой персистирующей и средней степенью тяжести, которые находились под наблюдением в период 2014-2018 гг., проходили регулярное обследование и получали лечение в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД). В основу выполненной работы положены принципы доказательной медицины, в соответствии с современными представлениями о фенотипах заболевания, особенностях клинического течения болезни и режимах противовоспалительной терапии БА. Исследование расширяет представление о клинико-функциональных особенностях течения бронхиальной астмы у лиц с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, способах выявления реактивности, сезонном характере её проявления с потерей контроля и

ухудшением функции легких, возможных путях коррекции выявленных нарушений. Методологией работы предусматривалось всестороннее анкетирование больных, с применением специально разработанных скрининг анкет, использование широкого спектра функциональных, рентгенологических исследований с применением компьютерной томографии легких и построением трехмерных моделей, изучение ряда биохимических маркеров воспаления. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол №86/кд от 25.11.2014г).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У 63% больных бронхиальной астмой формируется осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, которая выявляется по совокупности клинико-anamnestических и функциональных данных.
2. У больных бронхиальной астмой появление гиперреактивности дыхательных путей на осмотический стимул ассоциировано с особенностями клинического течения болезни, бронхиального воспаления, ухудшением вентиляционной функции легких, потерей контроля над заболеванием.
3. У больных БА, осмотическая гиперреактивность дыхательных путей является динамическим процессом тесно взаимосвязанным с влиянием сезонных климатических факторов, может проявляться и/или изменяться в контрастные по влажности периоды года и служить причиной потери контроля над астмой.
4. Разработана совокупность диагностических способов, позволяющая на основе дискриминантных уравнений и программы ЭВМ в облачном сервисе Google Forms осуществлять диагностику осмотической гиперреактивности дыхательных путей, определять тяжесть вентиляционных нарушений и прогноз потери контроля БА.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных в работе результатов определяется ко-

личеством включенных в исследование больных, репрезентативностью выборки, использованием в работе современных инструментальных методов исследования с соблюдением международных регламентирующих стандартов и требований совместного пересмотра Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [221,222], а также применением статистических программ обработки информации «Автоматизированная система диспансеризации» (Н.В. Ульянычев, 2014) [52], Statistica 10.0 (StatSoft, Inc. 2011), а также количеством свидетельств объектов интеллектуальной собственности, публикаций, представленных в рецензируемых изданиях.

Апробация работы

Материалы, основные положения и выводы диссертации были доложены на научных конференциях «Молодые учёные-науке» (Благовещенск, 2015, 2016, 2020), XV, XVI, XX региональных научно-практических конференциях «Молодёжь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2014, 2015, 2019), VI, VII, VIII, IX Съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 2015, 2017, 2019, 2021), X международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2016), представлены на XXV, XXVI, XXVIII, XXIX, XXX Конгрессе Европейского респираторного Общества (Амстердам, 2015; Великобритания, 2016; Париж, 2018; Барселона, 2019; Вена, 2020), XXII, XXIV Конгрессе Азиатско-Тихоокеанского респираторного Общества (Сидней, 2017; Ханой, 2019), Конгрессе Американского Торакального Общества (Денвер, 2015; Филадельфия, 2020; Сан Диего, 2021).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 34 печатных работы, в том числе 10 статей - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёных степеней, 1 статья - индексируемая в базе Scopus, а также 13 работ, индексируемых в базе Web of Science, получены свидетельства о государственной регистрации объектов интеллектуальной собственности (1 патент, 2 базы данных, 1 программа для ЭВМ).

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования разработан протокол исследования, составлена тематическая карта больного, проведены клинический осмотр и лечение обследованного контингента, анализ опросников и тестов, выполнены функциональные методы исследования. Самостоятельно проводилась статистическая обработка полученного материала. Результаты работы представлены в виде публикаций и докладов. Доля участия автора в сборе материала - 95%, в анализе полученных данных - 100 %.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений и списка литературы. Текст диссертации изложен на 166 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц, 41 рисунок. Список использованной литературы включает в себя 252 источника: работы 68 отечественных и 184 зарубежных авторов.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное представление о бронхиальной астме

В современном понимании, бронхиальная астма является следствием сложных взаимодействий генов с окружающей средой, характеризующаяся гиперреактивностью дыхательных путей, неоднородностью клинических проявлений, типом и интенсивностью воспаления, ремоделированием дыхательных путей [84,195,204]. Согласно данным, полученным в ходе глобальных аналитических исследований, БА страдают примерно 335 миллионов человек во всем мире, это примерно 14% детей и 8,6% взрослых, что делает её одним из самых распространённых хронических заболеваний [144,201]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения число заболевших астмой к 2025 году возрастёт до 400 миллионов. В разных странах распространённость БА среди всего населения варьирует от 1 до 18% [203]. По показателю «потерянные годы потенциальной жизни» астма находится на 14-м месте. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно умирает почти 250 тысяч пациентов страдающих БА [101]. Проведённое в Российской Федерации популяционное эпидемиологическое исследование среди взрослого населения по инициативе Глобального альянса против хронических респираторных заболеваний (GARD), зафиксировало заболеваемость БА в 6,9% [108].

Начиная с 2000 г, медицинские достижения в области эффективности базисной терапии и профилактики астмы значительно улучшились, в тоже время число людей, страдающих этим хроническим респираторным заболеванием, продолжает увеличиваться, что связано с целым рядом причин [171,201,235]. Опираясь на статистические данные, полученные в ходе опроса больных БА, примерно 60-70% лиц страдающих астмой не принимают лекарств, включая ИГКС, в соответствии с предписаниями докторов [201]. Причиной данного явления могут служить не только социально-экономические условия, но и личностные особенности больно-

го. Прежде всего, низкая приверженность к терапии, применение дозы, несоответствующей степени тяжести БА, нарушение рекомендаций лечащего врача и самостоятельной отмене препарата, вследствие опасений побочных эффектов [201], некоторые больные испытывают неловкость при использовании ингаляционных устройств в общественных местах. Кроме того, часть больных, не имеют навыков использования современных ингаляционных устройств и допускают ошибки, что снижает эффективность лечебной дозы [201].

Вторая проблема заключается в наличие широкого спектра триггерных факторов, индуцирующих и модулирующих астму. В настоящее время изучено достаточное количество эндо- и экзогенных стимулов, приводящих к формированию или провоцирующих обострение БА, такие как: аллергены, вирусные инфекции, загрязнение воздуха, физическая нагрузка, эмоциональный стресс, погодноклиматические условия [41,201,24]. В связи с этим, существует необходимость в исследованиях, направленных на идентификацию специфических биомаркеров, играющих, возможно, ключевую роль в молекулярные механизмах, лежащих в основе того или иного эндотипа и фенотипа [80,162]. Важно отметить, что современное понимание гетерогенной природы БА и её патогенетических молекулярных механизмов, может способствовать разработке мероприятий по первичной профилактике, персонализировать терапию и прогноз заболевания с учётом индивидуальных особенностей пациента [85,89,199,204].

Ещё одной причиной прогрессирующего роста заболеваемости БА служит её неоднородность, которая создаёт ряд проблем для эпидемиологических исследований, результаты которых порой трудно интерпретировать, поскольку БА это динамическое заболевание, имеющее высокую вариабельность с различными патофизиологическими механизмами её течения. Также необходимо учитывать, что астма может сочетаться с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) в overlap-синдроме, распространённость которого является доказано высокой [86]. Трудности в получение достоверных результатов при изучении эпидемиологии БА связаны и с тем, что в странах с низким и средним уровнем дохода и ростом урбанизации, количество лиц, страдающих БА, выявлено, не совсем корректно, в

виду неполной или неправильной диагностики [86,159].

С формированием современных представлений о выраженной клинической вариабельности БА выдвигаются новые подходы к классификации астмы, с более точными фенотипами [186,191]. В настоящее время имеются подтверждения того, что неоднородность БА в значительной степени обусловлена генетической и эпигенетической изменчивостью индивидов, опосредованной воздействием ряда неблагоприятных факторов окружающей среды на респираторный тракт [66]. Влияние последней, в свою очередь, зависит от особенностей конкретного географического региона с его климатическими условиями, формируя различные экологические эпигеномы [101,241,250]. Таким образом, концепция гетерогенности БА состоит в том, что клиническое представление заболевания (или фенотипы) и патогенез (или молекулярные эндотипы) взаимосвязаны генетическими факторами. Поэтому, главной задачей современных исследований является поиск новых фармакотерапевтических мишеней с последующей разработкой персонализированных подходов к диагностике и лечению астмы [87,109,173].

1.2. Механизмы формирования гиперреактивности дыхательных путей

Бронхиальная гиперреактивность (БГ) или гиперреактивность (гиперчувствительность, гипервосприимчивость) дыхательных путей (ГДП), представляет собой повышенную констрикцию бронхов в ответ на действие различных ингаляционных триггеров, например, химической и физической природы [113,146,76]. Она связана с гетерогенностью патогенетических механизмов [95,162,201,204,89]. ГДП описана физическим гидродинамическим законом Poiseuille, где сопротивление является соотношением потока газа через трубку к длине и радиусу этой трубки [95]. Из этого закона следует, что даже небольшие изменения радиуса бронхов и бронхиол могут привести к значимому увеличению сопротивления дыхательных путей и, как следствие, уменьшению проходимости дыхательных путей [95]. ГДП служит объективной мерой измерения вариабельности воздушного потока и может рассматриваться как «наиболее характерная клиническая особенность» астмы [113,71]. Несмотря на то, что БГ, считается патофизиологическим

признаком бронхиальной астмы, следует признать, что это свойство дыхательных путей является динамическим и может изменяться с течением времени, в зависимости от активности заболевания, триггеров или специфического воздействия, а также при лечении [24,98,114].

Помимо бронхиальной астмы, бронхиальная гиперреактивность может встречаться и при других заболеваниях лёгких, таких как хроническая обструктивная болезнь лёгких, муковисцидоз, саркоидоз, может быть выявлена у пациентов, не имеющих в анамнезе бронхо-лёгочных симптомов, при атопии, рините, после перенесенного острого респираторного заболевания, курящих лиц и бывших курильщиков или после ингаляционного воздействия раздражающих химических веществ (multiple chemical sensitivity syndrome MCSS) [146,95,103,122,81,219]. Имеются сведения, подтверждающие гиперреактивность бронхов у ряда здоровых детей, спортсменов, здоровых некурящих людей [95,115,238].

Если у большей части здоровых людей воздействие на дыхательные пути различных факторов окружающей среды, физической нагрузки и других раздражителей не приводят к каким-либо значимым изменениям и функция внешнего дыхания остаётся в нормальном диапазоне [24], то у лиц с гиперчувствительностью бронхов, даже небольшие дозы вышеуказанных стимулов могут провоцировать чрезмерный ответ со стороны дыхательных путей [42,43,41,40,24,56]. Примечательно, что у лиц с ГДП одни и те же стимулы, так и отличающиеся по механизму действия триггеры могут спровоцировать различный ответ со стороны бронхов, что свидетельствует о том, что БГ - это гетерогенный процесс, отражающий ряд патофизиологических механизмов [105,41,37,15,19,7,8,49,121,173]. Понимание последнего является сложной задачей, потому подвергаются анализу пациенты с конкретной нозологией, например, БА, ХОБЛ, с однотипными клиническими симптомами, но имеющими различные базовые механизмы, ответственные за развитие ГДП [41,24]. К базовым механизмам, способствующим развитию гиперреактивности бронхов при БА относят: воспаление дыхательных путей, дисфункцию гладкомышечных клеток респираторного тракта, генетические дефекты [231,113,168,105,15,19,2,7,121,173].

БГ показывает значительную взаимосвязь с атопией, основанной на уровне общего IgE в сыворотке крови. Например, гиперреактивность к метахолину, холодному воздуху коррелирует с уровнем общего IgE, которое наблюдается не только у пациентов с астмой и аллергическим ринитом, но и у здоровых субъектов [99,129,40]. Кроме того ГДП может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от уровня воздействия того или иного аллергена, а также положительно коррелировать с уровнем содержания эозинофилов в мокроте [19,223].

Повышенная активность холинергических нервов, которые иннервируют дыхательные пути, также способствует развитию ГДП, особенно при аллергической астме [96]. Результаты исследований, выполненные на животных, свидетельствуют о том, что воспаление дыхательных путей может увеличить парасимпатическую активность нервной системы, приводя к нейрогенному воспалению и увеличению сократительной способности бронхов [96]. Нейрогенное воспаление и БГ сопряжены с выделением нейротрофинов и нейропептидов, стимулирующих гиперплазию и гиперреактивность нервов дыхательных путей и гипертрофию гладкой мускулатуры, что приводит к сужению бронхов [96,95,97].

Роль гладкомышечных клеток в реализации бронхоспазма продолжает исследоваться. Долгое время считалось, что основной причиной бронхоконстрикции является повышенная сократительная способность гладкой мускулатуры дыхательных путей [105]. Однако, недостаточно информации, свидетельствующей о непосредственной механо-молекулярной взаимосвязи в ответ на действие физических или химических триггеров на дыхательную систему [137]. До сих пор неясно, является ли сократительная способность гладкой мускулатуры у астматиков исходно повышенной, и если да, то какими механическими факторами это обусловлено. В настоящее время выделяют эндогенные и экзогенные причины [137,204]. Первую связывают с врождённой дисфункцией гладкой мускулатуры бронхов, нарушением экспрессии определённых генов, дифференцировавших астматиков от не астматиков, экспрессией сократительных белков α -гладкомышечного актина и десмина, окислительным стрессом, коррелировавших с тяжестью БГ [105,142]. Вторая причина связана с действием на дыхательные пу-

ти, внешней среды, обуславливающих воспаление и которая независимо от внутренних особенностей может влиять на бронхиальный тонус [105]. В экспериментах *in vitro* на культивируемых гладкомышечных клетках больных БА было показано, что IL-4, IL-13 и фактор некроза опухоли- α . Кроме того, количество тучных клеток коррелирует с тяжестью ГРД при БА, а медиаторы тучных клеток, такие как гистамин, лейкотриен D4 и простагландин D2, могут способствовать повышению базального тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей [105].

Чрезмерной бронхоспастической реакции также способствует повреждение эпителия дыхательных путей, который обеспечивает первоначальный барьер для вдыхаемых триггеров [137]. Его повреждение способствует получению более высокого количества стимула, что потенцирует бронхоконстрикцию. Кроме того, повреждение эпителия или его дисрегуляция, может снизить способность эпителия поддерживать релаксацию гладкой мускулатуры бронхов за счёт высвобождения эпителиального расслабляющего фактора [105,244].

В последнее время много внимания уделяется оксидативному стрессу, вносящему свой вклад в формирование БГ [1,24,47,48,49,50,189,118,119,157]. В работах *in vitro* доказано участие H_2O_2 в сокращении гладкой мускулатуры бронхов [121]. БА в значительной степени связана с окислительным стрессом и увеличением маркеров окислительного повреждения [163,147,161,24,23]. Общеизвестно, что при хроническом воспалении в основе оксидативного стресса лежит избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА), снижение активности или нарушение функции антиоксидантных ферментов, повышенная активность прооксидантных ферментов [147,161].

Эндогенное увеличение АФК/АФА и недостаточная функция механизмов антиоксидантной защиты, окисление биомолекул приводят к усиленному высвобождению арахидоновой кислоты из клеточных мембран, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, повышенной проницаемости сосудов с отёком дыхательных путей, увеличением секреция слизи, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, индуцированному высвобождению тахикининов и нейрокининов с усилением нейрогенного воспаления и как след-

ствие развитию гиперреактивности гладкой мускулатуры дыхательных путей [147,161,198,184,170].

Кроме того, многие негативные факторы окружающей среды провоцируют повышенное образование свободных радикалов, оказывающих прямое действие на дыхательные пути астматиков [4,9,16,24,106]. Так, интенсификация свободно-радикального окисления является одним из важных механизмов появления чрезмерной реакции бронхов на холод [9,16,44]. Ранее было найдено, что у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей в ответ на острое холодное воздействие наблюдается нарастание концентрации активных форм кислорода в конденсате выдыхаемого воздуха, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ослабление антиоксидантной защиты организма, ведущей к развитию дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе [24].

Как было показано в исследованиях Jiang L. (2014), воздействие аллергенов окружающей среды стимулирует не только перепроизводство АФК и АФА, но и приводит к повреждению ДНК (ядерной и митохондриальной), белков и липидов которые клинически могут усиливать бронхиальную гиперреактивность и воспаление у больных с аллергической формой БА [184]. Также установлено, что аллергены клещей домашней пыли, обладают прямой цитотоксичностью, усиливая окислительное повреждение в лёгких [149]. Более того, окислительное повреждение ДНК и гистонов может привести к снижению чувствительности к кортикостероидам у больных БА [170].

В настоящее время получены убедительные данные о взаимосвязи между тяжестью течения бронхиальной астмы и содержанием в мокроте, сыворотке крови и других биологических средах косвенных маркеров оксидативного стресса, таких как продуктов перекисного окисления липидов, кислотно-реактивных веществ, маркеров окислительного повреждения белков и повреждения ДНК, а также антиоксидантов [37,79,92,91]. Кроме того, в ряде работ представлены сведения о тесной связи маркеров окислительного стресса у больных БА с утяжелением течения заболевания, его контролем [24,28] и снижением функции лёгких [24,28], а также содержания АФК со степенью гиперреактивности бронхов [24,28,24].

Общеизвестно, что в основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление, связанное с увеличением воспалительных белков, способствующих развитию БГ. Аллергическую форму астмы связывают с эозинофилией в дыхательных путях, однако, исследования показывают, что у части больных, имеется высокое содержание нейтрофилов в бронхиальном секрете [6,15,154]. Установлено, что у больных БА с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей имеется высокое содержание нейтрофилов и эозинофилов в бронхиальном секрете, при этом уровень нейтрофилов доминирует [28,25,6].

В настоящее время доказана наследственная предрасположенность к развитию БА, ведётся активный поиск генов-кандидатов, ассоциированных с разными фенотипами БА [105]. Исследования геномных ассоциаций выявили значительную генетическую гетерогенность, связанную с формированием предрасположенности к БА и ГДП [141,178]. Генетическая гетерогенность связана с изменением уровней экспрессии белков, участвующих в сокращении гладкой мускулатуры дыхательной системы, структуре и регуляции цитоскелета, функции эпителиального барьера, межклеточных взаимодействиях, врождённом и адаптивном иммунитете, фиброзе и ремоделировании дыхательных путей [153,197].

В последнее десятилетие активно изучаются генетические аспекты формирования ГДП. Нарушения в гене, кодирующем $\beta 2$ -адренергический рецептор (ADRB2), способны модулировать бронхиальную реактивность. Кроме того, носители разных аллелей гена ADRB2 отличаются по функции внешнего дыхания, реакцией на $\beta 2$ -агонист и уровнем контроля БА [49]. В частности носительство аллеля Arg16 однонуклеотидного полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 связано с предрасположенностью к развитию холодовой гиперреактивности дыхательных путей [49]. Установлено, что в развитии холодовой чувствительности и степени ее выраженности у больных БА также участвует ген TRPM8 [8]. За формирование осмотической ГДП из изученных генов вероятнее всего ответственны TRPV1, TRPV2, TRPV4 [2,24]. Обнаруженные однонуклеотидные полиморфизмы rs3813769, rs1129235 гена TRPV2 и rs6606743 гена TRPV4 были наиболее ассоциированы с предрасположенностью к развитию бронхоспазма при вдыхании

влажного воздуха [24,7]. Среди больных БА с однонуклеотидным полиморфизмом rs222747 гена TRPV1 у носителей гомозиготного генотипа GG чаще встречалась реакция на дозированную физическую нагрузку, в сравнении с носителями гомозиготного генотипа CC [24].

Вопрос о формировании ГДП выходит на центральное место в понимании происхождения бронхиальной астмы. Действие факторов окружающей среды (аллергены, химические и физические поллютанты) может привести к повышенной чувствительности дыхательных путей, а в сочетании с генетическими нарушениями формируется предрасположенность к развитию ГДП и БА. Поэтому задачей современных исследований является изучение процессов, формирующих конкретный фенотип бронхиальной обструкции дыхательных путей с молекулярно-генетической позиции для сопоставления его с клиническим фенотипом.

1.3. Методы диагностики гиперреактивности дыхательных путей

Использование бронхопровокационных тестов для выявления и количественного определения ГДП является фундаментальным звеном в понимании механизмов развития БА [95,71]. Исторически, используемые стимулы для таких тестов были сгруппированы в две категории, прямые и косвенные (непрямые). Эта классификация, касается и механизмов, формирующих реакции дыхательных путей в ответ на тот или иной стимул.

Прямая реакция относится к бронхиальным реакциям на стимулы, которые действуют непосредственно на определённые рецепторы гладкомышечных клеток бронхов. Она отражает в основном функцию гладких мышц, а не воспаление дыхательных путей, и рассматривается как результат структурных изменений дыхательных путей при персистирующей ГДП [111,95,180,110]. Прямые стимулы включают в себя мускариновые агонисты (например, метахолин), гистамин, лейкотриены и простагландины. В принципе, любой из них может быть использован для выявления и определения количественной оценки прямой реакции, но на практике широко используются только метахолин и гистамин [95,110,117].

Косвенная (непрямая) реакция формируется в ответ на стимулы, влияющие

на гладкомышечные клетки опосредованно, через промежуточные пути. Они оказывают воздействие на клетки, не являющиеся клетками гладкой мускулатуры (например, воспалительные клетки, эпителиальные клетки и нервные), высвобождая эндогенные медиаторы, такие как цитокины, нейромедиаторы и т.д., которые в свою очередь вызывают сокращение гладкой мускулатуры, сопровождающееся активным сужением дыхательных путей [41,95]. Примерами таких стимулов служат: тест с дозированной физической нагрузкой, применение изокапнической гипервентиляции холодным воздухом; ингаляции с гипер- или гипоосмолярным растворами, манитолом, аденозина монофосфатом (АМФ). Непрямое стимулирование рассматривается как показатель вариабельного компонента ГДП [41,24,95].

Менее распространёнными примерами не прямых раздражителей являются тахикинин, брадикинин, озон, аспирин, пропранолол и тромбоцитактивирующий фактор. Большинство из них используется крайне редко и главным образом в научно-исследовательских контекстах [152,95].

Известно, что косвенные (не прямые) тесты обладают большей специфичностью, но демонстрируют низкую чувствительность, в то время как прямые наоборот, обладая большей чувствительностью, имеют низкую специфичность [187]. С клинической точки зрения, не прямые тесты лучше определяют и характеризуют чрезмерную чувствительность дыхательных путей при астме, поскольку большинство приступов у больных БА в повседневной жизни провоцируются триггерами, действующими опосредованно - аллергенами, физической нагрузкой, инфекциями, климатическими факторами (холод, высокая относительная влажность воздуха) и др. [42,43,40,41,24,56].

Следует сказать, что бронхопровокационное тестирование с использованием прямых и не прямых стимулов требует очень точного описания условий, в которых проводятся данные измерения. Кроме того, стало очевидным, что тестирование с использованием различных бронхоконстрикторов требует специфических протоколов [24,41]. Важно, чтобы лечащий врач, направляющий больного на исследование имел представление о патофизиологических механизмах, лежащих в основе определённого бронхопровокационного теста [187].

Основополагающим для проведения бронхопровокационных проб является наличие у больного: клинических симптомов дисфункции дыхательных путей, при нормальной функции внешнего дыхания, полученной при спирометрическом исследовании, верифицированной атопии и семейного анамнеза по астме [113,94].

В настоящее время существуют стандартизированные тесты на основе прямых и непрямых стимулов. Наиболее широкое применение получил ингаляционный тест с метахолином в качестве основного диагностического метода выявления гиперреактивности дыхательных путей и постановки диагноза [75,94,231,71]. Отдельно, бронхопровокационная проба с манитолом хорошо зарекомендовала себя для выявления гиперреактивности у детей, вследствие высокой диагностической специфичности, простоты выполнения и лучшей стандартизации [99].

В то же время следует подчеркнуть, важным условием правильной интерпретации результатов исследования при проведении фармакологических тестов связано с распределением ингалируемого вещества в дыхательных путях, его дозой, а это в свою очередь со строгим соблюдением технических стандартов, в том числе касающихся производительности используемого небулайзера, его эксплуатационных характеристик, которые необходимы для точного подбора провокационных доз, доставляемых тем или иным устройством [75,71]. Дозу определяют как минимальную (пороговая доза, PD_{20}), если она способна вызвать бронхоконстрикцию, с уменьшением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) на 20% и более [72]. Одним из положительных моментов фармакологических проб является применение у лиц разного возраста, в соответствии с руководящими протоколами [177].

В отличие от бронхопровокационной пробы с метахолином, который прямо действует на гладкую мускулатуру дыхательных путей, провокационная концентрация маннитола, способная вызвать 20% снижение $ОФВ_1$, отражает реакцию на гладкомышечные клетки опосредованно. Она тесно коррелирует с уровнем эозинофилов в бронхах, $FeNO$ и реакцией на лечение ИГКС [99,232,73].

В тоже время, бронхопровокационные тесты на фармакологические агенты имеют ряд недостатков, связанных с невысокой способностью идентифицировать

астму, вызванную физической нагрузкой [56,95], дифференцировать БГ, в ответ на действие факторов окружающей среды, которые относятся к непрямым стимулам [24,41]. Кроме того, фармакологические пробы связаны с проблемами дозировки, распределения и задержки веществ в дыхательных путях [95].

Следует сказать, что, как и фармакологические бронхопровокационные пробы, непрямые стимулы также показали высокую чувствительность и специфичность при выявлении гиперреактивности дыхательных путей. Так, например, как показали исследования, при проведении бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом порядка 87% больных БА демонстрировали повышенную чувствительность к вдыханию холодного воздуха, у больных хроническим необструктивным бронхитом ГДП при холодовой бронхопровокации встречалась в 24% случаев, у больных ХОБЛ - в 45% [41].

Пациенты с БА демонстрируют сходную чувствительность к бронхопровокационной пробе с физической нагрузкой, а также при ингаляционном тесте с 4,5% раствором натрия хлорида [77]. Кроме того, бронхопровокационный тест 4,5% раствором натрия хлорида получил широкое применение в Австралии при диагностике БГ у лиц планирующих заниматься дайвингом, благодаря высокой чувствительности и получению более полезной клинической информации [77].

Было показано, что гиперреактивность бронхов к гипертоническому стимулу можно использовать, как маркер воспаления дыхательных путей, и степень реакции к данному стимулу снижается или даже отсутствует после лечения с ингаляционными кортикостероидами. ИГР имеет высокую специфичность и прогностическую ценность для выявления БА [77].

Исходя из вышеизложенного, в научной литературе появились работы, в которых авторы выделяют два относительно независимых компонента формирования БГ: первый связан с фиксированной или персистирующей (структурной) гиперреактивностью дыхательных путей, второй - с эпизодической или вариабельной (воспалительной) ГДП [95,120]. Оба компонента, как полагают, зависят от воспаления дыхательных путей, но имеют отличительные особенности [55,44,10,6,24].

Вариабельная БГ в большей степени обусловлена последствиями остро возникшего бронхиального воспаления и реагирует на лечение ИГКС [120,10,63]. Она может варьировать под действием таких факторов, как респираторные инфекции, профессиональные триггеры, погодные условия, аллергены и т.д. [24,41].

В тоже время, по мнению ряда исследователей, фармакотерапия, направленная на уменьшение воспаления в дыхательных путях и тяжесть обострения при астме, не всегда снижает либо подавляет гиперреактивность бронхов, что зависит от характера воспаления [95,63,10,6].

Персистирующую (фиксированную) БГ связывают с хроническим воспалением и структурными изменениями дыхательных путей, сопровождающими его такими как, субэпителиальный фиброз, гипертрофия/гиперплазия гладкомышечных клеток бронхов, гипертрофия желёз, нарушение ангиогенеза и внеклеточного матрикса, которые могут не зависеть от длительности процесса, но коррелируют с ГДП [192,105]. Факторы, приводящие к хроническим структурным изменениям, до конца не изучены, но они напрямую связаны происходящим в дыхательных путях воспалением: с вовлечением в процесс тучных клеток, продукцией цитокинов и хемокинов, бронхиального эпителия [192,131,137].

Однако, существует мнение, указывающее на то, что структурная перестройка дыхательных путей может служить препятствием для ГДП, уменьшая реакцию бронхов. Ремоделирование увеличивает жёсткость бронхиальной стенки, что ограничивает способность к сужению дыхательных путей при бронхоспазме [137]. С другой стороны, было показано, сама бронхоконстрикция может способствовать субэпителиальному фиброзу и метаплазии слизистой оболочки [105].

Представленные формы ГДП взаимосвязаны и взаимозависимы, известно, что клетки, ответственные за бронхиальное воспаление (вариабельный компонент) у больных БА, при длительной инфильтрации вносят свой вклад в развитие структурных изменений дыхательных путей, способствуя формированию персистирующего компонента ГДП [6,15]. Выявление вариабельного или персистирующего компонента ГДП зависит от типа провоцирующего агента [94]. С точки зрения Mihalache A. (2014), бронхоконстрикторный тест прямым стимулом (мета-

холин), непосредственно действующим на рецепторы гладкомышечных клеток бронхов, в основном будет отражать хроническое воспаление и фиксированную БГ, в то время как косвенные тесты, такие как маннитол и другие, лучше отражают воспалительный (вариабельный) компонент [95,181].

Таким образом, с клинической точки зрения, применение разных бронхоконстрикторных тестов и выявление форм ГДП имеет важное значение, поскольку позволяет лучшим образом вскрыть патофизиологические механизмы бронхоспазма, выявить течение болезни, определить подходы к лечению, оценить прогноз уже существующего заболевания.

1.4. Влияние климатических факторов на бронхиальную астму

Считается, что астма вызвана сочетанием генетических и экологических факторов. Последние могут способствовать развитию или обострению заболевания и в значительной степени связаны с физическим состоянием окружающей среды [133,102]. В современном представлении БА - это образец эколого-климатически обусловленной болезни [112140167]. Ежегодную растущую заболеваемость БА в настоящее время связывают со значительными сезонными изменениями параметров физического состояния атмосферы, как в сочетании, так и каждого по отдельности [243,217,224,24,41,60].

Как было показано в ряде работ, антропогенные факторы окружающей среды с сочетанием с определёнными климато-погодными условиями способны усилить симптомы астмы, приводя к ухудшению течения болезни [127,124, 213].

Для каждой климато-географической зоны мира распространённость БА среди взрослого и детского населения неодинакова и имеет сезонную непостоянность [233,74,38,57,58,59,60,22].

Долгосрочные исследования European Community Respiratory Health, проведённые в 1991-1993 годах среди 140000 человек, выявили значительную географическую вариабельность заболеваемости астмой и проявление астмоподобных симптомов у лиц в возрасте 20-44 лет [245]. В работе анализировали связь между климатом и распространённостью клинически значимых симптомов астмы в 48

центрах Исследования респираторного здоровья Европейского сообщества. Распространенность БА варьировала от 2,0 до 11,9%, самый высокий процент зарегистрирован в англоязычных странах (Англии, Новой Зеландии) [273]. Пик появления респираторных симптомов был напрямую связан с понижением температуры воздуха и приходился на самый холодный месяц года [273].

Исследования, проведенные ранее в 22 штатах США, показали увеличение риска смертности на 1,55% от респираторных заболеваний в засушливые периоды с 2000 по 2013 гг. [123]. Анализ заболеваемости астмой в трёх возрастных группах (6-17, 18-64 и ≥ 65 лет) выполненный в Северо-Восточном, Юго-Восточном, Центральном и Западном регионах Америки показал сезонность различий у лиц старшего и младшего возраста [207]. Так, пик заболеваемости детей приходился на раннюю осень, тогда как у взрослых, особенно лиц, старше 65 лет, заболеваемость максимально возрастала в зимний период года [207,65].

В исследовании, проведенном в Южной Корее в период с 2006 по 2011 гг. оценивалась сезонная динамика основных метеорологических факторов (температура, относительная влажность, скорость ветра, атмосферное давление, осадки, солнечная радиация и наличие тумана), их взаимосвязь с обострением и/или возникновением БА. Наиболее значимыми оказались высокая скорость ветра и низкая относительная влажность воздуха, которые коррелировали с повышенным риском появления симптомов астмы и их ухудшением [128].

В краткосрочных исследованиях, посвящённых анализу температурных колебаний окружающего воздуха, найден консенсус в отношении чрезвычайно высоких температур, как одного из факторов риска появления респираторных заболеваний в более тёплых европейских регионах [239,136,172,132,234]. Однако, эти данные, противоречат результатам исследований Joseph L. (2013), проведенных в Израиле [180]. При сезонной оценке реактивности дыхательных путей на бронхопровокационный тест с метахолином у детей с подозрением на БА было выявлено достоверное снижение чувствительности бронхов к фармакологическому агенту в летний период времени. Летом, частота встречаемости детей с положительной реакцией на тест с метахолином составляла 22,4%, в остальные сезоны года до

75,4%. У взрослых, с не диагностированной астмой, но имеющих астмоподобные симптомы, сезонных различий не было выявлено [199]. Данные, полученные в Италии, у взрослых с нормальной функцией лёгких, но респираторными жалобами, показали, что осенью и весной процент выявления положительных результатов на тест с метахолином значимо выше (62,3%), чем летом (56,7%) [212].

Существует ряд работ, в которых сезонную вариабельность обострений БА связывают с низкой температурой и относительной влажностью атмосферного воздуха [225,175,158,117], в других, было показано, что индукторами являются высокая относительная влажность в сочетании с высокой температурой окружающего воздуха [151,240]. В современной научной литературе хорошо задокументирована связь между температурой окружающей среды и возникновением и/или обострением БА [126,245,228]. Однако, о влиянии высокой относительной влажности воздуха и осадков на бремя возникновения и течения астмы в научной литературе имеются лишь скудные сведения [245].

Имеются сообщения о взаимосвязи между метеорологическими факторами и содержанием в воздухе пыльцы растений, их общим влиянии на респираторный тракт, хотя полученные результаты носят неоднозначный характер [64,150,197,230,185,67,229,226].

Ранее, японскими исследователями было описано влияние ряда климатических параметров на увеличение количества экстренных визитов с ухудшением симптомов астмы в отделения неотложной помощи [155]. Они обнаружили, что при снижении влажности, температуры и барометрического давления атмосферного воздуха на протяжении трёхдневного периода, увеличивается риск развития эпизодов затруднённого дыхания у восприимчивых лиц. Низкая относительная влажность воздуха и максимальная скорость ветра отрицательно коррелировали с приступами астмы. Данные климатические условия наблюдаются в Японии осенью и весной, что отчасти объясняет более высокую частоту обращаемости за неотложной помощью в эти сезоны. Это позволяет предположить, что в другом географическом регионе, комбинация определённых метеорологических параметров может также влиять на течение астмы [205,171].

В исследовании, проведенном в Южной Корее, оценивали функцию дыхания и реактивность бронхов при выполнении дозированной физической нагрузки у лиц с длительным анамнезом БА ($20,1 \pm 1,5$ года) в разные сезоны года [166]. В сухие сезоны, которыми в данном регионе считаются осень/весна и зима и относительная влажность воздуха составляет менее 70%, доля выявленного постнагрузочного бронхоспазма (снижение $ОФВ_1$ более 15% от базового значения) составила 86,4% и 84%, соответственно, тогда, как в летний период, при относительной влажности воздуха более 70%, только у 50% тестируемых [183]. В другой работе Choi I.S., (2012), когда проводился анализ функции дыхания и реактивности бронхов на дозированную физическую нагрузку у взрослых лиц с не установленным диагнозом БА, но имеющих астмоподобные симптомы, были получены схожие данные с больными БА. Частота выявления лиц с постнагрузочным бронхоспазмом летом составляла 48,1%, весной/осенью и зимой 73,1% 90,5%, соответственно. Кроме того, выявление положительного ответа на тест с метахолином у данных пациентов было аналогичным (70,4%, 88,5% и 95,2%, соответственно), схожая тенденция наблюдалась и при оценке реакции на ультразвуковую ингаляцию 4,5% раствора NaCl (44,4%, 50,0% и 71,4%, соответственно) [208].

В работах Paske G.E. и Waller R.E. (1983) сообщалось о том, что снижение скорости ветра и резкое повышение относительной влажности воздуха могут быть важными факторами в увеличении частоты приступов астмы [190,246]. Это согласуется с результатами исследования Carey M.J. и Cordon I. (1986), проведенными на Бермудских островах. В вышеуказанных работах климатические данные (барометрическое давление, количество осадков, влажность воздуха, сила и направление ветра) сравнивались с частотой обострений БА. Ретроспективный анализ показал, что увеличение относительной влажности воздуха является фактором риска обострения астмы. В связи с отсутствием на островах промышленных загрязнений и аэроаллергенов считалось, что изучаемые погодные параметры оказывают непосредственное влияние на людей, страдающих астмой [100].

Исследования по изучению влияния погодных условий на течение БА у детей показали, что повышение влажности и рост температуры окружающего воз-

духа коррелирует с количеством обращений за медицинской помощью в виду обострения астмы. Никакой связи с изменениями барометрического давления обнаружено не было [130,104]. Имеются научные работы, в которых сказано, что в летний период с нарастанием значений относительной влажности воздуха отмечался повышенный риск развития эпизодов удушья, особенно после обильных дождей [169,206,135].

Исследования, проведённые в Западной Герцеговине (Босния и Герцеговина) с участием пациентов в возрасте от 5 до 67 лет с диагнозом БА показали, что пик визитов в отделения неотложной помощи по поводу астматических приступов приходился на период с наибольшей влажностью и наименьшей температурой (с ноября по декабрь). В этот период чаще обращались лица старше 35 лет, в то время как у лиц моложе 34 лет было больше тяжёлых эпизодов затруднённого дыхания в период с марта по май, что подтверждалось высоким коэффициентом корреляции ($R = 0,494$). Это означало, что в 90% случаев возникновению приступов удушья способствовали метеорологические факторы [236].

Существуют данные о влиянии ряда метеорологических параметров на появление обострений БА, установлена их направленность [237]. Исследования, проведенные в Токио, установили, что в дни, с минимальной температурой воздуха ($-0,7^{\circ}\text{C}$) и в дни с максимальным количеством осадков (74,5 мм) у больных БА наблюдалось ухудшение состояния и увеличение симптомов астмы [264]. В другой работе, на основании проведённого ретроспективного исследования медицинских карт пациентов, госпитализированных с обострением БА, была выявлена достоверная положительная корреляция между относительной влажностью воздуха, количеством осадков и обострением астмы [179,176].

Исследования распространенности респираторных заболеваний на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО) показали свою неоднородность. К примеру, процент хронических заболеваний органов дыхания в структуре первичной заболеваемости среди населения Российской Федерации и ДФО составляет 67% и 66%, а в Амурской области увеличивается до 73,5, тогда как доля хронических заболеваний нижних дыхательных путей на данных территориях со-

ставляет 33%, 34% и 27%. Процент обращаемости в медицинские учреждения с симптомами хронических заболеваний органов дыхания в Амурской области достигает 34%. При этом соотношение разных форм респираторной патологии (хронический бронхит, БА, ХОБЛ) зависит от возраста, региона проживания и тесно коррелирует с социально-экономическими и демографическими факторами [61,62,18]. Так по данным В.П. Колосова и соавт. (2006), проводивших изучение неспецифической ГДП у больных ХОБЛ в Амурской области, была выявлена отчетливая сезонная динамика с увеличением реактивности дыхательных путей (ΔRo) в августе-сентябре, декабре, феврале и минимальными значениями ΔRo в мае и ноябре. Полученные данные ΔRo в течение года имели тесную связь со среднемесячными значениями скорости ветра и относительной влажности воздуха [17]. В работах по изучению ГДП при БА в условиях муссонного климата Сахалинской области установлено, что 98% больных метеозависимы от изменений температуры воздуха и 100% - от колебаний влажности воздуха [57,58,59].

Исходя из вышеизложенного, БА остаётся под влиянием широкого спектра экологических и климатических детерминант [211,209]. У детей и у взрослых больных БА наблюдаются сезонные пики частоты обострений, которые варьируют в зависимости от климатических зон [210]. За последние два десятилетия было проведено достаточно клинико-эпидемиологических исследований в разных частях мира, доказывающих существование сезонных вариаций ряда респираторных заболеваний, в том числе БА [107,61,18,62,60,17,22]. Следует подчеркнуть, что в большинстве работ изучалось влияние разных сезонов года на клиническое течение БА, динамику клинических симптомов, появление обострений заболевания, исследовалась закономерность распространения болезни в различных климатических зонах. В меньшей степени анализировали подверженность самих дыхательных путей к воздействию тех или иных климатически обусловленных стимулов (температурный, влажностный), особенности этой реакции у лиц БА, клинические её проявления в разные сезоны года, сопоставление бронхиальной реакции с разными количественными метеопараметрами, способными модулировать астму, влиять на её течение и подверженность терапевтическому воздействию.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА.

2.1. Методы исследования

Обследование больных проводилось с соблюдением требований Хельсинской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.), под надзором локального Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №86/кд от 25.11.2014г).

Работа выполнена в лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы (руководитель - д.м.н., профессор Ю.М. Перельман) и на базе отделения функциональной диагностики ДНЦ ФПД. Набор больных осуществлялся в период 2014-2017 гг. До проведения всех процедур пациенты знакомились с протоколом предстоящего тестирования с получением письменного «информированного согласия» на участие с подробным разъяснением всех предстоящих исследований и частотой их проведения. Объем проводимых каждому больному обследований определялся поставленными в настоящей работе индивидуальными задачами.

Отбор больных в планируемое исследование проводился по следующим основным критериям: присутствие в работе лиц обоего пола, трудоспособного возраста; наличие подтверждённого диагноза БА лёгкой или средней степени тяжести (установленного в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Федеральными клиническими рекомендациями [54], критериями GINA [144]; подписанное «информированное согласие» перед началом участия в данном исследовании; способность соблюдать требования, перечисленные в форме согласия. Не включались в исследование больные БА с пнев-

монией, подтверждённой при рентгенографии грудной клетки на протяжении последних 6 месяцев; лица, имевшие в анамнезе со стороны дыхательной системы следующую сопутствующую патологию: наличие значимых бронхоэктазов, дисплазии, интерстициальных заболеваний, туберкулёза лёгких, рака лёгкого, хронической обструктивной болезни лёгких и прочих активных лёгочных заболеваний, отличных от БА; острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Также не включались в исследования лица, у которых присутствовали объективные признаки отсутствия контроля сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических, психических, гематологических заболеваний, с нарушениями со стороны мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, с аутоиммунными заболеваниями; злоупотребление алкоголем или психоактивными средствами; беременные и кормящие грудью.

Во время проведения тестирования пациенты должны были соблюдать все рекомендации по подготовке к исследованиям. Запрещалось курение сигарет и употребление кофеин- и танинсодержащих напитков в течение 2 часов до начала процедур. Больных просили исключить интенсивную физическую нагрузку, контакт с поллютантами химической и физической природы, контакт с холодом и высокой влажностью за 1,5-2 часа перед исследованием. В соответствии с рекомендациями по проведению бронхопровокационных тестов совместного пересмотра Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS) [143] запрещалось применение короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) и/или их комбинации с М-холинолитиками на период 6-8 часов до предполагаемого тестирования, длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) на период 12 часов, комбинированных препаратов (ингаляционных кортикостероидов с ДДБА) на 12-24 часов, а также ограничивалось применение других медикаментозных средств, обладающих бронхолитической активностью. Все функциональные исследования во избежание влияний циркадных ритмов проводились с 08:00 до 11:00 часов утра, через 2 часа после лёгкого завтрака.

Дизайн исследования включал последовательное двухэтапное обследование больных. На первом этапе проводилась оценка жизненно важных функций, тяже-

сти состояния БА, полный анкетный опрос со сбором клинических симптомов реагирования пациентов на разные по форме осмотические триггеры. Вторым этапом заключался в проведении инструментальных методов исследования. Каждому больному присваивался индивидуальный номер, заводилась регистрационная карта участника исследования, в которой фиксировались показатели, полученные в результате работы. Все количественные и качественные параметры, полученные при обследовании больных, вносились в электронную базу данных для системной обработки информации «Автоматизированная система диспансеризации».

2.1.1. Методика оценки клинических проявлений осмотической гиперреактивности дыхательных путей

На первом этапе необходимо было выявить жалобы пациента, собрать анамнез заболевания, жизни и провести объективный осмотр.

Вся анамнестическая информация заносилась в соответствующий раздел специально разработанной для каждого пациента тематической карты. В разделе «Жалобы» детально описывались респираторные симптомы и их длительность:

- фиксировалось среднее число эпизодов затруднённого дыхания в дневное и ночное время, а также количество дней и ночей в неделю с приступами;
- указывалась интенсивность кашля в зависимости от частоты эпизодов, как в дневное, так и в ночное время, характер кашля;
- наличие или отсутствие дистанционных (слышимых) хрипов при дыхании в дневное или ночное время;
- оценивалась интенсивность одышки согласно градациям шкалы mMRC (Modified Medical Research Council)
- отмечалась дата постановки диагноза БА, число обострений астмы за прошедший год, уделялось внимание факторам провоцирующим ухудшение течения заболевания: контакт с аллергенами, химическими поллютантами, изменение метеоусловий (температурного и влажностного режима), перенесенные в течение года инфекционные заболевания, стресс и эмоциональное напряжение, фи-

зическая нагрузка, приверженность к терапии.

Документировался анамнез курения с подсчётом индекса курящего человека (ИК), трудовой анамнез, а также наследственная отягощённость по наличию или отсутствию респираторной патологии, аллергических заболеваний, кожных заболеваний. Собирались данные по сопутствующей патологии органов дыхания, хронической патологии верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной и мочевыделительной систем.

Аллергологический анамнез включал в себя информацию о наследственной предрасположенности, наличии аллергических реакций в настоящее время и в прошлом, типе проявления и скорости их протекания, стимулах, которые их вызывают: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые и лекарственные.

При опросе больных особое внимание уделялось сбору информации по выявлению влияния специфических экзогенных факторов (изменение относительной влажности и температуры окружающего воздуха, физическая нагрузка и т.д.), способствующих ухудшению симптомов БА или обострению заболевания. С этой целью все пациенты заполняли модифицированную «скрининг-анкету» по ранее разработанным специальным опросникам, направленным на выявление лиц с клиническими признаками гиперчувствительности дыхательных путей при воздействии высокой, низкой влажности и температуры атмосферного воздуха в контрастные сезоны года [24,41]. Скрининг-анкета содержала вопросы и ответы на них, включая описание частоты проявления эпизодов астмы в повседневной жизни, их характер, основанный на анализе и оценке ощущений и переживаний пациента, а также на его воспоминаний о заболевании. Вопросы и варианты ответов, представлены на рисунке 2.1 (а,б). Из 5 вопросов, включённых в анкету, основные три вопроса (1,2,5) оценивались в соответствие с балльной шкалой. Каждому из выявленных клинических симптомов присваивались баллы от 1 до 7, где числу 1 соответствовало отсутствие клинического симптома, цифре от 2 до 7 его тяжесть в соответствие с ощущениями самого больного, далее все баллы суммировались, подсчитывалось общее число полученных баллов. Лица, набравшие максимальное число баллов, относились «условно» к группе с гиперреактивностью бронхов на

осмотический стимул. По данным заполненного пациентом опросника и количеством полученных баллов, результаты субъективной оценки больным своего состояния сопоставлялись с результатами бронхопровокационных тестов, проводимых в условиях лаборатории. Скрининг-анкета заполнялась до выполнения всех инструментальных исследований и процедур для того, чтобы избежать влияния информации, полученной в процессе проведения бронхоконстрикторных проб, на ответы участников.

Для клинико-anamнестической оценки степени контроля БА все больные в присутствии врача заполняли тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (ACT) (Quality Metric Incorporated, 2002), отвечая на пять вопросов о своём самочувствии за предшествующие 4 недели перед предстоящим исследованием с анализом каждого вопроса по 5 балльной шкале. Результаты ответов суммировались с подведением итога и формирования полного клинического диагноза больному.

Во время беседы с пациентом собирались сведения о получаемой фармакотерапии: суточные дозы, регулярность и длительность приёма препаратов базисной терапии, частота использования препаратов экстренной помощи - β_2 -адреномиметиков короткого действия.

Физикальное исследование включало в себя оценку общего состояния пациента, осмотр кожного покрова и видимых слизистых оболочек полости рта и носа, визуально оценивалась форма грудной клетки и степень участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. С помощью методов пальпации, перкуссии и аускультации детально исследовались системы органов дыхания и кровообращения: определялись границы лёгких и сердца, подсчитывалось число дыхательных движений и число сердечных сокращений в минуту, оценивался характер сердечных тонов и дыхательных шумов, соотношение вдоха и выдоха, определялась сатурация крови методом пульсоксиметрии.

Лабораторные исследования включали рутинный клинический и биохимический анализ крови с определением основных показателей, общего иммуноглобулина E (IgE общий) в соответствии со стандартами ведения больного астмой.

СКРИНИНГ-АНКЕТА

1) Как часто в летний период (июнь-август), особенно при увеличении влажности воздуха (дождь, туман) Вы испытывали следующие симптомы:

Оцените симптомы по шкале от 1 до 7 баллов и обведите соответствующую цифру в ТАБЛИЦЕ:

1 – Ни разу;

5 – Большую часть времени;

2 – Редко;

6 – Почти все время;

3 – Непродолжительное время;

7 – Все время.

4 – Меньшую часть времени;

Симптомы	Баллы						
Затрудненное дыхание (трудно сделать вдох или выдох)	1	2	3	4	5	6	7
Усиление одышки (учащенное дыхание) при выполнении обычной повседневной нагрузки на улице	1	2	3	4	5	6	7
Усиление или появление кашля (сухой, с мокротой, приступообразный)	1	2	3	4	5	6	7
Появление боли, дискомфорта, скованности в грудной клетке (за грудиной)	1	2	3	4	5	6	7
Появление заложенности носа	1	2	3	4	5	6	7
Появление слизистых выделений из носа	1	2	3	4	5	6	7
Появление першения в горле	1	2	3	4	5	6	7
Появление осиплости голоса	1	2	3	4	5	6	7
Увеличение количества доз используемого бронхолитика	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество баллов							

2) Как часто в зимнее время года Вы испытываете следующие симптомы:

Оцените симптомы по шкале от 1 до 7 баллов и обведите соответствующую цифру в ТАБЛИЦЕ:

1 – Ни разу;

5 – Большую часть времени;

2 – Редко;

6 – Почти все время;

3 – Непродолжительное время;

7 – Все время.

4 – Меньшую часть времени;

Симптомы	Баллы						
Затрудненное дыхание (трудно сделать вдох или выдох)	1	2	3	4	5	6	7
Усиление одышки (учащенное дыхание) при выполнении обычной повседневной нагрузки на улице	1	2	3	4	5	6	7
Усиление или появление кашля (сухой, с мокротой, приступообразный)	1	2	3	4	5	6	7
Появление боли, дискомфорта, скованности в грудной клетке (за грудиной)	1	2	3	4	5	6	7
Появление заложенности носа	1	2	3	4	5	6	7
Появление слизистых выделений из носа	1	2	3	4	5	6	7
Увеличение количества доз используемого бронхолитика	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество баллов							

Рисунок 2.1 - Скрининг-анкета по выявлению и оценке клинических симптомов осмотической гиперреактивности дыхательных путей (а) [Перельман Ю.М. и др., 2016 г.] [24]

3) Испытываете ли вы симптомы со стороны дыхательных путей (затрудненное дыхание, кашель, заложенность носа, слизистое отделяемое из носа, дискомфорт в грудной клетке) **при следующих обстоятельствах:**

- А.** Повышенной влажности в доме (стирке, сушке белья в квартире, при использовании увлажнителя воздуха в квартире)
- Б.** При испарении воды во время приготовления пищи
- В.** Во время пребывания в тёплых районах с высокой влажностью воздуха (на морском побережье)
- Д.** Пребывание или проживание в доме с влажными стенами, сырыми подвалами (возможно после наводнения)
- Е.** В русской бане
- Ж.** В сауне
- З.** При проведении паровых лечебных или косметических ингаляций
- И.** Во время приема горячей ванны или душа (когда образуется водяной пар в ванной комнате, душевой кабине)

4) В какой период отмечаете наибольшее ухудшение симптомов со стороны дыхательной системы (затрудненное дыхание, усиление одышки, появление кашля, заложенности носа, слизистого отделяемого из носа, дискомфорта в грудной клетке, частое использование бронхолитика):

1. Июль-август

2. Сентябрь-октябрь, апрель-май

3. Ноябрь-март

5) При выполнении любой физической нагрузки как часто Вы испытываете следующие симптомы:

Оцените симптомы по шкале от 1 до 7 баллов и обведите соответствующую цифру в ТАБЛИЦЕ:

1 – Ни разу;

5 – Большую часть времени;

2 – Редко;

6 – Почти все время;

3 – Непродолжительное время;

7 – Все время.

4 – Меньшую часть времени;

Симптомы	Баллы						
Затрудненное дыхание (трудно сделать вдох или выдох)	1	2	3	4	5	6	7
Усиление одышки (учащенное дыхание) при выполнении обычной повседневной нагрузки на улице	1	2	3	4	5	6	7
Усиление или появление кашля (сухой, с мокротой, приступообразный)	1	2	3	4	5	6	7
Появление боли, дискомфорта, скованности в грудной клетке (за грудиной)	1	2	3	4	5	6	7
Увеличение количества доз используемого бронхолитика	1	2	3	4	5	6	7

Рисунок 2.1 - Скрининг-анкета по выявлению и оценке клинических симптомов осмотической гиперреактивности дыхательных путей (б). Продолжение [Перельман Ю.М. и др., 2016 г.] [24]

2.1.2. Методы исследования вентиляционной функции лёгких

Спирометрия

Для базовой оценки функции внешнего дыхания проводилась спирометрия с определением кривой «поток-объем» форсированного выдоха (ПОФВ). Все спирометрические исследования выполнялось на электронном спирографе Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария), оснащенного ультразвуковым датчиком

для регистрации потока по технологии ndd «True Flow™», в основе последней лежит измерение времени прохождения ультразвукового импульса между приемопередатчиками, встроенными в сенсор (датчик) [218,214]. Все измерения и анализ проводились в соответствии со стандартами ATS/ERS [221,36]. По результатам спирометрических измерений анализировались основные параметры вентиляционной функции лёгких (ВФЛ): жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ, % должной величины), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ, % должной величины), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, % должной величины), пиковая объёмная скорость выдоха (ПОС, % должной величины), мгновенная объёмная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀, % должной величины), мгновенная объёмная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅, % должной величины), средняя объёмная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅, % должной величины), отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ, %, и % должной величины). Полученные у больного при спирометрии фактические показатели соотносились к должным значениям, разработанным ECCS/EGKS, для лиц старше 18 лет. Степень вентиляционных нарушений оценивалась в соответствии с критериями границы нормы и отклонения от нормальных значений [36].

Бронходилатационная проба

Всем пациентам была выполнена оценка обратимости изменений в дыхательных путях в соответствии с рекомендациями рабочей группы ATS/ERS: стандартизация процедур спирометрии [143]. Для этой цели использовалось 4 ингаляции β₂-адреномиметика сальбутамола («Сальбутамол») в дозе 400 мкг. Спирометрические измерения вентиляционной функции лёгких проводились до и через 15-20 минут после введения аэрозоля препарата.

Обратимость нарушений оценивали по изменению фактических значений показателя, полученных в процессе измерения у больного до и после проведения ингаляции, разница выражалась в процентах (Δ ОФВ₁,%), вычисление проводили по формуле (1). Увеличение ОФВ₁ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл в абсолютных значениях через 20 минут после 4 ингаляций аэрозоля сальбутамола служило функциональным критерием обратимости обструктивных нарушений.

$$\Delta \text{ОФВ}_1 = \frac{\text{ОФВ}_1(\text{после бронхолитика}) - \text{ОФВ}_1(\text{до бронхолитика})}{\text{ОФВ}_1(\text{до бронхолитика})} \times 100\% \quad (1)$$

Оценка воздухонаполненности лёгких методом бодиплетизмографии

Оценка воздухонаполненности лёгких, внутригрудного объёма газа и аэродинамического сопротивления дыхательных путей проводилась методом общей плетизмографии [222,177] при помощи барометрического плетизмографа «Power Cube BODY+» (Ganshorn, Германия), управляемого компьютерной системой с программным обеспечением GANSHORN LF8.

Перед началом работы пациента подробно инструктируют о ходе процедуры и необходимости выполнения всех дыхательных манёвров только по команде исследователя. Затем, пациента размещают в герметично закрытой в боди-камере. Дыхание больного осуществляется через одноразовый загубник с бактерицидным фильтром (Ganshorn PFT, сопротивление фильтра при потоке 12 л/сек 0,07 кПа/L/s), присоединённый к дыхательной трубке, снабжённой ультразвуковым датчиком измерения потока Scout Sensor. Больной спокойно дышит, носовое дыхание исключается путём наложения носового зажима. Регистрируется поток вентилируемого воздуха и петли сопротивления для каждого дыхательного цикла, после 5-10 воспроизводимых дыхательных циклов в один из них (в конце выдоха) дыхательная трубка перекрывается заслонкой, пациент делает попытки вдоха и выдоха против перекрытия, в это время регистрируются показатели, эквивалентные давлению в альвеолярной области. Измерение заканчивается манёвром ЖЕЛ: пациент сначала делает спокойный полный выдох до уровня ООЛ, затем спокойный глубокий вдох до уровня максимальной ЖЕЛ и спокойный полный выдох. Завершается методика программной обработкой данных с формированием протокола отчёта, отражающего показатели бронхиального сопротивления, а также основные лёгочные объёмы и ёмкости.

Анализировались следующие основные параметры бодиплетизмографии: бронхиальное сопротивление на выдохе ($R_{aw_{ex}}$, % должной величины), эффективное бронхиальное сопротивление на выдохе ($R_{eff_{ex}}$, % должной величины), общая ёмкость лёгких (ОЕЛ, % от должной), остаточный объём лёгких (ООЛ, %

должной величины), внутригрудной объем газа (ВГО, % должной величины), соотношение ООЛ/ОЕЛ (%), соотношение ВГО/ОЕЛ (%).

*Исследование воздухонаполненности легких с помощью
компьютерной томографии с применением метода трехмерной волюметрии,
зональной планиметрии и денситометрии*

С целью последовательного изучения особенностей воздухонаполненности лёгких у больных БА, визуальной и количественной оценки региональных нарушений в лёгочной вентиляции дополнительно выполнялось двухэтапное исследование на мультиспиральном компьютерном томографе (МСКТ) «Activion 16» (Toshiba, Япония) в инспираторную (при максимальном вдохе) и экспираторную (при максимальном выдохе) фазы дыхания [27,39]. Для обработки результатов использовалось стандартное программное обеспечения МСКТ путём построения 3D-моделей лёгких в денситометрическом диапазоне от -850HU и ниже, что соответствовало плотности воздуха.

По результатам проведённого исследования оценивали параметры, полученные при трехмерным моделировании (в вокселях, vox.): экспираторную воздухонаполненность правого лёгкого ($ЭВ_p$), экспираторную воздухонаполненность левого лёгкого ($ЭВ_l$), суммарную экспираторную воздухонаполненность правого и левого лёгкого ($ЭВ_2$), инспираторную воздухонаполненность правого лёгкого ($ИВ_p$); инспираторную воздухонаполненность левого лёгкого ($ИВ_l$); суммарную инспираторную воздухонаполненность правого и левого лёгких ($ИВ_2$). После чего, рассчитывался относительный параметр воздухонаполненности, выраженный в процентах, в фазу максимального вдоха и максимального выдоха для правого лёгкого ($ОВ_p$), левого лёгкого ($ОВ_l$) и суммарный для обоих лёгких ($ОВ_2$).

Для количественной оценки неравномерности лёгочной вентиляции анализировали ряд планиметрических и денситометрических показателей в каждой зоне (верхней, средней, нижней) обоих лёгких. В экспираторную фазу были получены планиметрические показатели, отображающие зональную воздухонаполненность: экспираторный показатель в верхней зоне правого лёгкого ($ЭП_1$), экспираторный

показатель в средней зоне правого лёгкого (ЭП_2), экспираторный показатель в нижней зоне правого лёгкого (ЭП_3) и соответственно для верхней (ЭЛ_1), средней (ЭЛ_2), нижней (ЭЛ_3) зон левого лёгкого. Аналогичные планиметрические показатели были получены в инспираторную фазу в верхней, средней, нижней зонах каждого лёгкого: ИП_1 , ИП_2 , ИП_3 , ИЛ_1 , ИЛ_2 , ИЛ_3 , соответственно.

На основе полученных значений зональных планиметрических показателей было рассчитано отношение экспираторного и инспираторного показателя одной и той же зоны лёгкого: для верхней (ЭГП_1), средней (ЭГП_2), нижней (ЭГП_3) зоны правого лёгкого и для верхней (ЭГЛ_1), средней (ЭГЛ_2), нижней (ЭГЛ_3) зоны левого лёгкого. Единица измерения зональных показателей планиметрии - пиксель.

Часть комплексной оценки нарушений воздухонаполненности общей плотности в разных зонах лёгких проводилась методом зональной денситометрии. В результате измерений были получены экспираторные показатели по зонам (верхней, средней, нижней) для правого (ЭДП_1 , ЭДП_2 , ЭДП_3), левого (ЭДЛ_1 , ЭДЛ_2 , ЭДЛ_3) лёгкого и инспираторные показатели для каждого лёгкого соответственно (ИДП_1 , ИДП_2 , ИДП_3 , ИДЛ_1 , ИДЛ_2 , ИДЛ_3 , соответственно). Единицей измерения зональных показателей денситометрических - единица Хаунсфильда (HU).

2.1.3. Методы исследования осмотической реактивности дыхательных путей

Бронхопровокационная проба с гипотоническим раствором

В лабораторных условиях для выявления реакции дыхательных путей на гипоосмотический стимул общепринятым методом является проба с ультразвуковой ингаляцией аэрозоля дистиллированной воды (ИДВ).

Стандартизированный бронхоконстрикторный тест ИДВ, рекомендованный Европейским респираторным обществом [72], предполагает выявление реакции путём построения кривой - доза-эффект по мере поступления ингалируемого агента. При построении кривой регистрируется изменение ОФВ_1 ($\Delta\text{ОФВ}_1$) от базового значения в зависимости от кумулятивной дозы доставленного аэрозоля, где смещение кривой влево и максимальное увеличение её угла наклона обозначается

как наличие гиперреактивности. Расположение кривой позволяет вычислять чувствительность дыхательных путей к воздействию триггеру, а также измерить степень тяжести реакции по многократном дозировании.

В настоящем исследовании для выявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей использовался модифицированный бронхопровокационный тест ИДВ по методике [41].

Для производства аэрозолей использовались два ультразвуковых ингалятора «Вулкан -3» («Утес», Россия) с рабочей ёмкостью сосудов 40 см^3 и принудительным наддувом, работающим в режиме полной мощности, по техническому паспорту прибора средний диаметр производимых частиц аэрозольной жидкости в 80% составил менее 5 мкм и остальные в диаметре до 20 мкм, производительность получения аэрозоля $2,5\text{ см}^3/\text{мин}$, температура распыляемой жидкости 33°C .

Для всех выполняемых бронхопровокационных тестов с целью оценки функции внешнего дыхания использовался электронный спирометр Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария).

Протокол исследования включал в себя две последовательные ингаляции, длительностью каждой 3 минуты. Обследуемый выполнял каждую ингаляцию при спокойном дыхании ртом со случайной частотой, в удобном положении сидя, носовое дыхание изолировалось наложением назальной клипсы. Генерируемый ультразвуковым аппаратом аэрозоль подавался через загубник, закреплённый на конструкции, содержащей двухходовой клапанный бокс («вдоха-выдоха»), который был соединён трубкой с герметично закрытым сосудом, производящим аэрозоль. Первая ингаляция аэрозоля выполнялась стерильным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида (30 мл), вторая - с дистиллированной водой того же объёма. Подаваемый раствор стандартизировался по объёму и температуре всем больным. Общая доза аэрозоля, доставляемая пациенту, измерялась путём взвешивания сосуда и трубки, исключая клапанную коробку, до и после провокации. Процедура спирометрии выполнялась перед началом провокации, после ингаляции 0,9% раствора натрия хлорида, затем на первой и пятой минутах после проведения бронхопровокации дистиллированной водой. После тестирования, анализи-

ровались все основные параметры ВФЛ: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ; ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅, подсчитывалась разница между фактически полученными у пациента значениями показателей базовыми и после выполнения бронхопровокации по формуле (2), полученные значения выражались в процентах (Δ , %).

$$\Delta \text{ОФВ}_1 = \frac{\text{ОФВ}_1(\text{после бронхопровокационной пробы}) - \text{ОФВ}_1(\text{до бронхопровокационной пробы})}{\text{ОФВ}_1(\text{до бронхопровокационной пробы})} \times 100\% \quad (2)$$

Затем, вычисленный результат соотносился с границей доверительных интервалов от нормальных значений и степенью отклонения от нее каждого из полученных параметров ПОФВ, в соответствие с ранее разработанными критериями [41]. Проба ИДВ считалась положительной, если после ингаляции аэрозоля дистиллированной воды, основной интегральный показатель, отражающий бронхиальную проходимость и ее изменение - ОФВ₁ снижался на 10% и более от исходного значения на 1 минуте после пробы ИДВ и более чем на 15% через 5 мин после пройденного тестирования [41].

Бронхопровокационная проба с гипертоническим раствором

Методом определения восприимчивости дыхательных путей на гиперосмоларный стимул является ингаляция гипертонического (4,5%) раствора натрия хлорида (ИГР), в основе которой лежит стандартизированный бронхопровокационный тест ИГР, рекомендованный Европейским респираторным обществом [72]. В настоящей работе, с целью унификации и стандартизации с тестом ИДВ использовалась модифицированная методика, описанная ранее [41].

Как и при бронхопровокационной пробе с ИДВ для генерирования гипертонического аэрозоля использовались идентичные ультразвуковые ингаляторы с той же последовательностью соединения элементов и электронный спирометр Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Алгоритм исследования заключал две поочередные ингаляции продолжительностью 3 минуты каждая. Каждый аэрозоль ингалировался при спокойном дыхании со случайной частотой через рот в положении сидя, во время тестирования нос пациента закрывался зажимом. Для первой ингаляции применялся стерильный изотонический (0,9%) раствор натрия

хлорида объемом 30 мл, для второй - 4,5% раствор натрия хлорида такого же количества, приготовленный *ex tempore*. Объем и температура ингалируемых растворов регистрировались для каждого пациента и были стандартизованы. Общая доза аэрозоля, доставляемая пациенту, измерялась путём взвешивания сосуда и трубки, исключая клапанную коробку, до и после провокации. Контрольная спирометрия проводилась перед началом тестирования, после ингаляции 0,9% раствора натрия хлорида, на 1-й и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции 4,5% раствора натрия хлорида. Анализировались параметры ВФЛ: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ; ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅. По результатам спирометрии оценивалась разница между абсолютными значениями показателей до и после провокации, выраженная в процентах от базового значения (Δ , %), вычисление показателей проводилось по формуле (2), указанной выше. Проба считалась положительной, если после ингаляции аэрозоля гипертонического раствора ОФВ₁ снижался на 10% и более от исходного значения [41].

2.1.4. Методика сбора и исследования индуцированной мокроты с целью изучения клеточного бронхиального воспаления

Изучение клеточных маркеров воспаления в дыхательных путях проводили путем сбора и исследования индуцированной мокроты по методу [153,220].

Процедура индукции мокроты выполнялась с помощью ингаляции аэрозоля 3, 4 и 5% гипертонического раствора натрия хлорида, приготовленного *ex tempore*, после которой пациент пытался откашлять мокроту. Для получения аэрозоля также, как и при бронхопровокационном тестировании применялся ультразвуковой небулайзер «Вулкан -3» («Утес», Россия), работающий в тех же основных режимах, подробно описанных выше. Пациент вдыхал аэрозоль через загубник с двухходовой клапанной коробкой («вдох-выдох») соединённый с трубкой, идущей к сосуду с ингалируемым раствором. Во время проведения ингаляции на нос пациента накладывался зажим, чтобы обеспечить дыхание через рот. Порядок проведения методики был следующим. Сбор мокроты начинался с оценки прохо-

димости дыхательных путей (ОФВ₁) на спирометре Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария), затем больному через дозированный аэрозольный ингалятор вводился бронхолитик короткого действия - сальбутамол (400 мкг), с целью предотвращения бронхоконстрикции во время процедуры ингаляции возрастающими концентрациями гипертонического раствора. По истечении 20 минут, больному повторно проводилась спирометрия, оценивался ОФВ₁, затем пациенту поочередно ингалировался гипертонический раствор натрия хлорида начиная с 3%, сеансами по 7 мин, по завершении сеанса регистрировали ОФВ₁. Затем концентрацию ингалируемого аэрозоля повышали на 1%, тем самым последовательно использовали 3, 4 и 5% гипертонический раствор, также сеансами по 7 минут каждый, под контролем спирометрии. Перед проведением теста и в дальнейшем после каждого последующего сеанса пациент тщательно полоскал рот и пытался откашлять мокроту в специально подготовленную стерильную емкость, объемом 30 мл. Ингаляция завершалась если ОФВ₁ снижался более на 10% от базового значения, при появлении респираторных симптомов концентрацию гипертонического раствора больше не повышали, либо при получении адекватного образца мокроты. После получения удовлетворительного образца мокроты биоматериал сразу доставляли лабораторию для клинико-биохимических исследований. Далее в промежутке 2 часов после получения материала, образцы собранной от больного мокроты, подвергались цитологическому анализу. На протяжении всего этого времени образцы хранились при температуре 3-5°C. Для анализа отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (20% и менее присутствия плоских эпителиоцитов от всех клеток). Исследование начиналось с приготовления мазка. В камере Горяева оценивалось количество клеток в единице нативного материала мокроты стандартным методом. Для уточнения клеточного состава 50 мкл биоматериала наносили на подогретое предметное стекло (температура стекла 37°C). Мазок изготавливался стандартным методом Кост, сушился в воздушной среде термостата (ТМ-2) 5-10 минут, при температуре 37°C, проводилась фиксация в парах 40% раствора формалина (10 минут), затем окраска в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза (рН 6,8). Микропре-

парат изучали путем светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчётом не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических частях мазка. Подсчитанное количество нейтрофильных лейкоцитов, эозинофильных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов и клеток бронхиального эпителия выражалось в процентах от найденного [50].

2.1.5. Исследование маркеров оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови

Методика сбора конденсата выдыхаемого воздуха, определения показателей перекисного окисления липидов в образцах

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) осуществлялся до и после проведения бронхопровокационных проб с ИДВ, ИГР с использованием аппарата ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия), состоящего из устройства, генерирующего холод, конденсирующее пары выдыхаемого воздуха при температуре -20°C . В аппарат по сбору КВВ устанавливалась стерильная колба, соединённая трубкой с одноразовым дыхательным контуром. Элементы дыхательного контура соединялись в следующей последовательности: колба соединялась трубкой к двухходовому клапанному блоку с уловителем слюны и мундштуком. Пациент, удобно располагался перед аппаратом в положении сидя, вдох проводился из окружающей атмосферы, выдох в устройство, конденсирующее выдыхаемый воздух, носовое дыхание исключалось наложением клипсы. Температура и относительная влажность окружающего воздуха регистрировались ежедневно перед исследованием при помощи электронного термометра (метеостанция ea2 bl508 slim) (точность измерения датчика температуры $0,1^{\circ}\text{C}$) и гигрометра (ВИТ2, Россия), расположенных рядом с аппаратом, колебания значений показателей находились в пределах $24-25^{\circ}\text{C}$ и 55-65%, соответственно. Сбор КВВ был стандартизирован по времени и осуществлялся в течение 20 минут при спокойном дыхании пациента с произвольной частотой и глубиной вентилируемого воздуха. Для стандартизации забора биологического материала использовался таймер. Пе-

ред началом процедуры сбора КВВ пациент тщательно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой. Пациента предупреждали в случае позывов к кашлю, скоплению слюны об отсоединении от аппарата и после устранения причины сбор КВВ возобновляли, при появлении симптомов затруднения дыхания процедура прекращалась. По истечении указанного времени колба с биоматериалом извлекалась из охлаждающего устройства. При помощи одноразового стерильного шприца жидкий конденсат изымался из колбы и помещался в стерильные полипропиленовые пробирки по 1 мл. Для хранения и дальнейшей обработки результатов исследования пробирки с образцами КВВ немедленно помещались в морозильную камеру с температурным режимом -70°C , где хранился до проведения биохимических исследований [24,148,134].

Экстракцию липидов из полученных образцов КВВ проводили по методу Блайя-Дайера [93] в модификации Бородина Е.А. [183,3]. Перед анализом микропробирка с образцом полученного биоматериала энергично встряхивалась в центрифуге вихря ELMi CM -70V.07 [3,94]. К образцу КВВ объёмом 0,4 мл добавляли 3 мл смеси хлороформа и метанола в соотношении 1:2, перемешивали в течение 5 мин, затем в получившуюся смесь при интенсивном перемешивании добавляли 1,5 мл дистиллированной воды и после центрифугировали в режиме 3000 об/мин в течение 5 мин. Верхнюю водно-метанольную фазу удаляли, а нижнюю хлороформную, содержащую экстрагированные липиды, незамедлительно выпаривали до сухого остатка. Для этих целей использовали роторный испаритель с водяной баней при температурном режиме 45°C . Такая температура требовалась для предупреждения окисления липидов, образующихся в чистом хлороформе при действии света фосгеном. Получившийся сухой осадок липидов растворяли в 3 мл 96% этанола ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) и помещали в холодильник, где он хранился при температурном режиме 4°C до момента проведения спектрального анализа [202,3].

В предварительно полученном растворе липидов в этаноле определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - конъюгированных диенов и триенов (кетодиенов) по УФ-спектрам поглощения липидных экстрактов [2,94]. Регистрацию УФ-спектров проводили на спектрофотометре Unico 2804 по

двухлучевой схеме в диапазоне длин волн 200-500 нм против этанола. Спектр поглощения при длине волны 233 (E_{233}) соответствует диеновым конъюгатам, а при длине волны 278 (E_{278}) конъюгированным триенам. Максимум пика поглощения неокисленных липидов в анализированных образках КВВ приходился на длину волны 206 нм (E_{206}). Полученные показатели ПОЛ выражались в единицах оптической плотности. Для расчёта индексов окисленности липидов, не зависящих от абсолютного содержания липидов в КВВ, по первичным и вторичным продуктам ПОЛ использовали отношение поглощения при 233 нм к поглощению при 206 нм ($E_{233/206}$) и отношение поглощения при 278 нм к поглощению при 206 нм ($E_{278/206}$), соответственно. Для работы спектрофотометра и хранения результатов измерения использовалось программное обеспечение UV-VIS Analyst [202,3].

Определение продуктов оксидативного стресса в сыворотке крови

С целью определения показателей свободно-радикального окисления в сыворотке крови, у пациентов производился забор из кубитальной вены в количестве 5 мл перед и после проведения бронхопровокационных проб с ИДВ и ИГР. Количество диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГП) в сыворотке крови определяли в хлороформной фазе липидного экстракта. Приготовление липидного экстракта заключалось в следующем: в центрифужные пробирки вносили 1 мл сыворотки крови добавляли 3,75 мл смеси хлороформ:метанол (1:2), перемешивали. Экстрагировали 1 час, периодически перемешивая. Центрифугировали 5 мин. при 3000 об/мин. Надосадки сливали в центрифужные пробирки, размещали в холодильнике. К осадку добавляли 4,75 мл смеси хлороформ:метанол:вода (1:2:0,8), перемешивали. Экстрагировали в течение 1 часа, периодически перемешивая, центрифугировали 5 мин., надосадки объединяли. К ним прибавляли 2,5 мл воды и 2,5 мл хлороформа, перемешивали и центрифугировали 15 мин до полного расслоения. Нижнюю, хлороформенную фазу, содержащую липиды, переносили в колбу и упаривали на роторном испарителе. Сухой остаток растворяли в 1,5 мл этанола. Диеновые конъюгаты измеряли в 0,1 мл липидного экстракта, который вносили в кювету спектрофотометра, где находилось 2,9 мл абсолютного спирта. Оптическую плотность измеряли при длине волны 233 нм с ходом луча 10

мм. В расчёте использовали коэффициент мольной экстинкции $2,2 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Величину диеновых конъюгатов выражали в нмоль/мл сыворотки крови [24].

Количество гидроперекисей липидов определяли по их способности окислять ионы Fe^{2+} с последующей реакцией на Fe^{3+} с тиоцианатом аммония. К 1 мл раствора липидов в этаноле последовательно добавляли 1,7 мл этанола, 0,2 мл 3% HCl на этаноле, 0,1 мл 0,17% раствора $\text{Fe}_4(\text{NH}_2 \text{ SO}_4) \times 6\text{H}_2\text{O}$ на 3% HCl в этаноле, перемешивали, через 30 сек добавляли 0,1 мл 20% раствора NH_4CNS . Оптическую плотность проб измеряли через 15 мин при длине волны 490 нм относительно раствора сравнения, который вместо экстракта содержал 1 мл абсолютного этилового спирта. С целью пересчёта содержания гидроперекисей липидов в мольные концентрации строили калибровочную кривую для определения ионов Fe^{3+} по реакции с NH_4CNS , считается, что ионы Fe^{2+} вступают в реакцию с гидроперекисями в эквимольных количествах: $\text{ROOH} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{RO}^* + \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$. Коэффициент мольной экстинкции образующегося цветного комплекса $\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CNS})]_6$ при 490 нм составляет $1,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, а в расчёте на ион Fe^{3+} $0,55 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Величину гидроперекисей выражали в нмоль/мл сыворотки крови [24].

Содержание церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови оценивали калориметрическим методом, разработанным Равином [42], основанным на окислении р-фенилендиамина при участии церулоплазмина. В пробирку вносили 0,1 мл сыворотки, 8 мл 0,4 М ацетатного буфера, pH 5,5 и 1 мл 0,5% водного раствора солянокислого р-фенилендиамина, тщательно перемешивали и помещали на 1 час в водяную баню при температуре 37°C . Реакцию останавливали добавлением 2 мл 3% раствора фтористого натрия, перемешивали, помещали в холодильник на 30 минут. Пробы колориметрировали в кюветах толщиной 10 мм при длине волны 530 нм, рассчитывали содержание церулоплазмина. В контрольные пробы фтористый натрий вносили до начала инкубации [24].

2.2. Клиническая характеристика обследованного контингента

В исследовании приняли участие 142 пациента с установленным диагнозом БА, из них 54 мужчины (38%) и 88 женщин (62%) европеоидной расы в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст 39,0 (30,0; 45,0) лет), по данным антропометрии средний рост составил $168,91 \pm 0,78$ см, вес $77,27 \pm 1,42$ кг, ИМТ $27,1 \pm 3,1$ кг/м².

Диагноз БА выставлялся согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA, 2019) [144] и Федеральными клиническими рекомендациями [54].

По этиологическому признаку преобладали пациенты со смешанной формой БА (71,8% - 102 человека), 32 (22,6%) пациента имели неаллергическую и 8 (5,6%) - аллергическую форму БА. Все обследуемые больные имели персистирующее течение астмы, у 69 (48,6%) обследованных степень тяжести персистирующей БА была легкая и у 73 (51,4%) - средняя. В соответствие со степенью контроля астмы (АСТ) гораздо большее число пациентов из данной выборки имели неконтролируемое течение заболевания - 74,6% (106 человек), 25,4% (36 человек) демонстрировали хороший контроль ($АСТ \geq 20$ баллов). Согласно результатам АСТ уровень контроля у исследуемых пациентов с неконтролируемой БА составил $13,7 \pm 0,18$ баллов, для пациентов, имеющих частично-контролируемое течение данный показатель достигал $21,54 \pm 0,39$ баллов.

В общей выборке больных длительность заболевания БА в среднем составляла 4,2 (1,0; 6,0) года. При качественном анализе выявлено, что большинство пациентов имели продолжительность заболевания до 3 лет - 51,4% (73 человека), у 23,2% (33 человека) отмечена в анамнезе БА на протяжении от 3 до 5 лет и 25,4% (36 человек) страдали астмой более 5 лет.

При оценке профессиональной принадлежности больных БА лица, занимавшиеся промышленным производством, составили 6 (4,2%) человек, пищевым - 2 (1,4%), сельскохозяйственным - 3 (2,1%), физическим трудом - 49 (34,5%), работники сферы обслуживания - 31 (21,8%), служащие - 25 (17,6%), неработающие - 14 (9,9%), учащиеся студенты - 12 (8,5%).

Анализируя наличие вредных факторов производственной среды выявлено,

что 6 (4,2%) человек работали в условиях повышенной влажности воздуха и 11 (7,7%) - постоянно подвергались воздействию сквозняков, у 13 человек (9,2%) работа была связана с физической динамической нагрузкой, 4 (2,8%) человека регулярно контактировали с производственной пылью, 9 (6,3%) - с мучной пылью и продуктами термического разложения жира, 7 (4,9%) - с химическими раздражающими веществами (хлор, аммиак), 1 (0,7%) - с гербицидами.

У ряда больных были отмечены вредные привычки в виде табакокурения. В настоящее время активными курильщиками являлись 36 (25,4%) человек, стаж курения составил 9,3 (3,5; 10) п/л. Курильщиками в прошлом были 7 (4,9%) человек и 18 (12,7%) - были подвержены пассивному курению.

При изучении наследственного анамнеза установлено, что наличие бронхиальной астмы у кровных родственников отмечали 32 (22,5%) пациента, 12 (8,5%) лиц имели наследственную предрасположенность по аллергическим заболеваниям, 2 (1,4%) - по раку легких, 13 (9,2%) - по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Из перенесенных ранее заболеваний, у 127 (89,4%) обследованных больных имелась сопутствующая патология, которая была представлена различными хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, простым хроническим бронхитом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной и мочевыделительной систем, в стадии ремиссии.

Следует отметить, что в структуре сопутствующих болезней преобладающей патологией являлись риниты, преимущественно аллергической этиологии (43,7% случаев из данной выборки), хронические фаринголарингиты (35,9%), хронические синуситы (32,4%). Аллергическая патология, помимо ринита, у 1,4% больных проявлялась в виде атопического дерматита.

Среди заболеваний бронхолегочной системы в 29,6% случаев встречался простой хронический бронхит, у 2,1% в анамнезе была внебольничная пневмония.

Сочетание БА с сердечно-сосудистой патологией имело место в 28,9% случаев, из них с гипертонической болезнью 25,4% больных, постмиокардитическим кардиосклерозом у 2,8%.

Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта были отмечены

у 14 человек (9,8% случаев), из них хронический гастрит составил 4,2%, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки - 2,1%, хронический панкреатит - 2,1%, хронический холецистит - 1,4%. Патология эндокринной системы наблюдалась у 6 (4,2%) человек, в 3,5% случаев - сахарный диабет, 0,7% - гипотиреоз. Со стороны мочевыделительной системы в 4,2% случаев регистрировалась хроническая форма пиелонефрита.

Большинство пациентов с БА в 71,1% (101 человек) случаев из общей выборки имели сопутствующую аллергическую патологию, которая выявлялась по данным анамнеза и результатам кожного аллергологического тестирования. У 54 больных (38%) имела место бытовая аллергия, 44 (31%) - пищевая, 31 (21,8%) - лекарственная, 38 (28,8%) - пыльцевая, 12 (8,5%) - эпидермальная, 6 (4,2%) - инсектная. У 62 (43,7%) больных была выявлена сенсibilизация к 2 и более аллергенам, у 16 (11,3%) из них она носила перекрестный характер.

Среди пищевых аллергенов чаще других вызывали аллергию цитрусовые, клубника, бананы, яблоки, шоколад, коровье молоко, орехи, яйца, мед, пшеничная мука, рыба и морепродукты. Из пыльцевых вызывали симптомы БА: пыльца сорных трав, злаковых, полыни, сирени, березы, черемухи. Наиболее частыми бытовыми аллергенами были домашняя и библиотечная пыль, пылевой клещ, плесневый грибок. Основными эпидермальными аллергенами являлись шерсть кошки и человеческий волос. Лекарственную аллергию нередко провоцировали нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин, анальгин, димедрол, новокаин, антибактериальные препараты пенициллинового ряда.

На протяжении недели, предшествующей физикальному осмотру, 66,9% больных (95 человек) испытывали жалобы на дневные приступы удушья с различной частотой и выраженностью, из них у $\frac{1}{4}$ больных они носили ежедневный характер. В ночное время приступы удушья отмечали более половины больных, каждую ночь приступы возникали у 14,8% пациентов (таблица 2.1).

Помимо приступов удушья пациентов беспокоил кашель в различное время суток. У большей части больных встречался дневной кашель различного характера и интенсивности (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Клиническая характеристика больных БА

Симптомы		Число больных (n=142)
Приступы удушья дневные	Ежедневные	34 - 24%
	3-6 дней в неделю	25 - 17,6%
	1-2 дня в неделю	10 - 7%
	2 раза в месяц и реже	26 - 18,3%
	Нет	47 - 33,1%
Приступы удушья ночные	Каждую ночь	21 - 14,8%
	3-6 ночей в неделю	14 - 9,9%
	1-2 ночи в неделю	13 - 9,1%
	2 раза в месяц и реже	23 - 16,2%
	Нет	71 - 50%
Кашель дневной	Постоянный (изнуряющий)	8 - 5,6%
	1 и более эпизодов в час	31 - 21,8%
	Менее 1 эпизода в час	25 - 17,6%
	Редкий, единичный эпизод	49 - 34,5%
	Нет	29 - 20,4%
Кашель ночной	Постоянный (изнуряющий)	2 - 1,4%
	1 и более эпизодов в час	4 - 2,8%
	Менее 1 эпизода в час	11 - 7,7%
	Редкий, единичный эпизод	45 - 31,7%
	Нет	80 - 56,3%
Характер кашля	Сухой	28 - 19,7%
	Малопродуктивный	54 - 38%
	С мокротой	31 - 21,8%
Одышка (по шкале MRC)	0 степень	77 - 54,2%
	1 степень	65 - 45,8%
Слышимые хрипы при дыхании днем	Нет	59 - 41,5%
	Периодические (в том числе во время приступов удушья)	69 - 48,6%
	Постоянные	14 - 9,9%
Слышимые хрипы при дыхании ночью	Нет	84 - 59,2%
	Периодические (в том числе во время приступов удушья)	55 - 38,7%
	Постоянные	3 - 2,1%

Примечание: данные указаны в абсолютных числах и в процентном отношении к общему числу больных БА.

Ночной кашель беспокоил намного реже только в половине случаев ($\chi^2=37,22$; $p<0,001$). Дистанционные (слышимые) хрипы в дневное время пациен-

ты ощущали больше, чем в ночное ($\chi^2=8,11$; $p<0,01$). Порядка 50% больных отмечали наличие одышки после физической нагрузки.

На момент объективного осмотра все больные находились в удовлетворительном состоянии, видимые слизистые без признаков острого инфекционного процесса, при термометрии тела отмечалась нормотермия. Уровень сатурации кислорода в крови, измеренный при пульсоксиметрии у всех пациентов БА был выше 90%, в среднем составил $98,63 \pm 0,09\%$. При оценке показателей клинического и биохимического анализов крови не было выявлено клинически значимых отклонений, количество эозинофилов составило 2,0 (1,0; 3,0)%.

Подробная характеристика объективного статуса больных по органам дыхательной и сердечно-сосудистой систем приведена в таблице 2.2. При сравнительной перкуссии легких у большинства больных над всей поверхностью легких выслушивался ясный легочный звук. При аускультации легких у 22,5% выслушивалось везикулярное дыхание с жестким оттенком, у 32,4% - жесткое и в 52,1% случаев сухие, свистящие хрипы (таблица 2.2).

При перкуссии сердца у больных границы относительной тупости не смещены, при аускультации у 19,7% тоны были приглушены и в 100% наблюдений шумы не выслушивались (таблица 2.2).

При измерении артериального давления только у 3,5% больных было отмечено превышение значений возрастной нормы, у остальных средние значения составили 110(100; 120)/70(70; 80) мм. рт. ст.

При качественной оценке результатов спирометрического исследования не было выявлено рестриктивных нарушений, у всех больных значение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ было более 0,70. Нормальные значения показателей ВФЛ отмечались у 48% обследованных, у 34% - имелись нарушения проходимости на уровне дистальных бронхов, у 18% - умеренные нарушения ВФЛ по обструктивному типу. При проведении пробы с короткодействующим β_2 -адреномиметиком (сальбутамо) прирост $ОФВ_1$ в среднем составил 8,6 (4,1; 17,3).

Таблица 2.2 - Объективный статус по органам дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных БА

Признак		Больные БА (n=142)
Перкуторный звук	Легочный	138 - 97,2%
	С коробочным оттенком	4 - 2,8%
	Притупленный	0
Границы легких при перкуссии	Норма	137 - 96,5%
	Расширены	5 - 3,5%
Дыхание при аускультации	Везикулярное	62 - 43,7%
	Везикулярное с жестким оттенком	32 - 22,5%
	Жесткое	46 - 32,4%
	Ослабленное	2 - 1,4%
Хрипы при аускультации	Отсутствуют	68 - 47,9%
	Сухие, свистящие	74 - 52,1%
	Влажные	0
Границы сердца при перкуссии	Норма	140 - 98,6%
	Расширены	2 - 1,4%
Тоны сердца при аускультации	Громкие	114 - 80,3%
	Приглушены	28 - 19,7%
	Глухие	0

Примечание: данные указаны в абсолютных числах и в процентном отношении к общему числу больных БА.

Все больные, включенные в исследование, получали лечение ИГКС в дозе соответствующей тяжести заболевания, из них 49% больных в качестве основного препарата использовали беклометазона дипропионат и 51% больных принимали ИГКС в сочетании с ДДБА. У 15% из общей группы отмечалась низкая приверженность к лечению и ввиду этого терапия БА была не регулярная. В дополнительном приёме КДБА нуждались 75% больных.

2.3 Характеристика климата Амурской области.

Характеристика климата Амурской области была составлена на основе полученных данных согласно сделанному запросу в Амурский областной центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды и из открытых источников [26].

Амурская область располагается в западной части Российского Дальнего

Востока $48^{\circ} 51'$ и $58^{\circ} 04'$ северной широты, $119^{\circ} 39'$ и $134^{\circ} 55'$ восточной долготы. Наибольшая протяжённость территории с севера на юг - 750 км, с севера-запада на юго-восток - 1150 км. Рельеф области представляет сочетание обширных равнин и хребтов высотой от 200 до 2298 м и снижением высоты гор к югу. Ровные участки представлены на севере Верхне-Зейской, в центре - Амурско-Зейской, на юге - Зейско-Бурейской равнинами. В горной и равнинной частях территории распространены болота общей площадью 130 тыс. км². В северной части присутствует многолетняя и прерывистая мерзлота, в центральной - прерывистая и островная мерзлота. Основные реки Амурской области - Амур, Зея, Гилуй, Селенджа, Бурей, Олекма, Нюкжа. Общая длина рек более 175 тыс. км. На территории области располагаются три водохранилища: Зейское с площадью водного зеркала 2419 км², Бурейское - 750 км², Нижне-Бурейское - 154 км². Наиболее заселёнными территориями являются северная и центральная часть области - 81% от общей площади, южная - 21% [26].

Как показали исследования [26], территория Амурской области, как и весь Дальний Восток, получает меньше тепла, чем следовало бы по географическому положению. Причины заключаются в холодных восточных морях, отнимающих летом много тепла и влиянии Азиатского материка с суровыми зимами. Особенность климата области - это муссонная циркуляция, возникающая из-за различия в нагревании и охлаждении суши и воды в течение года. Вследствие этого возникают ветры муссоны, меняющие направление на противоположное два раза в год. Летние муссоны, направленные с океана на сушу, приносят большое количество осадков, а зимой муссоны направлены с суши на океан. Холодный и сухой воздух с континента обуславливает суровую и малоснежную зиму [26].

Кроме того, термические ресурсы территории зависят от прихода суммарной солнечной радиации, одного из основных факторов климатообразования, связанного с длиной светового дня, облачностью и прозрачностью атмосферы. В Амурской области продолжительность светового дня зимой 8-10 часов, летом 16-17 часов, что в годовом исчислении составляет 2000-2500 часов солнечного сияния, суммарная солнечная радиация при условии ясного неба 148-157 ккал/см².

Годовая сумма фотосинтетической активной радиации достаточно высокая и в среднем составляет порядка 2549 мДж/м^2 , с максимальной величиной показателя в июне-июле (327 мДж/м^2 в месяц) [26].

В Амурской области выделяют чётко очерченные 4 сезона года: зиму (с ноября по март), весну (апрель - май), лето (с июня по август), осень (сентябрь - октябрь). Самые короткие по продолжительности сезоны это весна и осень. По данным центра мониторинга окружающей среды, более суровый климат наблюдается на севере области, где среднемесячные температуры в январе составляют порядка -31°C , с понижением в отдельные дни до -50°C . В этих районах снежный покров образуется в середине октября с глубиной снежного покрова 35-45 см и разрушается в первой декаде апреля. Продолжительность безморозного периода короткая - 90 дней, в отдельные годы сокращается до 60 дней.

На южных территориях области климат более благоприятный. Начало зимнего сезона наступает позже, устойчивое снижение среднесуточных температур воздуха ниже 0°C наблюдается во второй декаде октября. Продолжительность зимнего периода составляет порядка 170-201 дней, наиболее холодный месяц январь со средними значениями температуры воздуха $-23-29^\circ\text{C}$, в отдельные годы с понижением до $-42-51^\circ\text{C}$ (1980 г). Устойчивый снежный покров держится 132-155 дней, образуется в первой декаде ноября со средней высотой в феврале 14-26 см, разрушается в конце марта начале апреля с усилением инсоляции.

На рисунке 2.2 представлена динамика среднемесячной температуры воздуха в разные по продолжительности периоды: 20-летний период (с 1997 по 2017 гг. включительно), 5-летний период (с 2013 по 2017 гг. включительно) и годичный период (2017 год). Из представленной диаграммы видно, что самый холодный месяц года в области - январь, самым тёплым является июль. Если проанализировать значения температур в промежутке наблюдения за большими (2013-2017 гг.) оказалось, что среднее значение температуры в январе за 5 лет составляло $-20,6^\circ\text{C}$, что было теплее на $1,6^\circ\text{C}$, по сравнению с 20-летним периодом наблюдения, тогда как в июле, наоборот было зарегистрировано незначительное снижение температуры окружающего воздуха на $1,2^\circ\text{C}$ по сравнению с периодом в 20 лет,

средние значения которой составляли $+22,2^{\circ}\text{C}$.

Годовая сумма осадков в среднем по области составляет 456 - 641 мм, минимальное количество приходится на зимний период года, порядка 10-15% от общей суммы осадков (рисунок 2.3). Кроме того, в зимние месяцы количество дней с осадками значительно меньше, чем в тёплый период года (рисунок 2.4).

Переход среднесуточной температуры воздуха через 0° в сторону повышения значений свидетельствует о наступлении весны, что происходит в первой декаде апреля. Всенним периодом считается время 29 мая-3 июня, т.е. до даты перехода температуры через 15°C . Средняя продолжительность весны 60 дней, со средними значениями температуры воздуха $5-8^{\circ}\text{C}$ и выпадением осадков до 60-90 мм. Особенностью весеннего климата в области является быстрый рост температуры и низкая относительная влажность воздуха. От марта к апрелю среднемесячная температура воздуха повышается на $9-14^{\circ}\text{C}$, с апреля по май ещё на $8-9^{\circ}\text{C}$.

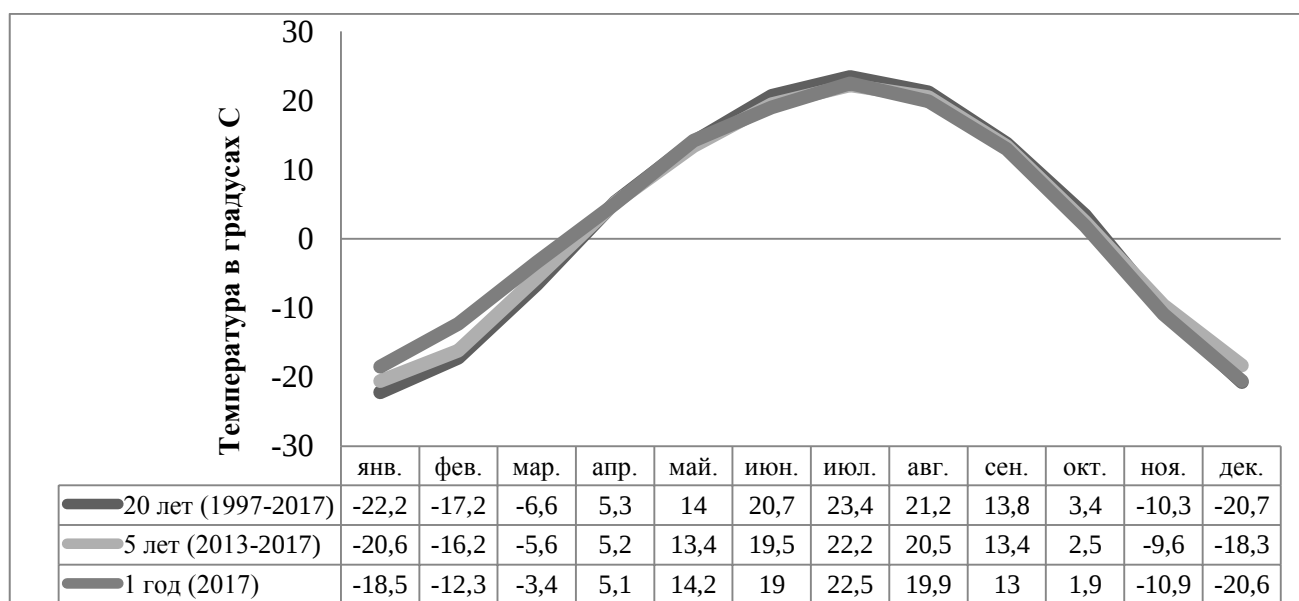


Рисунок 2.2 - Динамика среднемесячной температуры воздуха в Амурской области за период годичных, пятилетних и двадцатилетних наблюдений

При вторжении тропического воздуха максимальная температура может повышаться в конце апреля до 33°C , тогда как относительная влажность воздуха снижается до 8-30%, сила ветра увеличивается до 7 и более м/сек. Весной период относительной влажности ниже 30% наблюдается в течение 31-48 дней. На рисунке 2.5 приведён анализ среднемесячных значений относительной влажности

воздуха по области за 5-летний период с 2013 по 2017 гг., включительно. На представленном рисунке видно характерное снижение относительной влажности воздуха в апреле и активное увеличение показателя с наступлением лета.

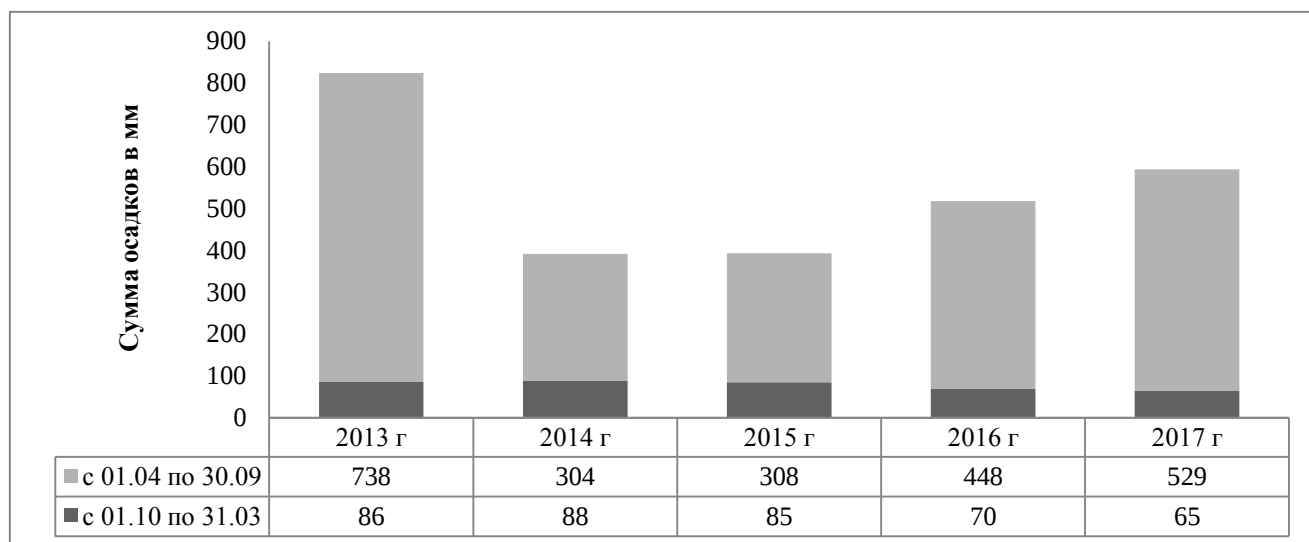


Рисунок 2.3 - Количество выпавших осадков за 5 лет в теплый и холодный сезоны года

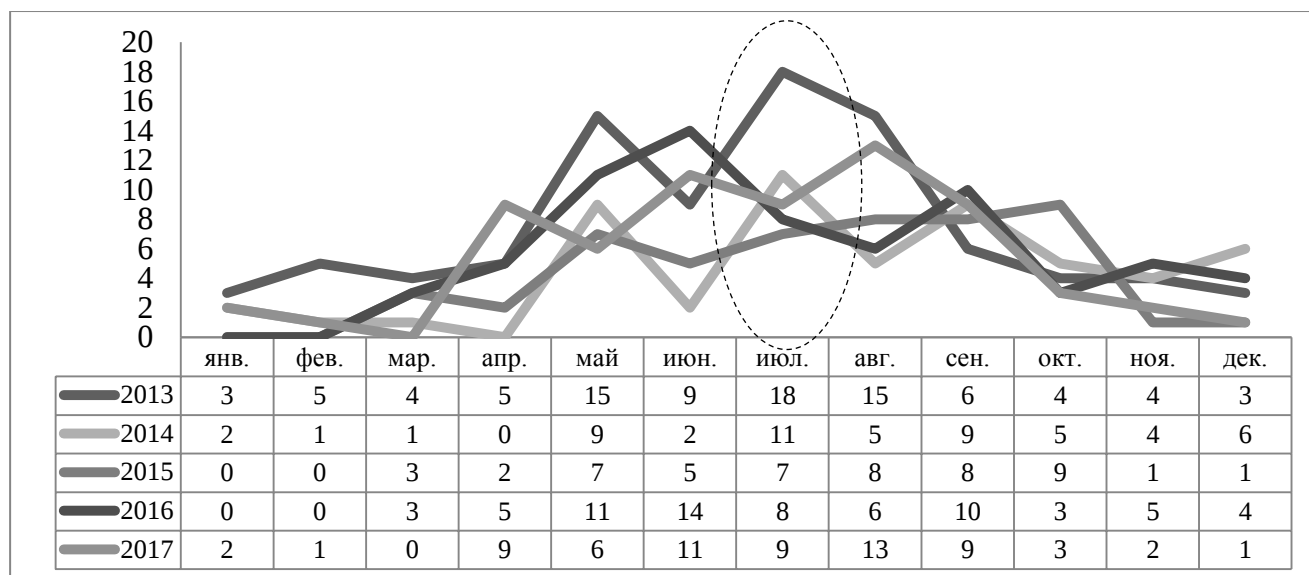


Рисунок 2.4 - Количество дней в месяце с осадками (1 мм и более) за 5 лет

Летний период в области наступает после 29 мая - 3 июня при повышении среднесуточных значений температуры свыше 15°C и заканчивается 29 августа - 8 сентября. Средняя температура июля максимально высокая $19,6-21,9^{\circ}\text{C}$, на этот период времени приходится и большая часть выпавших осадков в среднем до 111-

143 мм, которое летом составляет 294-390 мм, в основном ливневого характера. Нередко эти значения превышают среднюю величину в 2 раза. Именно в летний сезон относительная влажность воздуха достигает своих максимальных значений более 80% (рисунок 2.5), что является характерной чертой муссонного климата. Как видно на рисунке 2.4 в летний период число дней с осадками в значительной степени превышает таковые дни в осенне-зимний сезоны. Анализируя период с 2013 по 2017 гг., наиболее высокая относительная влажность наблюдается в июле-августе, на это же время приходится и наибольшее число дождливых дней, порядка 18 (рисунок 2.4). Максимально высокие значения относительной влажности, превышавшие годовую норму, зарегистрированы в 2013 году, когда в области наблюдалось крупнейшее наводнение, причиной которого стали интенсивные ливневые дожди, охватившие весь бассейн Амура и продолжавшиеся около 2 месяцев (июль-август). В среднем за данный период в летние месяцы в течение 29 дней выпадали осадки.

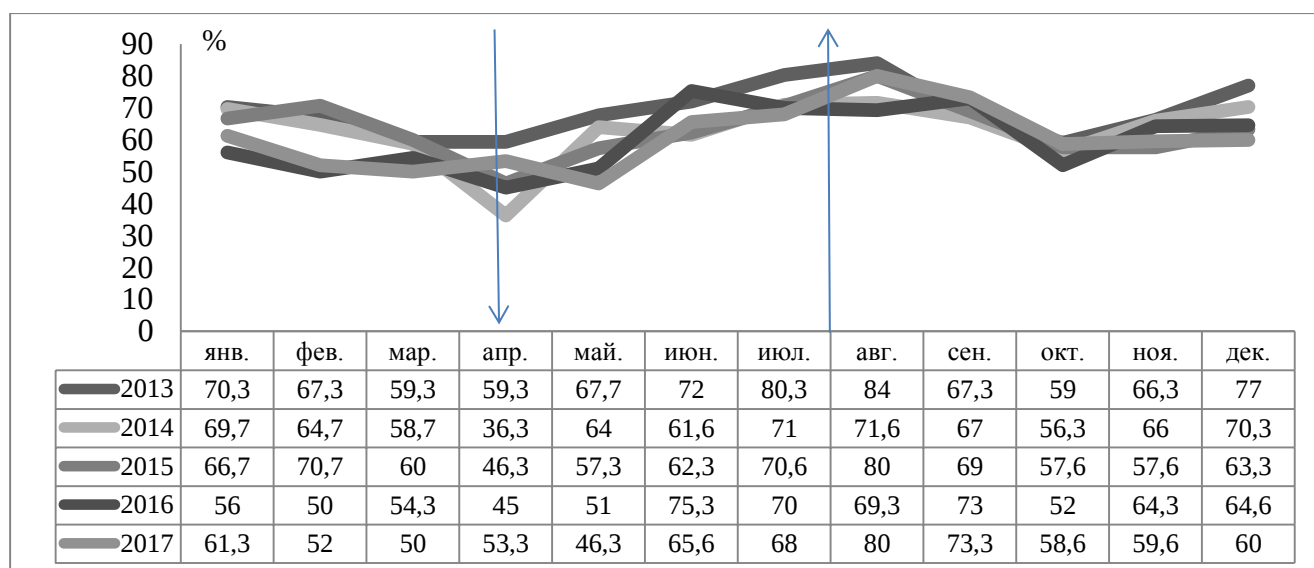


Рисунок 2.5 - Динамика среднемесячных значений относительной влажности воздуха в Амурской области за 5 лет (период с 2013 по 2017 гг.)

Осень в области сухая, солнечная, значительно теплее весны, заканчивается переходом температуры воздуха через 0°C - 16-23 октября. В сентябре среднемесячная температура воздуха составляет $12-15^{\circ}\text{C}$, зачастую превышает норму на $1-5^{\circ}\text{C}$. В октябре температура воздуха понижается в северных и центральных райо-

нах области до 3-8°C, в южных до 0-2°C, с повышением в теплые дни в первой декаде до 12-17°C. Этому периоду времени присуще незначительное выпадение осадков около 30 мм, количество дней с осадками в виде дождя составляет 10-15 дней (рисунок 2.4). Относительная влажность воздуха с наступлением осени снижается, нижняя граница её в среднем составляет 45% (рисунок 2.5).

Анализ климата Амурской области показывает, что для данного региона характерно синхронное изменение метеопараметров, то есть смена сезонов сопровождается динамичной переменной показателей физического состояния окружающей среды (температуры, относительной влажности воздуха) (рисунок 2.6). В весенний сезон эти изменения носят разнонаправленный характер, происходит быстрое повышение температуры и снижение относительной влажности воздуха. Тогда как в летний сезон данные параметры имеют однонаправленное изменение и достигают своих максимальных значений, т.е. наряду с повышением температуры отмечается увеличение относительной влажности воздуха. С наступлением осени температура и влажность однопланово снижаются.

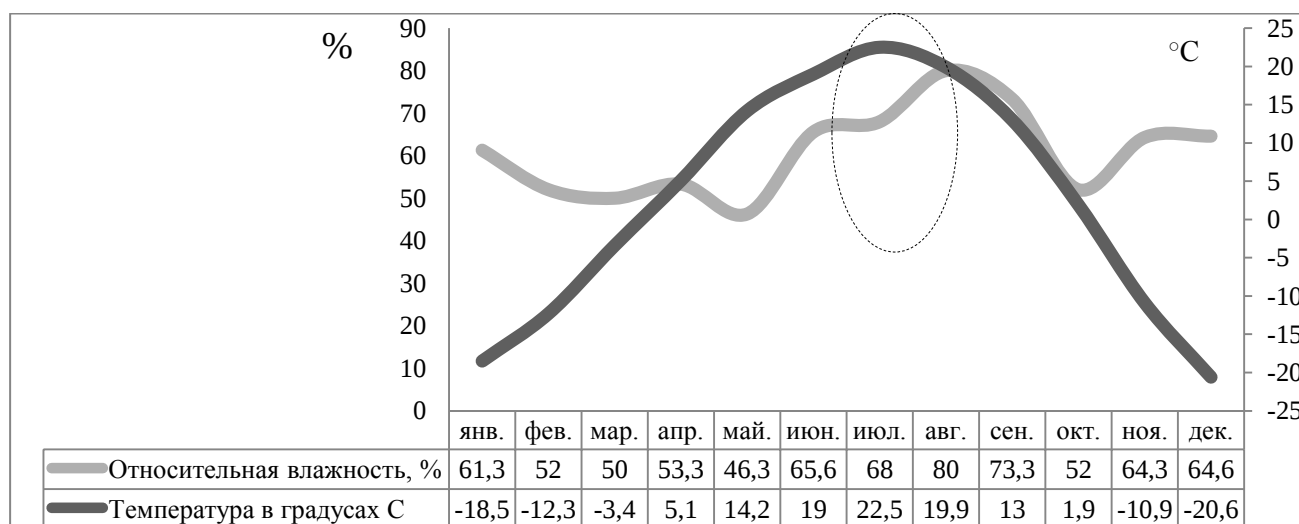


Рисунок 2.6 - Годовая динамика среднемесячных значений температуры и относительной влажности атмосферного воздуха

Таким образом, при характеристике климата Амурской области необходимо акцентировать внимание на климатические факторы, которые могут оказывать негативное влияние не только в целом на организм человека, но и прежде всего на

респираторный тракт, как открытую для воздействия систему, особенно у больных с болезнями органов дыхания. Также следует учитывать достаточно выраженную сезонную изменчивость таких погодных факторов как температура и относительная влажность окружающего воздуха с размахом средних значений температур от -22 до $+23^{\circ}\text{C}$ и колебаниями влажности от 30 до 84%. Вышеуказанные климатические факторы способны в большей степени оказывать отрицательное влияние на органы дыхания человека. Для данного региона неблагоприятными сезонами являются холодный зимний и влажностно-душный летний, в эти периоды года температура и влажность воздуха достигают своих максимальных значений. Как известно, низкие температуры и высокая влажность атмосферного воздуха являются одними из основных триггеров, приводящих к формированию и/или утяжелению течения БА с потерей контроля над заболеванием.

2.4. Методика вариационно-статистического анализа.

Формирование базы данных обследуемых больных и статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием «Автоматизированной системы диспансеризации» [52] и программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc. 2011). Статистические методы включали в себя:

1. Анализ соответствия признака закону нормального распределения с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса.
2. При нормальном типе распределения величин использовали среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку среднего значения (m), данные представлены в виде ($M \pm m$). При распределении величин, не подчинявшихся нормальному распределению, использовалась медиана (Me), верхний (q_3) и нижний (q_1) квартили, данные представлены в виде $Me (q_1; q_3)$.
3. Для определения достоверности различий при нормальном распределении величин использовали параметрический t -критерий Стьюдента (парный, непарный). Принимались во внимание уровень значимости (p) равный 0,05 и меньше. Для нахождения p по непарному критерию принимали число степеней свобо-

ды $f=n_1+n_2-2$, по парному $f=2n-1$. Для определения достоверности различий в случаях негауссовых распределений - непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, для парных выборок - парный критерий Уилкоксона.

4. Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырёхпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями 3,84 для 5%-ой вероятности [52].

5. С целью поиска зависимости между измеренными характеристиками строили матрицу корреляции, позволяющей одномоментно исследовать 60 параметров. Далее выполнялся классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону (r) и его значимость. Значимость определяли по таблице граничных значений [52]. В случаях негауссовых распределений применялись непараметрические корреляции по Спирмену, Кенделу (R).

6. С целью построения прогнозных моделей определялась дискриминантная функция с вероятностью различий не менее 95%, строилось дискриминантное уравнение.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

3.1. Клинические и функциональные особенности гипоосмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

Важным показателем окружающей среды является относительная влажность воздуха. В своей повседневной жизни человек постоянно сталкивается с воздействием этого осмотического стимула на дыхательные пути [24,41]. Для того чтобы оценить количественно влияние высокой влажности окружающей среды на респираторный тракт больного БА (142 человека) была проведена бронхопровокационная проба с ИДВ, которая является по механизму действия гипоосмотической, приводя к нарушению в клеточно-рецепторном комплексе за счёт изменений в осмолярности. У 47,9% (68 человек) больных из данной выборки была выявлена изменённая бронхиальная реактивность при проведении данной пробы в виде бронхообструкции. У 43% (61 человек) больных реакция на данный стимул носила отрицательный характер. На рисунке 3.1 отражено процентное соотношение больных в общей группе по результатам качественного анализа данных спирометрии после проведения бронхопровокационной пробы с ИДВ.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, отреагировавшие на пробу ИДВ парадоксальным улучшением бронхиальной проходимости. Изменение $ОФВ_1$, превышающее пределы воспроизводимости (4,6% и более) было отмечено у 6,3% (9 человек) больных, прирост варьировал от 4,6% до 33,7% и в среднем составил $6,5 \pm 2,6\%$. У данной группы пациентов ингаляция дистиллированной водой субъективно не вызывала симптомов раздражения дыхательных путей. Забегая вперёд, следует отметить, что у 4 больных на следующий день наблюдалась аналогичная парадоксальная реакция на пробу ИГР, где прирост $ОФВ_1$ после брон-

хопровокации составил 8,5%; 25,7%, 8,6%, 5,9%. У 3 больных реакция на ИГР носила отрицательный характер, у 2 - положительный с падением ОФВ₁ на -13% и -63,8%. При оценке клинической реакции дыхательных путей на климатические факторы, которые данные больные испытывают в обычной жизни с помощью скрининг-анкеты, только 1 больной отмечал увеличение эпизодов затруднённого дыхания, усиление одышки, необходимость в дополнительном приёме КДБА при увеличении относительной влажности окружающего воздуха, и 2 больных - при действии холодного воздуха в зимний период года.

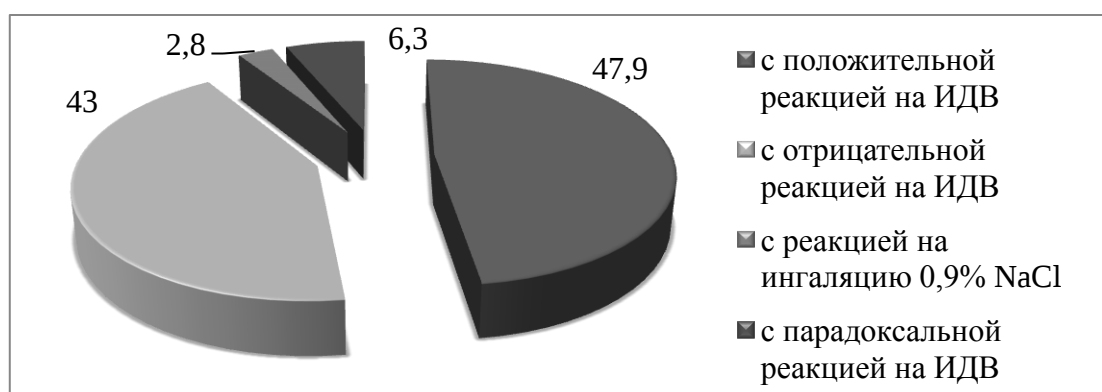


Рисунок 3.1 - Распределение больных БА в общей группе по результатам бронхопровокационной пробы с ИДВ (% от общего числа больных)

Кроме того, необходимо отметить, что у 2,8% (4 человека) от общего числа больных наблюдалось изменение бронхиальной проходимости на предварительную ингаляцию 0,9% раствора натрия хлорида (NaCl). У этих пациентов исследование было прекращено сразу же после ингаляции аэрозоля изотонического раствора NaCl на том основании, что падение ОФВ₁ превысило установленные границы нормального диапазона, с разбросом значений от -12% до -17%. Трое больных в данный момент ощущали в разной степени затруднённое дыхание. Данная реакция со стороны дыхательных путей расценивалась как бронхоспастическая и требовала введения β_2 -адреномиметика короткого действия (сальбутамол) в дозе 400 мкг. Согласно данным скрининг-анкеты в обычной жизни двое больных, отреагировавших на ингаляцию изотонического раствора, испытывали разнообразные респираторные симптомы (затруднённое дыхание, усиление одышки, перше-

ние в горле, осиплость голоса) при увеличении относительной влажности окружающего воздуха. При снижении температурного градиента в холодный период эти пациенты предъявляли жалобы на эпизоды затруднённое дыхания и отмечали увеличение количества доз используемого короткодействующего β_2 -агониста. У одного из этих пациентов аналогичная реакция на предварительную ингаляцию аэрозоля 0,9% раствора NaCl повторилась на следующий день во время проведения пробы с ингаляцией гипертонического (4,5%) раствора NaCl где $\Delta\text{ОФВ}_1$ составила -13%. У двоих результаты проб на ингаляцию гипертонического раствора NaCl были отрицательными. В литературных данных нет чёткого объяснения относительно механизмов приводящих к бронхиальной обструкции вызванной ингаляцией изотонического раствора. Есть предположения, что это связано с активацией ирритантных рецепторов которые одновременно содержат в себе свойства механо- и хеморецепторов [247].

Вышеперечисленные лица в дальнейшем анализе по оценке особенностей реактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул не участвовали в виду малого числа больных в выборке с такой реакцией.

Оставшиеся больные (129 человек) были разделены на две группы: в 1 группу (n=68) включены пациенты с положительной реакцией на пробу ИДВ (лица с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул), во 2 группу (n=61) - с отрицательной реакцией на пробу ИДВ (без гиперреактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул).

Все больные полностью выполнили предложенную ингаляционную нагрузку. Доза аэрозоля, доставляемая пациенту, измерялась путём взвешивания чаши и трубки, исключая клапан, до и после провокации. Количество ингалируемого вещества, а именно дистиллированной воды, полученное пациентами обеих групп во время бронхопровокационной пробы было примерно одинаковым и составляло в 1 группе среднее значение $3,8 \pm 0,4$ гр., во 2 группе - $2,9 \pm 0,4$ гр. ($p=0,095$).

В таблице 3.1 приведены данные ПОФВ, полученные при спирометрическом исследований во время проведения бронхопровокационного теста с ИДВ. Результаты исследования представлены как разница между фактическими значе-

ниями показателя до и после пробы, выраженные в процентах от исходного значения. Из данной таблицы видно, что после ингаляции аэрозоля дистиллированной воды больные обеих групп имели однонаправленное снижение средних значений показателей ВФЛ по сравнению с исходными величинами. У больных 1 группы была проведена степенная оценка тяжести реакции бронхов на пробу ИДВ в соответствии с критериями степенной оценки гиперреактивности дыхательных путей [24,41]. Из общего числа больных положительно отреагировавших на бронхопровокацию (1 группа), с умеренной степенью гиперреактивности бронхов насчитывалось 24%, значительной - 32% и резкой степенью нарушений - 44%.

Таблица 3.1 - Изменение параметров ПОФВ после бронхопровокационной пробы с ИДВ у больных БА ($M \pm m$)

Показатель	1 группа	2 группа	Значимость
$\Delta\text{ФЖЕЛ} (\%)$	$-13,4 \pm 1,6$	$-1,8 \pm 0,4$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{ОФВ}_1 (\%)$	$-19,2 \pm 1,4$	$-2,6 \pm 0,4$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ} (\%)$	$-7,2 \pm 0,9$	$-0,7 \pm 0,4$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{ПОС} (\%)$	$-17,7 \pm 2,0$	$-5,4 \pm 1,0$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{МОС}_{50} (\%)$	$-24,6 \pm 2,1$	$-2,0 \pm 1,4$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{МОС}_{75} (\%)$	$-27,5 \pm 2,4$	$-4,4 \pm 2,0$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{СОС}_{25-75} (\%)$	$-26,3 \pm 2,0$	$-4,1 \pm 1,0$	$p < 0,00001$

Следует подчеркнуть, что все больные 1 группы после бронхопровокации имели значимое ухудшение бронхиальной проходимости, требующее оказания медикаментозной помощи. По завершению бронхопровокационной пробы, каждому больному из 1 группы применялась ингаляция аэрозоля β_2 -агониста (сальбутамол) в дозе 400 мкг, после которой через 20 минут проводилось контрольное спирометрическое исследование. Эффективность медикаментозного воздействия оценивалась по восстановлению параметра ОФВ_1 до исходной величины показателя, которое имелось у больного перед проведением пробы. Анализ показал, что у 96% (65 человек) больных значения ВФЛ вернулись к базовому уровню, у данных больных прирост ОФВ_1 на бронхолитик после пробы составил $32,2 \pm 3,6\%$, у оставшихся 4% (3 человека) больных прирост ОФВ_1 после пробы был незначительный, среднее значение составило $6,0 \pm 2,4\%$.

После проведения пробы ИДВ был выполнен анкетный опрос больным, который заключался в сборе информации о клинических симптомах после ингаляционной провокации дистиллированной водой, интенсивности и характере этих симптомов, длительности ощущений. После чего выделены основные респираторные симптомы реагирования на ингаляцию аэрозоля дистиллированной водой.

В большей степени симптомы были связаны с затруднённым дыханием от умеренного до тяжёлого, дистанционными хрипами, кашлем, першением в горле и/или осиплостью голоса. У пациентов 1 группы клинические симптомы раздражения дыхательных путей присутствовали у 71% больных, во 2 группе у 56% ($\chi^2=2,45$; $p>0,05$). Эпизод затруднённого дыхания испытывали 56% больных 1 группы, из которых 29% больных оценивали его как лёгкий, 45% - как умеренно выраженный эпизод затруднённого дыхания, в 26% как тяжёлый; симптомы в виде кашля с выделением мокроты были у 18% больных, сухого кашля - у 15%, дистанционных хрипов при дыхании и скованности в грудной клетке - 19%, першения в горле или осиплости голоса - 18%. У пациентов 2 группы респираторные симптомы на пробу ИДВ были схожими с 1 группой, но встречались намного реже, за исключением жалобы на першение и осиплость голоса, которая превалировала в данной группе больных. Так умеренное затруднение дыхания больные 2 группы испытывали 20% случаев ($\chi^2=16,27$; $p<0,001$), кашель с выделением мокроты в 11% ($\chi^2=0,55$; $p>0,05$), сухой кашель - 16% ($\chi^2=0,0004$; $p>0,05$), дистанционные хрипы при дыхании и скованность в грудной клетке - 16% ($\chi^2=0,03$; $p>0,05$), першение в горле или осиплость голоса - 34% ($\chi^2=3,91$; $p<0,05$).

При оценке исходных показателей функции внешнего дыхания методом спирометрии было выявлено, что больные 1 группы в сравнении со 2 группой имели с высокой достоверностью более низкие значения параметров ПОФВ (таблица 3.2). При индивидуальном анализе результатов спирометрического исследования у 66% больных 1 группы и 31% больных 2 группы ($\chi^2=14,41$; $p<0,001$) регистрировались значения бронхиальной проходимости ниже границ нормы. Оценивая обратимость бронхиальной обструкции на ингаляцию β_2 -агониста более значимое увеличение всех показателей (ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅) после пробы наблю-

далось у больных с гиперреактивностью на пробу ИДВ, что свидетельствовало о большей лабильности бронхов в данной группе (таблица 3.2). Это подтверждалось и данными опросника АСТ. Пациенты данной группы имели более низкие средние величины баллов по АСТ, чем больные 2 группы, об этом свидетельствуют и полученные корреляционные связи. Уровень контроля над заболеванием, согласно вопроснику АСТ имел тесную взаимосвязь со степенью реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на пробу ИДВ ($r=-0,74$; $p=0,0038$).

Таблица 3.2 - Сравнительная характеристика показателей ВФЛ у больных БА ($M \pm m$); $Me(Q1; Q3)$

Показатель	1 группа	2 группа	Значимость
ФЖЕЛ (% долж.)	99,9 $\pm$ 1,9	106,1 $\pm$ 1,7	$p=0,02$
ОФВ ₁ (% долж.)	87,6 $\pm$ 2,0	99,0 $\pm$ 2,0	$p=0,0001$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (%)	69,9 $\pm$ 1,0	76,7 $\pm$ 1,0	$p<0,00001$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (% долж.)	86,8 $\pm$ 1,2	93,0 $\pm$ 1,0	$p<0,00001$
ПОС (% долж.)	92,1 $\pm$ 2,5	102,1 $\pm$ 2,4	$p=0,0059$
МОС ₅₀ (% долж.)	60 $\pm$ 2,8	75,9 $\pm$ 2,9	$p=0,0002$
МОС ₇₅ (% долж.)	49,4 $\pm$ 2,5	65,9 $\pm$ 3,3	$p=0,0003$
СОС ₂₅₋₇₅ (% долж.)	57,3 $\pm$ 2,8	74,3 $\pm$ 3,1	$p=0,0002$
$\Delta\text{ОФВ}_1$ β_2 -агонист (%)	12,0(8,0; 24,1)	6,1(3,0; 13,1)	$p=0,0002$
$\Delta\text{МОС}_{50}$ β_2 -агонист (%)	31,5(13,9; 64,2)	22,0(10,6; 35,9)	$p=0,0073$
$\Delta\text{МОС}_{75}$ β_2 -агонист (%)	33,3(13,9; 73,2)	21,0(7,0; 43,8)	$p=0,0222$

В то же время, результаты собранных анамнестических данных показали, что пациенты 1 и 2 групп не отличались между собой по длительности ($3,3 \pm 0,3$ и $3,7 \pm 0,9$ года, соответственно, $p>0,05$) и форме заболевания астмой. В 1 группе в 97% случаев пациенты имели смешанную форму БА, в 3% - аллергическую; во 2 группе доля пациентов со смешанной формой болезни составляла 90%, аллергической - 10%. Однако, больные отличались по тяжести течения болезни и имели статистически значимые различия по содержанию общего IgE в сыворотке крови (таблица 3.3). Больные 1 группы за последнюю неделю перед включением в исследование, характеризовались более выраженными респираторными симптомами, у них намного чаще регистрировались эпизоды затруднённого дыхания в ежедневном режиме, присутствовали ночные симптомы БА (рисунок 3.2).

Таблица 3.3 - Основные клинические данные больных с разными типами реакции на пробу ИДВ

Показатель/Характеристика		1 группа	2 группа	Значимость
Степень тяжести БА (% от общего числа больных в группе)	Лёгкая	22%	74%	$\chi^2=32,52$; $p<0,001$
	Средняя	78%	26%	$\chi^2=32,52$; $p<0,001$
Asthma Control Test (баллы)		15,6±0,6	18±0,5	$p=0,0041$
IgE общий (МЕ/мл)		148,0(53,5; 364,1)	66,0(26,5; 150,5)	$p=0,019$

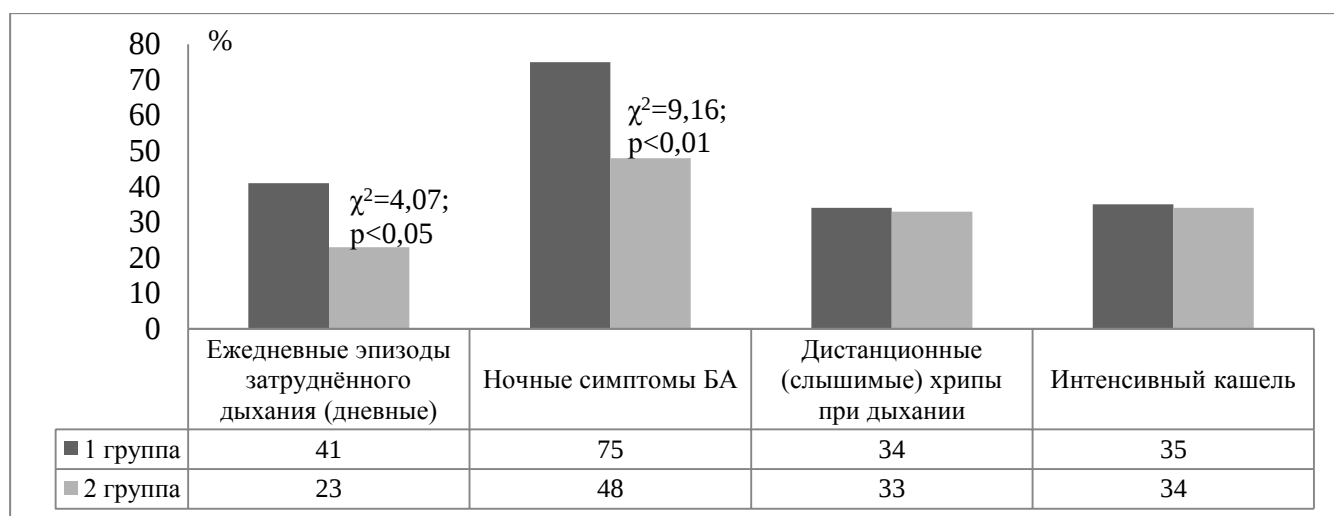


Рисунок 3.2 - Характеристика клинических симптомов у больных БА за последние 7 дней перед включением в исследование (% от общего числа больных в группе)

Получив путём анкетного опроса данные и суммируя результаты в баллах, проведён анализ субъективных ощущений больных, которые возникали у них при действии внешних климатических стимулов, таких как холод, высокая влажность атмосферного воздуха и переносимость физической нагрузки. На рисунке 3.3 отражена суммарная частота выявления респираторных симптомов больными в повседневной жизни, в зимний период времени, когда они контактировали с холодным воздухом, в летний сезон с высокой относительной влажностью атмосферного воздуха, выполняя при этом физическую нагрузку. Как оказалось, большинство пациентов 1 группы, имеющих гипоосмотическую гиперреактивность бронхов (порядка 87% случаев), достоверно чаще испытывали разные симптомы со стороны дыхательных путей при контакте с холодным воздухом в зимний период года,

в сравнении с больными 2 группы, которые реагировали на холодовой триггер в меньшем проценте случаев ($\chi^2=5,06$; $p<0,05$).

Следует подчеркнуть, что по данным скрининг-анкеты, больные обеих групп в период увеличения влажности воздуха также активно реагировали респираторными жалобами, более чем в 50% случаев (рисунок 3.3). Характерно, что часть больных испытывала симптомы только при выполнении интенсивной физической нагрузки во время контакта с холодом и/или высокой влажностью.

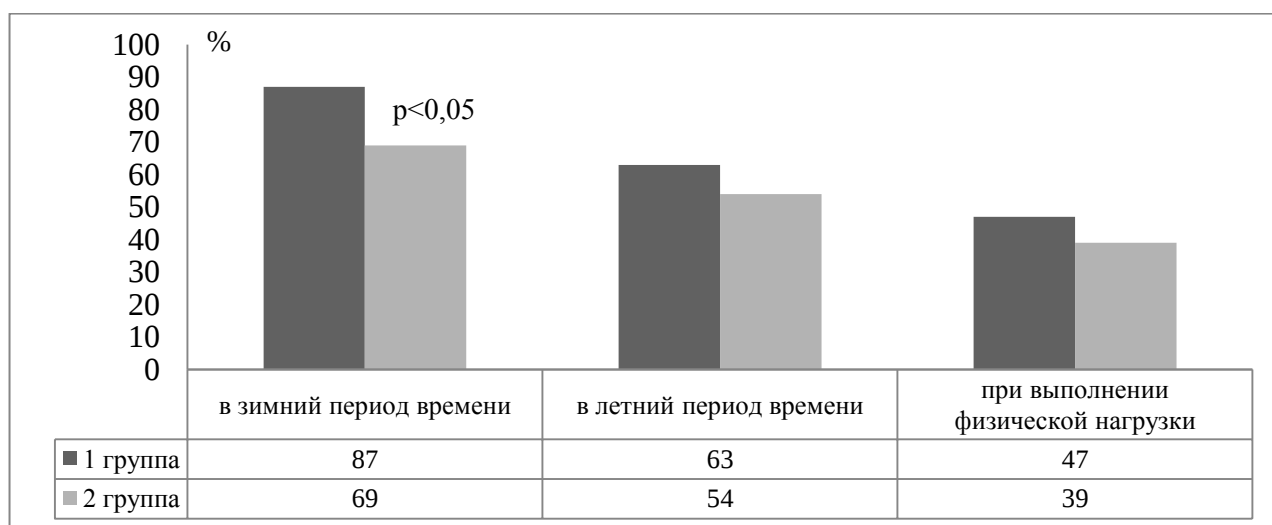


Рисунок 3.3 - Частота выявления респираторных симптомов при скрининг-анкетировании больных БА с разными типами реакции на пробу ИДВ (% от числа больных в группе)

Количественный анализ суммы баллов, полученных при ответах пациентов на вопросы о влиянии на дыхательную систему низких температур в зимний период года, высокой относительной влажности атмосферного воздуха в летний период и переносимости в эти периоды физической нагрузки выявил статистически значимые различия (рисунок 3.4). Так у больных 1 и 2 групп средние величины в баллах при ответе на вопрос «как часто в зимний период времени Вы испытываете те или иные симптомы?» составили $23,2 \pm 0,9$ и $13,9 \pm 1,0$ баллов ($p<0,00001$) соответственно, при ответе на вопрос «как часто в летний период времени при увеличении влажности Вы испытываете те или иные симптомы» составили $21,0 \pm 1,2$ и $13,7 \pm 1,4$ баллов ($p=0,0001$), при ответе на вопрос «как часто Вы испытываете

симптомы при выполнении физической нагрузки на холоде и/или при высокой влажности» составили $11,0 \pm 1,0$ и $9,5 \pm 0,9$ баллов ($p=0,001$), соответственно.

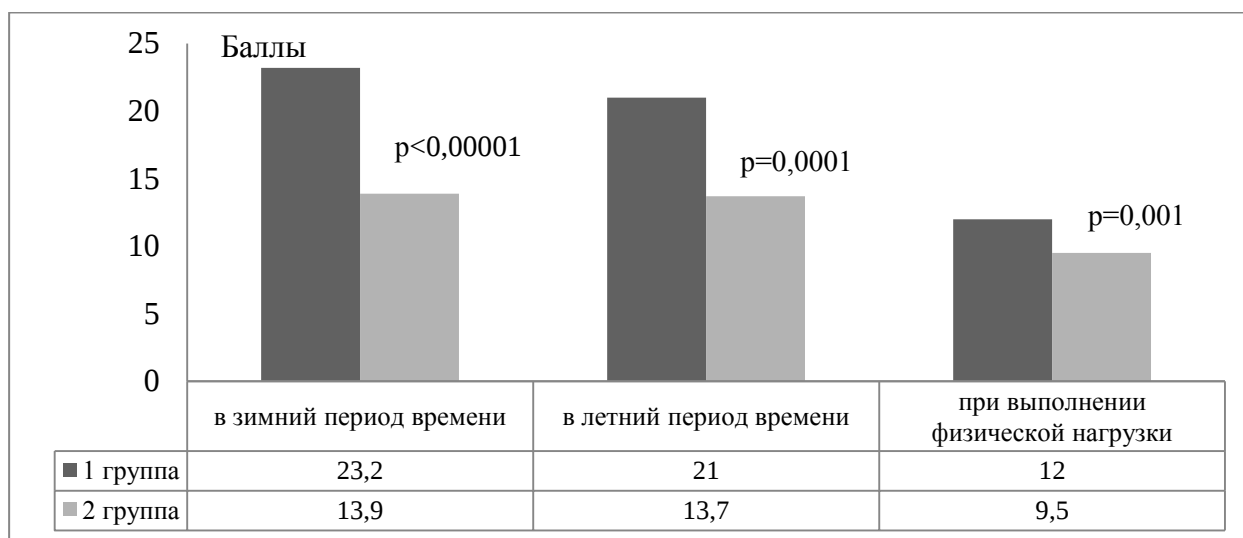


Рисунок 3.4 - Усреднённая балльная оценка респираторных симптомов, при скрининг-анкетировании больных БА с разными типами реакции на ИДВ

В 1 группе были найдены корреляционные связи между суммой набранных баллов при ответах на вопросы и значениями показателей ВФЛ. Сумма полученных баллов на вопрос «как часто в летний период времени при увеличении влажности Вы испытываете те или иные симптомы» имела отрицательную корреляцию с базовым значением ОФВ₁(% долж.) ($r=-0,45$; $p=0,0486$), а количественный результат при ответе на вопрос «как часто Вы испытываете симптомы при выполнении физической нагрузки на холоде и/или при высокой влажности» тесно коррелировал с показателем МОС₇₅(% долж.) ($r=-0,48$; $p=0,0215$).

Обращает на себя внимание, что у пациентов с умеренной и резкой выраженной степенью гиперреактивности бронхов при пробе ИДВ частота возникновения респираторных симптомов, выраженная в баллах по результатам опросника, не имела достоверных отличий. Эти больные в равной степени испытывали те или иные симптомы на воздействие холода и высокой влажности относительно больных со значительной степенью выраженности реакции на осмотический стимул. Так у первых двух, средние значения при ответе на вопрос «как часто в зимний период времени Вы испытываете те или иные симптомы?» составили $21,6 \pm 2,0$

и $25,6 \pm 1,3$ баллов ($p=0,101$) соответственно, при ответе на вопрос «как часто в летний период времени при увеличении влажности Вы испытываете те или иные симптомы» составили $19,6 \pm 2,5$ и $23,8 \pm 1,9$ баллов ($p=0,227$), соответственно, на вопрос «как часто Вы испытываете симптомы при выполнении физической нагрузки на холоде и/или при высокой влажности» составили $13,9 \pm 1,5$ и $14,5 \pm 1,4$ баллов ($p=0,827$), соответственно. Пациенты со значительной реакцией на пробу ИДВ, зарегистрированной в соответствие с критериями степенной оценки гиперреактивности дыхательных путей, имели значимые различия в сумме баллов по частоте проявления респираторных симптомов при выполнении физической нагрузки ($7,2 \pm 0,6$; $p=0,0048$) по отношению к пациентам с умеренной реакцией. Так же пациенты со значительной реакцией в сравнении с пациентами с резкой реакцией, согласно опроснику (баллы) реже испытывали жалобы со стороны дыхательных путей в зимний ($20,5 \pm 1,7$; $p=0,023$) и летний периоды года ($17,2 \pm 0,9$; $p=0,0217$), а также при выполнении физической нагрузки ($7,2 \pm 0,6$; $p=0,0003$).

Был проведён индивидуальный анализ скрининг-анкет, который позволил оценить частоту встречаемости и интенсивность проявления каждого симптома в отдельности для больного, в результате чего были выявлены достоверные межгрупповые различия (рисунок 3.5). Пациенты с положительной реакцией на ИДВ чаще других испытывали эпизоды затруднённого дыхания или удушья, отмечали появление и усиление одышки при выполнении своей повседневной нагрузки, а также слышимых хрипов из груди. Более 60% больных приходилось чаще использовать препараты неотложной помощи для купирования симптомов. Реже всего во влажный летний период они отмечали появление заложенности носа и слизистого отделяемого из носа (насморка).

Таким образом, у больных БА с ГДП на гипоосмотический стимул прослеживаются характерные клинические и функциональные признаки. У этих больных в сравнении пациентами, у которых отсутствовала ГДП на ИДВ, более значимо были нарушены показатели ВФЛ, которые напрямую коррелировали со снижением контроля над заболеванием по данным АСТ. Больные с ГДП на ИДВ чаще испытывали разнообразные жалобы со стороны органов дыхания при кон-

также с неблагоприятными климатическими факторами (холодным воздухом в зимний период, теплым и влажным летом), а также гораздо чаще отмечали возникновение или усиление респираторных симптомов при выполнении различной по интенсивности физической нагрузки во время контакта с холодным или влажным воздухом.

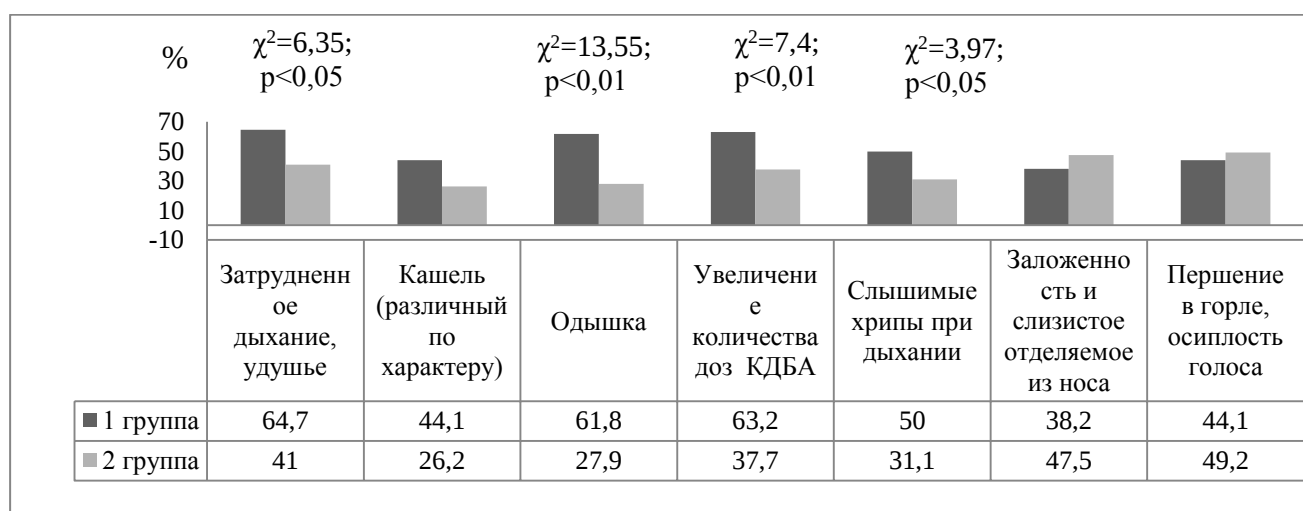


Рисунок 3.5 - Частота появления респираторных симптомов у больных БА с разными типами реакции на ИДВ летний период времени при увеличении влажности воздуха (% от общего числа в группе)

3.2. Клинические и функциональные особенности гиперосмотической и сочетанной гипо- и гиперосмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

Для того чтобы оценить воздействие низкой влажности окружающей среды на дыхательные пути больного БА (например, в зимний период времени, при выполнении физической нагрузки) была проведена бронхопровокационная проба с ингаляцией гипертонического (4,5%) раствора натрия хлорида (ИГР), которая является по механизму действия гиперосмотической. Из всей совокупности обследованных больных БА 34,5% (49 человек) отреагировали на ИГР достоверным снижением параметров бронхиальной проходимости, у 53,5% (76 человек) - отсутствовала реакция на стимул. На рисунке 3.6 отражено процентное соотношение

ние больных в общей группе согласно результатам бронхопровокационной пробы с ИГР.

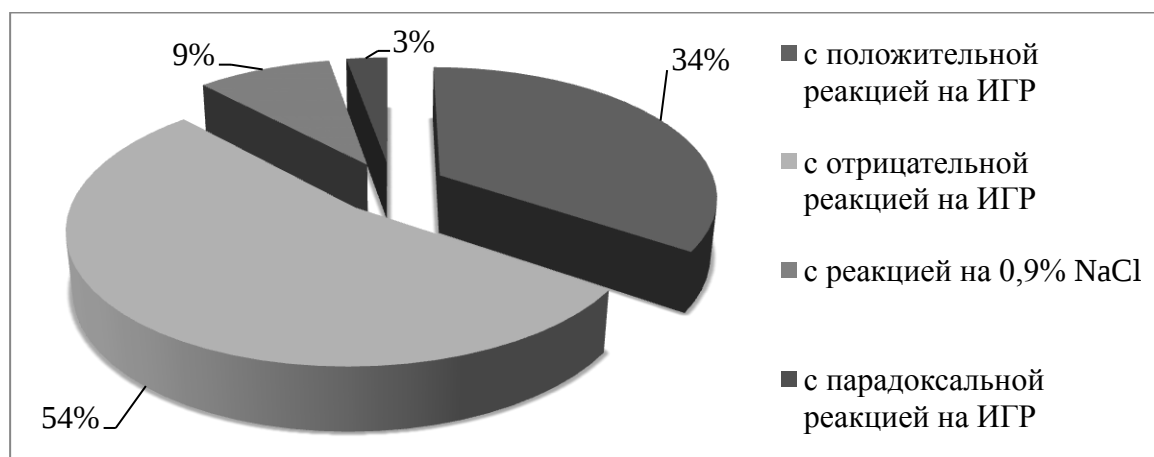


Рисунок 3.6 - Распределение больных БА в общей группе по результатам бронхопровокационной пробы с ИГР (% от общего числа больных)

Аналогичным образом, как и при пробе с ИДВ, у 13 больных (9,2%) был выявлен парадоксальный прирост показателей бронхиальной проходимости после ИГР, у 2,8% (4 человек) отмечалось снижение ОФВ₁ после предварительной ингаляции 0,9% раствора NaCl, превышающее установленные границы нормы.

У больных с парадоксальной реакцией бронхов на пробу ИГР среднее значение $\Delta\text{ОФВ}_1$ составило $9,2 \pm 1\%$ и варьировало от 5,1% до 16,7%. Субъективно данная реакция на ИГР у 5 больных сопровождалась симптомами раздражения дыхательных путей в виде кашля с выделением мокроты. Следует сказать, что у 3 пациентов такая же парадоксальная реакция со стороны дыхательных путей была зарегистрирована и после провокации дистиллированной водой, где прирост ОФВ₁ после тестирования составил 10,5%; 33,7% и 11,6%. У остальных больных с парадоксальной реакцией бронхов на пробу ИГР, 6 больных при проведении пробы ИДВ не реагировали на стимул, у 4 больных ингаляция дистиллированной водой сопровождалась появлением бронхоспазма. Клиническая реакция респираторного тракта на климатические факторы, оцениваемая с помощью скрининг-анкеты, в группе больных с парадоксальной реакцией бронхов на пробу ИГР встречалась в 40% случаев. Только у 2 больных отмечалось увеличение числа

эпизодов затруднённого дыхания, усиление одышки, потребности в дополнительном приёме КДБА при увеличении относительной влажности окружающего воздуха летом, а у 5 - при действии холодного воздуха в зимний период года.

У 4 пациентов, отреагировавших на ингаляцию 0,9% раствора NaCl, снижение ОФВ₁ в среднем составило $-12,8 \pm 1,2\%$, а разброс значений от $-16,5\%$ до $-11,5\%$. Всем пациентам, согласно протоколу исследования, было введено 400 мкг β_2 -адреномиметика (сальбутамол). Субъективно, ингаляция изотонического раствора NaCl у 3 больных вызвала ощущение затруднённого дыхания. По данным скрининг-анкеты в обычной жизни только один из них испытывали респираторные симптомы (увеличение эпизодов затруднённого дыхания, усиление одышки, необходимость в дополнительном приёме КДБА) при увеличении относительной влажности окружающего воздуха. А в холодный период года двое пациентов отмечали эпизоды затруднённое дыхания и увеличение количества доз используемого КДБА. У одного из этих пациентов схожая реакция на предварительную ингаляцию изотонического раствора NaCl была отмечена во время проведения пробы с ИДВ, где Δ ОФВ₁ составила $-12,0\%$. У двоих результаты проб на ИДВ были положительными (Δ ОФВ₁ $-14,1\%$ и $-21,0\%$), а один пациент не отреагировал на гипоосмотический стимул (Δ ОФВ₁ $-6,9\%$).

Пациенты с парадоксальной реакцией на ИГР и реакцией на изотонический раствор были исключены из последующего статистического анализа по оценке особенностей реактивности дыхательных путей на гиперосмолярный стимул.

В дальнейшем анализе полученной информации приняли участие больные БА с истинно положительной и отрицательной реакцией на предложенный стимул, в группы сравнения были включены - 1 группа (n=49) - больные с гиперреактивностью дыхательных путей на гиперосмолярный стимул и 2 (n=76) - без гиперреактивности. В процессе проведения бронхопровокационной пробы ИГР все больные выполнили предложенную 3-х минутную дыхательную нагрузку 4,5% раствором натрия хлорида. Количество ингалируемого вещества, а именно аэрозоля 4,5% NaCl, полученного пациентами обеих групп во время бронхопровокационной пробы было примерно одинаковым и не имело достоверных различий

($3,6 \pm 0,5$ гр. и $2,4 \pm 0,3$ гр., $p > 0,05$, соответственно).

В таблице 3.4 приведены данные по изменению вентиляционной функции лёгких после бронхопровокационного теста с ИГР, представленные в виде отклонения величины показателя в процентах от исходного значения. Как и при бронхопровокационной пробе ИДВ, выраженность реакции бронхов на пробу ИГР у больных 1 группы была разной, зарегистрированы изменения $\Delta\text{ОФВ}_1$ от -63,8% до -10,0%. При индивидуальном подходе оценки степени тяжести реакции бронхов на пробу ИГР у каждого больного в соответствии с критериями степенной оценки гиперреактивности дыхательных путей, определяемому по изменению основного интегрального показателя $\Delta\text{ОФВ}_1$ [41], пациентов с умеренной степенью гиперреактивности в группе присутствовало 28%, значительной - 28% и резкой степенью нарушений - 44%. При межгрупповом сравнении больных по степени тяжести реакции бронхов на пробы ИГР и ИДВ, достоверных отличий выявлено не было ($\chi^2=3,8$; $p > 0,05$; $\chi^2=0,04$; $p > 0,05$; $\chi^2=3,07$; $p > 0,05$; соответственно), и в том и в другом случае преобладали больные с резко выраженной гиперреактивностью дыхательных путей. Если сравнивать средние значения $\Delta\text{ОФВ}_1$, полученные среди больных с гиперреактивностью на пробу ИГР и ИДВ, значимых различий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 3.4 - Изменение параметров ПОФВ после бронхопровокационной пробы с ИГР у больных БА ($M \pm m$)

Показатель	1 группа	2 группа	Значимость
$\Delta\text{ФЖЕЛ}$ (%)	$-11,2 \pm 1,5$	$-1,8 \pm 0,4$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{ОФВ}_1$ (%)	$-17,1 \pm 1,8$	$-2,4 \pm 0,4$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ (%)	$-6,9 \pm 1,8$	$-0,6 \pm 0,1$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{ПОС}$ (%)	$-12,2 \pm 2,4$	$-3,8 \pm 0,9$	$p < 0,0001$
$\Delta\text{МОС}_{50}$ (%)	$-20,9 \pm 3,1$	$-1,3 \pm 1,1$	$p < 0,00001$
$\Delta\text{МОС}_{75}$ (%)	$-18,7 \pm 6,9$	$-2,7 \pm 2,1$	$p < 0,0015$
$\Delta\text{СОС}_{25-75}$ (%)	$-22,8 \pm 3,7$	$-1,4 \pm 0,6$	$p < 0,00001$

Проведя анализ клинических и функциональных проявлений гиперреактивности бронхов на пробу ИГР, по окончании бронхопровокации всем пациентам 1 группы понадобилась ингаляция β_2 -агониста (сальбутамол) в дозе 400 мкг. Срав-

нивая фактические значения показателя $ОФВ_1$ после применения бронхолитика с базовой величиной, отражающего процесс восстановления после выполненной бронхопровокации, следует сказать, что в сравнении с пробой ИДВ процесс восстановления бронхов до базового уровня показателя был замедлен. Только 34 (69%) человека достигли исходного уровня величины $ОФВ_1$, с приростом показателя ($\Delta ОФВ_1$) на сальбутамол $29,8 \pm 3,6\%$ после пробы ИГР, у оставшихся 15 (31%) среднее значение $\Delta ОФВ_1$ составило $7,9 \pm 0,8\%$ ($p=0,0005$).

Оценивая клинические симптомы реагирования пациентов на ингаляцию 4,5% раствора NaCl, следует сказать, что она была связана чаще всего с эпизодами затруднённого дыхания, различным по характеру кашлем и першением в горле после проведения теста. У пациентов 1 группы клинические симптомы реакции присутствовали у 100% больных, тогда как во 2 группе лишь у 37% ($\chi^2=39,42$; $p<0,001$). Приступы удушья испытывали 63% больных 1 группы, по субъективным ощущениям больных в 22% они имели лёгкую степень затруднённого дыхания, в 33% - умеренную, в 45% - больные испытывали затруднение дыхания, описываемое ими как тяжёлое; кашель с продукцией мокроты присутствовал у 36% больных, сухой кашель - у 20%, дыхательный дискомфорт и скованность в грудной клетке при дыхании наблюдалась в 10% случаев, першение в горле - 33%, заложенность носа - 23%. В сравнении с больными 1 группы, у пациентов 2 группы ингаляция гипертонического раствора не вызывала такой значимой клинической симптоматики. Респираторные симптомы ограничивались различным по интенсивности кашлем с продукцией мокроты 11% случаев ($\chi^2=19,18$; $p<0,001$), сухим кашлем - 13%, скованностью в грудной клетке - 2%, першением в горле - 28% и заложенностью и затруднением носового дыхания - 11%.

Сравнивая жалобы больных с гиперреактивностью бронхов на бронхопровокацию ИГР и ИДВ, пациенты не имели достоверных межгрупповых отличий по клиническим симптомам, которые они испытывали во время проведения бронхопровокационных проб, однако отличались по общему количеству больных, отмечавших у себя появление респираторных симптомов ($\chi^2=15,37$; $p<0,001$).

Представленные в таблице 3.5 базовые значения параметров ВФЛ, получен-

ные в процессе спирометрического исследования показали, что исходно больные 1 группы имели достоверно более низкие значения показателей, отражающих бронхиальную проходимость на всех уровнях и значительный их прирост в ответ на ингаляцию β_2 -агониста при оценке обратимости бронхиальной обструкции с выделением функционального компонента. При индивидуальном анализе результатов спирометрического исследования у 59% больных 1 группы и 32% больных 2 группы ($\chi^2=8,2$; $p<0,01$) регистрировались значения бронхиальной проходимости ниже границ диапазона нормы.

Таблица 3.5 - Сравнительная характеристика показателей ВФЛ у больных БА с разными типами реакции на пробу ИГР ($M\pm m$), $Me(Q1; Q3)$

Показатель	1 группа	2 группа	Значимость
ФЖЕЛ (% долж.)	101,8 $\pm$ 2,9	104,3 $\pm$ 1,9	$p=0,473$
ОФВ ₁ (% долж.)	87,9 $\pm$ 3,2	97,7 $\pm$ 2,1	$p=0,0116$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (%)	71,9 $\pm$ 1,5	75,5 $\pm$ 0,9	$p=0,0321$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (% долж.)	87 $\pm$ 2,2	92,8 $\pm$ 1,0	$p=0,0066$
ПОС (% долж.)	91,1 $\pm$ 3,6	101,3 $\pm$ 2,5	$p=0,0277$
МОС ₅₀ (% долж.)	61,7 $\pm$ 4,5	74,9 $\pm$ 3,0	$p=0,0189$
МОС ₇₅ (% долж.)	55,5 $\pm$ 5,1	64,6 $\pm$ 3,4	$p=0,0264$
СОС ₂₅₋₇₅ (% долж.)	58,7 $\pm$ 4,4	73,1 $\pm$ 3,3	$p=0,0184$
Δ ОФВ ₁ (%) β_2 -агонист	12,5(5,7;23,9)	6,1(3,1;13,2)	$p=0,0167$
Δ МОС ₅₀ (%) β_2 -агонист	32,1(12,2;58,4)	22,0(12,3;36,5)	$p=0,0287$
Δ МОС ₇₅ (%) β_2 -агонист	33,0(11,4;52,7)	19,0(5,8;41,5)	$p=0,0468$

Анализ клинических данных показал, что пациенты с гиперреактивностью дыхательных путей на ИГР имели более длительный анамнез БА (2,5 $\pm$ 0,8 и 5,4 $\pm$ 1,5 лет, $p>0,05$, соответственно). В 1 группе в 94% случаев пациенты имели смешанную БА, в 6% - аллергическую; во 2 группе доля пациентов со смешанной БА была 91% ($\chi^2=0,18$; $p>0,05$), с аллергической - 9% ($\chi^2=0,15$; $p>0,05$). Кроме того, согласно критериям вопросника Asthma Control Test, пациентам этой группы удавалось в меньшей степени контролировать своё заболевание (таблица 3.6), также они имели более высокий уровень общего IgE в сыворотке крови.

Больные 1 группы характеризовались более выраженной респираторной симптоматикой, по отношению к больным 2 группы, так пациенты 1 группы в 2

раза чаще испытывали затруднение дыхание, кашель, ночные симптомы астмы (рисунок 3.7). Следует сказать, что у больных с гиперреактивностью на пробу ИГР также как и у больных с гиперреактивностью бронхов на пробу ИДВ, основные жалобы за последние 7 дней до включения в исследование были связаны с появлением ежедневных эпизодов затруднённого дыхания ($\chi^2=6,8$; $p<0,01$), слышимых дистанционных хрипов при дыхании, кашля, различного по своей интенсивности и характеру (рисунок 3.2 и рисунок 3.7), однако ночные симптомы астмы их беспокоили гораздо реже ($\chi^2=25,08$; $p<0,001$).

Таблица 3.6 - Основные клинические данные больных с разными типами реакции на пробу ИГР

Показатель/Характеристика	1 группа	2 группа	Значимость
Степень БА (% от общего числа боль- ных в группе)	Лёгкая	18%	66%
	Средняя	82%	44%
Asthma Control Test (баллы)	16,6±0,7	18,6±0,5	$p=0,0462$
IgE общий (МЕ/мл)	161,3(61,5;463,5)	87,0(25,0;158,0)	$p=0,0121$

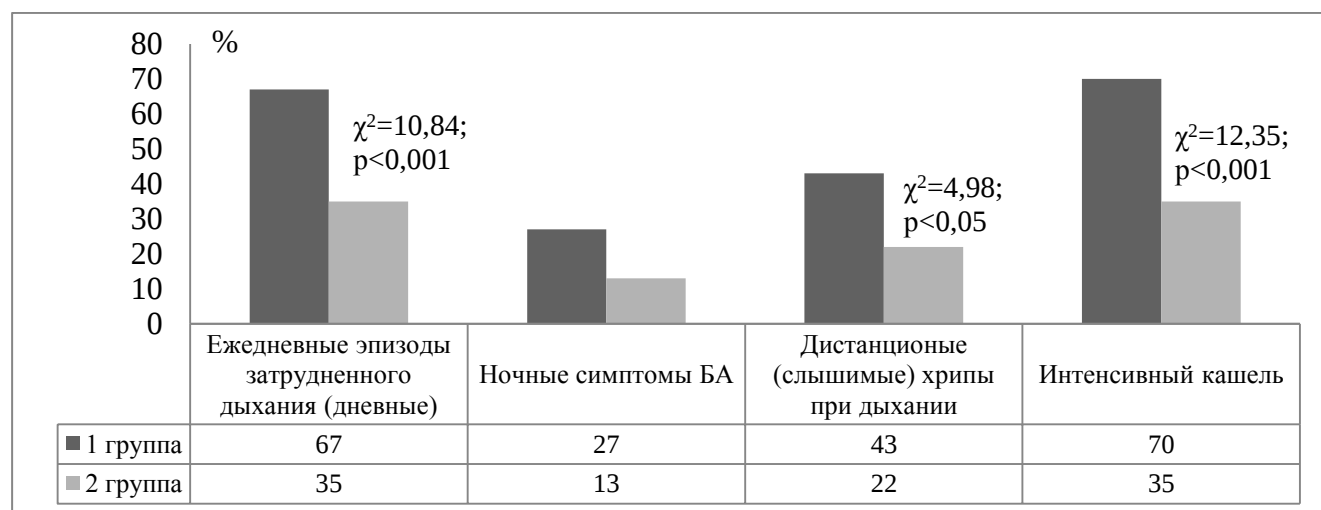


Рисунок 3.7 - Характеристика клинических симптомов у больных БА с разными типами реакции на пробу ИГР за последние 7 дней перед включением в исследование (% от общего числа больных в группе)

Были проанализированы данные, полученные путём анкетного опроса с подсчетом результатов в баллах. На рисунках 3.8 и 3.9 отражены частота выявляе-

ния респираторных симптомов и среднее количество набранных баллов при скрининг-анкетировании. Обращает на себя внимание, что больные 1 группы, с гиперреактивностью бронхов на гипертонический стимул, в сравнение с группой, не реагирующей на пробу ИГР при анкетном опросе, отвечали в утвердительной форме на заданные вопросы. Больные наблюдали у себя в большем проценте случаев увеличение числа клинических симптомов со стороны дыхательных путей в контрастные сезоны года, как при воздействии холодного, так и теплого влажного атмосферного воздуха и особенностях выполнения при этом физической нагрузки (рисунок 3.8). Для большинства больных клинически значимыми жалобами были затруднённое дыхание (от умеренной до тяжёлой степени), различный по интенсивности кашель, скованность в грудной клетке, менее специфичным признаком являлось появление заложенности носа, слизистого отделяемого из носа, осиплости голоса и першения в горле.

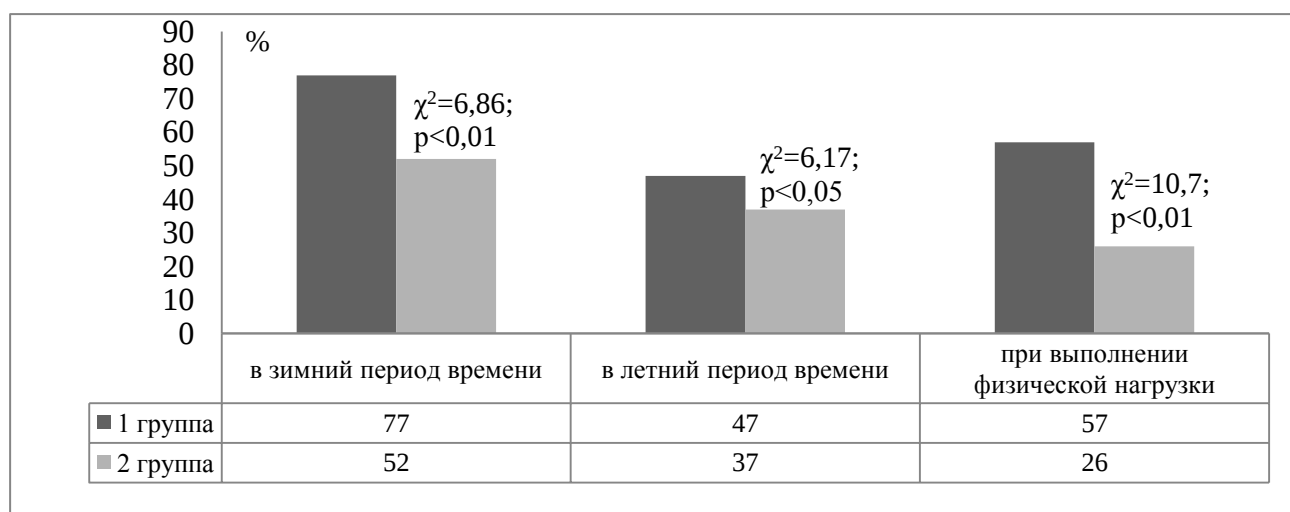


Рисунок 3.8 - Частота выявления респираторных симптомов (среднее значение) при скрининг-анкетировании больных БА с разными типами реакции на пробу ИГР (% от числа больных в группе)

Суммируя баллы, полученные при ответах пациентов на вопросы о влиянии на органы дыхания сухого низкотемпературного воздуха в зимний период года, высокой относительной влажности атмосферного воздуха в летний период и переносимости физической нагрузки было найдено их достоверное превышение в 1 группе по отношению ко 2 группе больных (рисунок 3.9). Так у больных 1 и 2

групп средние величины в баллах при ответе на вопрос «как часто в зимний период времени Вы испытываете те или иные симптомы?» составили $22,9 \pm 2,1$ и $14,7 \pm 1,5$ баллов ($p < 0,00001$) соответственно, при ответе на вопрос «как часто в летний период времени при увеличении влажности Вы испытываете те или иные симптомы» составили $22,1 \pm 1,9$ и $13,8 \pm 1,7$ баллов ($p = 0,0002$), соответственно, на вопрос «как часто Вы испытываете симптомы при выполнении физической нагрузки на холоде и/или при высокой влажности» составили $14,0 \pm 1,4$ и $9,1 \pm 0,9$ баллов ($p = 0,0042$), соответственно. У больных 1 группы имелась взаимосвязь с количеством набранных баллов при ответе на вопрос «как часто в летний период времени при увеличении влажности Вы испытываете те или иные симптомы» и степенью ответа бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на ИГР ($r = -0,65$; $p = 0,0235$).

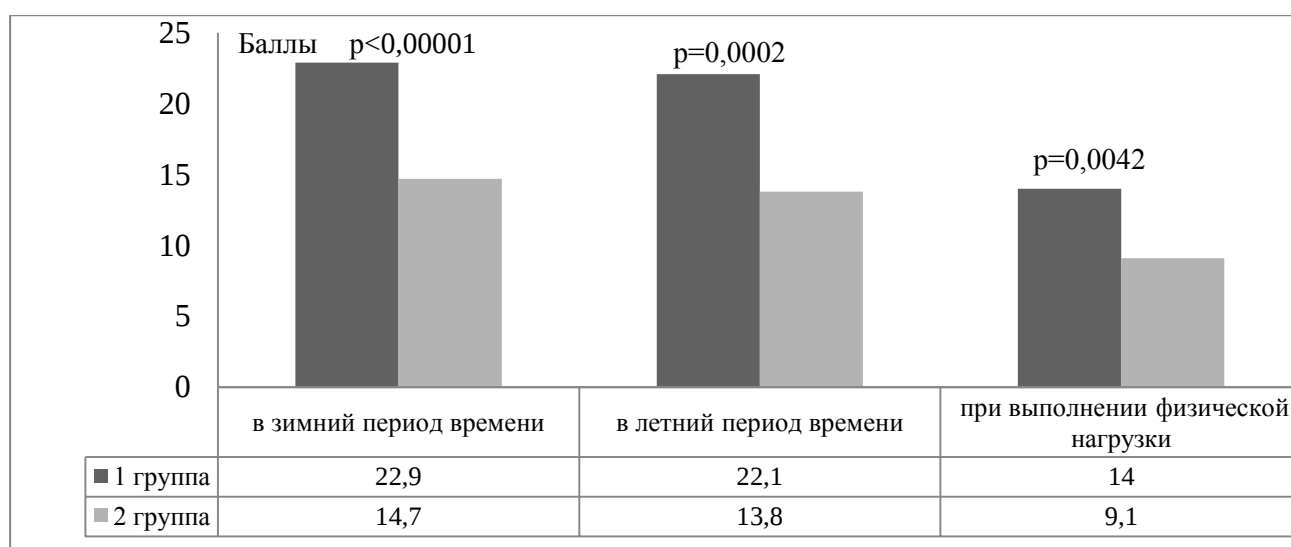


Рисунок 3.9 - Усреднённая балльная оценка респираторных симптомов, при скрининг-анкетировании больных БА с разными типами реакции на пробу ИГР (% от числа больных в группе)

В отличие от больных с гиперреактивностью на гипоосмолярный стимул, пациенты с разной степенью тяжести реакции на ИГР (умеренной, значительной, резкой) не имели между собой достоверных различий в сумме набранных баллов согласно скрининг-анкете.

Таким образом, для больных БА с ГДП на гиперосмотический стимул характерно снижение показателей ВФЛ и уровня контроля БА, более выраженные

клинические симптомы со стороны органов дыхания при контакте с неблагоприятными климатическими факторами (холодный воздух в зимний период, теплый и влажный в летний период года), а также при выполнении различной по интенсивности физической нагрузки при контакте с холодным или влажным воздухом относительно больных без диагностированной ГДП на ИГР.

Следует отметить, что из 129 обследованных больных астмой у 28 (22%) была зарегистрирована гиперреактивность на оба стимула (гипо- и гипертонический). В группе пациентов с сочетанной реакцией на ИДВ и ИГР ответная реакция бронхов на оба стимула почти на 20% была выраженнее по отношению к группе больных с изолированной реакцией на триггеры ИГР и ИДВ (таблица 3.7). В группе больных с изолированной реакцией на ИГР нарушения ВФЛ были менее значимы, тогда как у больных с сочетанной гиперреактивностью и изолированной реакцией на ИДВ преобладали нарушения ВФЛ на уровне дистальных бронхов (таблица 3.7). У этих же групп больных наблюдалась высокая лабильность бронхов при пробе с β_2 -агонистом (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Показатели ВФЛ у пациентов БА с сочетанной и изолированной реакцией бронхов на осмотические стимулы ($M \pm m$)

Показатели	Больные с сочетанной реакцией на ИГР и ИДВ (n=28)	Больные с изолированной реакцией на ИГР (n=21)	Больные с изолированной реакцией на ИДВ (n=40)
ОФВ ₁ (% долж.)	84,8 $\pm$ 3,4	92,3 $\pm$ 3,6	87,9 $\pm$ 2,4
МОС ₅₀ (% долж.)	54,2 $\pm$ 3,5	61,1 $\pm$ 3,3	70,7 $\pm$ 4,6 p=0,0275
МОС ₇₅ (% долж.)	46,0 $\pm$ 4,2	62,5 $\pm$ 6,6 p=0,0373	59,2 $\pm$ 3,2 p ₁ =0,045
Δ ОФВ ₁ (%) $_{\beta_2}$ -агонист	18 (9,5; 30,5)	12 (8,0; 22,2) p=0,004	6,1 (1,6; 15,0) p=0,0251; p ₁ =0,427
Δ ОФВ _{1идв} (%)	-22,3 $\pm$ 2,7	-3,3 $\pm$ 1,0	-18,5 $\pm$ 1,6
Δ ОФВ _{1игр} (%)	-17,8 $\pm$ 1,4	-14,6 $\pm$ 2,0	-3,4 $\pm$ 1,1

Примечание: p - значимость различий показателей между группой больных с сочетанной и изолированной реакцией бронхов на пробу; p₁ - значимость различий между группами пациентов с изолированной реакцией на ИГР и на ИДВ

При анализе суммы баллов, полученных в результате заполнения скрининг-

анкеты, больные с сочетанной реакцией и с изолированной реакцией на ИДВ значительно чаще предъявляют жалобы со стороны органов дыхания в зимний и летний периоды года, также при выполнении физической нагрузки, в отличие от пациентов с изолированной реакцией только на ИГР. Средние значения результатов скрининг-анкеты в баллах у больных с сочетанной реакцией на оба стимула и изолированными на ИДВ и ИГР при ответе на вопрос «как часто в зимний период времени Вы испытываете те или иные симптомы?» составили $25,5 \pm 1,3$, $21,7 \pm 1,1$ и $14,7 \pm 1,5$ баллов ($p=0,0372$, $p=0,0011$, $p_1=0,0434$) соответственно, при ответе на вопрос «как часто в летний период времени при увеличении влажности Вы испытываете те или иные симптомы» составили $22,7 \pm 2,3$, $20,0 \pm 1,3$ и $17,4 \pm 1,7$ баллов, на вопрос «как часто Вы испытываете симптомы при выполнении физической нагрузки на холоде и/или при высокой влажности» составили $17,2 \pm 0,8$, $14,4 \pm 0,8$ ($p=0,022$) и $10,1 \pm 1,3$ баллов, соответственно.

В группе пациентов с сочетанной гиперреактивностью на ИДВ и ИГР найдена прямая корреляционная взаимосвязь уровня контроля по результатам АСТ со степенью выраженности реакции ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на ИГР ($r=0,53$; $p=0,0366$).

3.3 Разработка и применение технологии тестирования осмотической гиперреактивности бронхов

Для того, чтобы оценить надёжность клинического метода диагностики осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА путем использования специально разработанной скрининг-анкеты, были рассчитаны чувствительность и специфичность каждого из описанных выше симптомов, которые присутствуют у больных при контакте с высокой влажностью окружающего воздуха (таблица 3.8).

Чувствительность - это процентная доля пациентов с симптомами, которые были точно идентифицированы тестом. Этот показатель рассчитывается как отношение истинно положительных к сумме истинно положительных и ложно от-

рицательных результатов. Специфичность - это процентная доля пациентов, не имеющих симптомов, которые были идентифицированы тестом. Рассчитывается данный показатель как отношение истинно отрицательных к сумме ложно положительных и истинно отрицательных результатов. Из таблицы 3.8 видно, что каждый отдельно взятый симптом имеет специфичность и чувствительность менее 80%.

Таблица 3.8 - Чувствительность и специфичность клинических респираторных симптомов для верификации осмотической гиперреактивности бронхов

Симптомы появляющиеся при воздействии высокой влажности атмосферного воздуха	Чувствительность признака	Специфичность признака
Затруднённое дыхание (от умеренного до тяжёлого, в том числе приступы удушья)	67,6%	59%
Кашель (различный по интенсивности и характеру)	44,1%	55,7%
Одышка (появление или усиление при выполнении повседневной нагрузки)	61,8%	83,6%
Увеличение количества доз используемого КДБА	63,2%	62,3%
Появление слышимых (дистанционные) хрипов при дыхании	50%	68,9%
Появление заложенности носа, насморка	38,2%	52,5%
Першение в горле, осиплость голоса	44,1%	50,8%

Для того чтобы повысить предсказательную ценность, симптомы объединялись последовательно попарно либо бралась их совокупность (более двух) и для каждой совокупности дополнительно просчитывалась чувствительность и специфичность способом, вышеописанным. Самая высокая чувствительность (88,4%) и специфичность (85,3%) была обнаружена для парной комбинации симптомов - «затрудненное дыхание» и «появление слышимых (дистанционные) хрипов при дыхании» при воздействии высокой влажности атмосферного воздуха. Такая комбинация клинических признаков свидетельствовала о том, что появление у больного астмой вышеуказанных симптомов при контакте с высокой влажностью воздуха, может быть с высокой степенью точности подтвердить у больного БА формирование осмотической гиперреактивности бронхов, не прибегая к инструмен-

тальным методам исследования.

Таким образом, при сборе клинической информации от пациента с целью выявления ОГДП важно акцентировать внимание не только на жалобах, которые испытывает больной при воздействии высокой влажности, но и сочетании респираторных симптомов. Появление эпизодов затруднённого дыхания и дистанционных (слышимых) свистящих хрипов из груди при контакте с влажным атмосферным воздухом, в совокупности, а не по отдельности, может в 80% свидетельствовать о ОГДП. Предложенный клинический подход к выявлению гиперреактивности дыхательных путей на осмотический стимул может найти применение в практической деятельности врача как альтернативный вариант выявления лиц, чувствительных к повышенной влажности без применения трудоёмких инструментальных тестов, имеющих некоторые ограничения, связанные как с техническими возможностями, так и рядом объективных причин, касающихся состояния здоровья больного.

Опираясь на полученные результаты по чувствительности и специфичности, был разработан диагностический опросник, на основании которого, по сочетанию определенных респираторных симптомов, можно было выявить лиц, подверженных воздействию высокой влажности атмосферного воздуха и по ответам на предложенные вопросы подтвердить либо исключить наличие у человека осмотической гиперреактивности дыхательных путей (рисунок 3.10). Так, если ответы на вопросы пунктов 1 и/или 2 были утвердительными, устанавливался диагноз ОГДП. При утвердительном ответе на вопросы любого из пунктов с 3 по 8 для подтверждения или исключения диагноза показано проведение бронхопровокационной пробы с ИДВ. Для эффективного использования данной технологии по выявлению лиц с ОГДП или подлежащих верификации с помощью проведения пробы с ИДВ была разработана программа для ЭВМ «Программа тестирования по выявлению чувствительности к влажности в облачном сервисе Google Forms» (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2020664755 от 18.11.2020)

Вопросы (подчеркнуть нужное)	
1	При увеличении влажности воздуха (сырая погода, затяжной дождь, сильный туман) я испытываю удушье (не могу сделать вдох и выдох)
	да нет
2	При увеличении влажности воздуха появляются затруднённое дыхание, свистящие хрипы, не могу сделать полноценный (полный) вдох или выдох
	да нет
3	Во влажную погоду при быстрой ходьбе или физической работе появляется одышка (затруднение дыхания)
	да нет
4	При увеличении влажности воздуха появляется приступообразный кашель, скованность и боль в груди
	да нет
5	При увеличении влажности воздуха появляется насморк, заложенность носа, осиплость голоса, першение в горле
	да нет
6	Тяжело дышать, появляется свист при дыхании при резкой смене погоды
	да нет
7	Тяжело дышать, появляется свист при дыхании, когда долго моюсь в душе, принимаю горячую ванну, плаваю в бассейне, нахожусь в бане (русская, турецкая) с горячим влажным воздухом
	да нет
8	Тяжело дышать, появляется свист при дыхании, если нахожусь в помещении с высокой влажностью (влажные стены, сырой подвал, возможно после наводнения)
	да нет

Рисунок 3.10 - Тест по выявлению чувствительности дыхательных путей к повышенной влажности

3.4. Вклад осмотической гиперреактивности дыхательных путей в нарушение воздухонаполненности и региональной вентиляции легких

Одной из задач выполненной работы являлась оценка особенностей воздухонаполненности легких у больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов и взаимосвязи с проходимостью и реактивностью дыхательных путей. В исследовании приняли участие 73 пациента только с легким персистирующим течением БА, которые были также распределены в группы по типу реагирования на пробу ИДВ. Первая группа (1 группа, n=24) лица с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, вторая группа (2 группа, n=49) с отсутствием реакции

на гипотонический стимул ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -21,1 \pm 3,2$ и $-3,7 \pm 0,5\%$; $p < 0,00001$, соответственно), больные были сопоставимы по полу и антропометрическим данным. Уровень контроля над астмой (АСТ) составил $13,9 \pm 0,97$ и $16,5 \pm 1,1$ баллов, в 1 и 2 группе соответственно ($p = 0,10$).

Базовые параметры ВФЛ у пациентов 1 группы были достоверно ниже относительно пациентов 2 группы (таблица 3.9). При оценке показателей обратимости бронхиальной обструкции при пробе с β_2 -адреномиметиком, величина $\Delta\text{ОФВ}_1$ в 1 группе превышала полученное значение во 2 группе ($16,2 \pm 4,0$ и $7,5 \pm 1,2\%$, $p = 0,007$, соответственно).

Анализ показателей воздухонаполненности лёгких, полученных методом бодиплетизмографии, показал статистически значимое увеличение основных параметров ($\text{Raw}_{\text{выд}}$, ВГО, ОЕЛ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и ВГО/ОЕЛ) в 1 группе относительно второй (таблица 3.9), что свидетельствовало о более выраженной у них гиперинфляции лёгких, связанной с гетерогенностью обструкции на периферическом уровне. Так, у больных с ГДП на гипоосмотический стимул значения МОС_{50} и МОС_{75} были существенно ниже, чем у лиц, не имевших реакции на ИДВ, также у них имела высокая обратимость показателей МОС_{50} и МОС_{75} при проведении пробы с β_2 -агонистом, в сравнении с группой с отрицательной реакцией на пробу ИДВ ($42,1 \pm 3,4$; $41,7 \pm 2,9\%$; и $27,2 \pm 2,1$; $28,4 \pm 1,1\%$ $p = 0,0021$; $p = 0,003$, в 1 и 2 группах соответственно).

Таблица 3.9 - Показатели вентиляционной функции и воздухонаполненности лёгких у больных БА ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	Значимость
ОФВ_1 (% долж.)	$83,6 \pm 4,5$	$96,7 \pm 2,2$	$p = 0,0042$
$\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ (%)	$83,0 \pm 3$	$93,4 \pm 1,5$	$p = 0,001$
МОС_{50} (% долж.)	$58,1 \pm 5,8$	$75,5 \pm 2,2$	$p = 0,016$
МОС_{75} (% долж.)	$47,5 \pm 5,9$	$63,3 \pm 4,1$	$p = 0,031$
$\text{Raw}_{\text{выд}}$ (% долж.)	155 ± 20	$103,2 \pm 10,6$	$p = 0,014$
ВГО (% долж.)	$139,6 \pm 4,7$	$108,3 \pm 5,2$	$p = 0,0009$
ОЕЛ (% долж.)	$111,5 \pm 2,7$	$106,7 \pm 1,7$	$p = 0,145$
ООЛ (% долж.)	$153,2 \pm 12,5$	$127,5 \pm 4$	$p = 0,027$
ООЛ/ОЕЛ (% долж.)	$128,8 \pm 5,5$	$109,9 \pm 2,8$	$p = 0,015$
ВГО/ОЕЛ (% долж.)	$108,9 \pm 2,8$	$93,8 \pm 2,1$	$p = 0,0002$

Анализ данных, полученных методом трёхмерной волюметрии, показал статистически значимые межгрупповые различия значений экспираторной воздушнонаполненности, измеренных в вокселях (рисунок 3.11). Значения показателя, отражающего общую (суммарную) экспираторную воздушнонаполненность обоих лёгких ($ЭВ_2$), у пациентов 1 группы были значительно выше относительно 2 группы и отличались с достоверностью $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни.

Значения относительных величин экспираторно-инспираторной воздушнонаполненности $ОВ_п$ и $ОВ_л$ не имели достоверных межгрупповых различий, а $ОВ_2$ ($13,1 \pm 2,6\%$ и $9,1 \pm 1,6\%$, соответственно) отличались со степенью достоверности $p = 0,042$ по критерию Колмогорова-Смирнова.

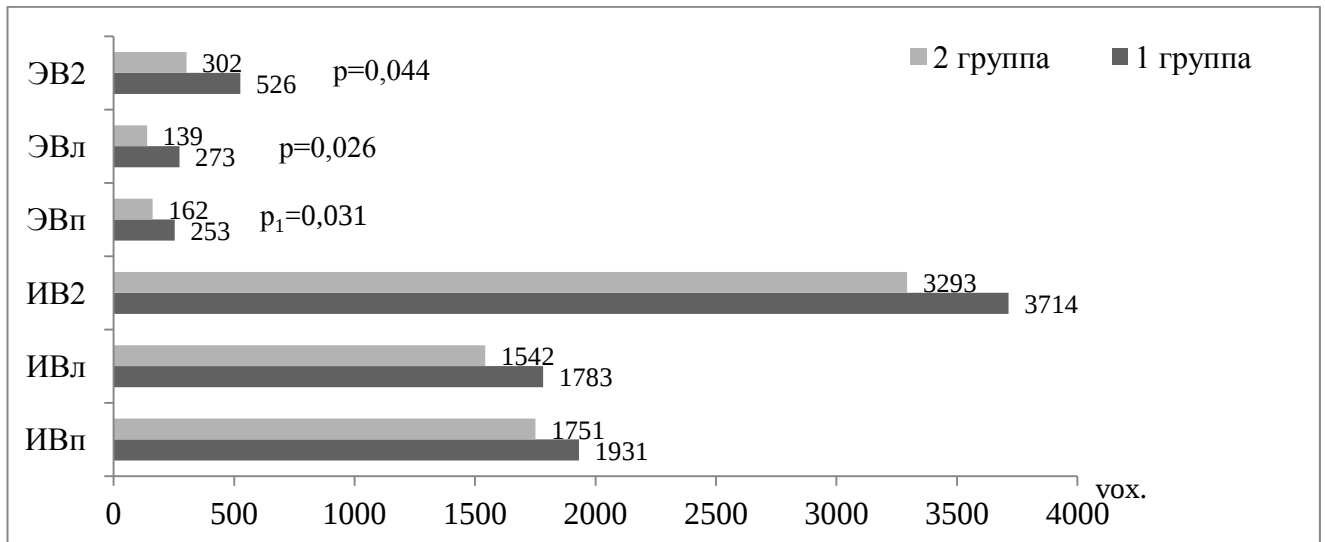


Рисунок 3.11 - Средние величины показателей, полученные при трехмерной волюметрии. Примечание: Здесь и далее p - достоверность различий показателя между 1 и 2 группами, p_1 - достоверность различий показателя между правым и левым лёгким

Для оценки регионарных нарушений вентиляции анализировали «зональные» плоскостные параметры по результатам компьютерно-томографической планиметрии и денситометрии верхней, средней, нижней зонах обеих легких (таблица 3.10).

У больных 1 группы зарегистрированы более высокие значения показателей зональной экспираторной воздушнонаполненности в средних и нижних зонах обоих

лёгких, в сравнении с больными 2 группы. В верхних зонах правого и левого лёгких достоверной разницы между данными группами выявлено не было. При сравнении относительных экспираторно-инспираторных зональных показателей прослеживались схожие различия.

Таблица 3.10 - Оценка планиметрических экспираторных и относительных экспираторно-инспираторных показателей ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	Значимость
$\underline{\text{ЭП}}_1$ (pix)	116 ± 16 $p_2=0,0003$	92 ± 10 $p_2=0,0001$	$p > 0,05$
$\underline{\text{ЭП}}_2$	256 ± 25 $p_4=0,011$	184 ± 16 $p_4=0,0008$	$p=0,015$
$\underline{\text{ЭП}}_3$	375 ± 31 $p_3=0,00001$	273 ± 22 $p_3=0,00001$	$p=0,009$
$\underline{\text{ЭЛ}}_1$ (pix)	110 ± 14 $p_2=0,0008$	83 ± 9 $p_1 < 0,05$	$p > 0,05$
$\underline{\text{ЭЛ}}_2$	235 ± 29	149 ± 15 $p_1 < 0,001$	$p=0,005$
$\underline{\text{ЭЛ}}_3$	292 ± 38 $p_1 < 0,001$; $p_3=0,0001$	179 ± 19 ; $p_1 < 0,001$; $p_3=0,0001$	$p=0,003$
$\underline{\text{ЭГП}}_1$ (%)	27 ± 3	20 ± 2	$p > 0,05$
$\underline{\text{ЭГП}}_2$	31 ± 3	23 ± 2 $p_4=0,013$	$p=0,012$
$\underline{\text{ЭГП}}_3$	39 ± 3 $p_3=0,0013$	30 ± 2 $p_3=0,0028$	$p=0,018$
$\underline{\text{ЭГЛ}}_1$ (%)	28 ± 3	19 ± 2	$p=0,009$
$\underline{\text{ЭГЛ}}_2$	31 ± 3	20 ± 2 $p_1 < 0,001$	$p=0,003$
$\underline{\text{ЭГЛ}}_3$	37 ± 4 ; $p_3=0,043$	26 ± 3 ; $p_1 < 0,001$; $p_3=0,027$	$p=0,017$

Примечание: p_2 - достоверность различий показателя между верхней и средней зоной лёгкого; p_3 - между верхней и нижней; p_4 - между средней и нижней зоной.

Из таблицы 3.10 видно, что у пациентов с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей прослеживалось более значимое увеличение воздухонаполненности в экспираторную фазу дыхания в средних и нижних зон обеих лёгких, относительно верхних зон, с максимально высокими значениями в нижней зоне правого лёгкого. У больных 2 группы мы наблюдали схожую тенденцию, с большими изменениями в средней и нижней зоне справа.

Количественный анализ экспираторных денситометрических параметров по 1 группе показал достоверно более высокие величины показателей, измеренных в НУ, со статистически значимыми зональными отличиями в левом лёгком и нижней зоне правого лёгкого относительно 2 группы (рисунок 3.12).

Проведя корреляционный анализ, найдена связь между ВГО и ООЛ с МОС_{50} ($r=-0,31$ $p=0,008$; $r=-0,28$; $p=0,019$) в общей группе, но только у больных 1 группы

показатели воздухонаполненности, измеренные методом КТ, коррелировали со спирометрическими величинами ПОФВ (таблица 3.11).

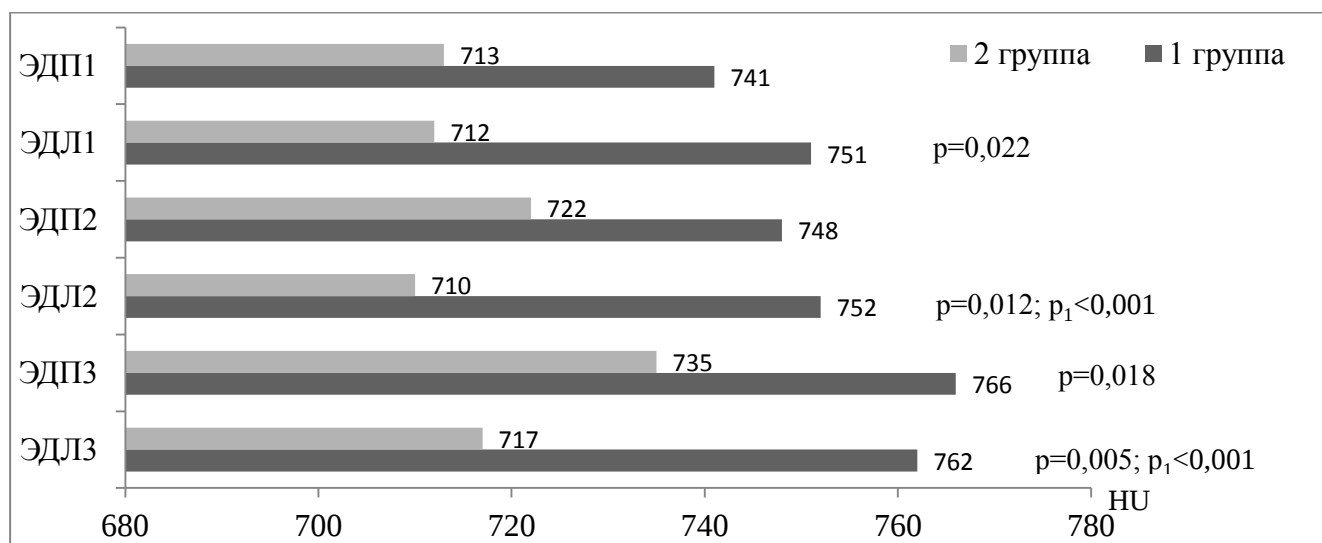


Рисунок 3.12 - Средние величины экспираторных показателей, полученные при денситометрии

Таблица 3.11 - Корреляционные связи параметров вентиляционной функции лёгких у больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов

Показатели	ОФВ ₁	МОС ₅₀	МОС ₇₅	СОС ₂₅₋₇₅
ЭВ ₂	r=-0,44*	r=-0,56**	-	r=-0,56**
ОВ ₂	r=-0,44*	r=-0,62**	r=-0,42*	r=-0,61**
ЭП ₂	-	r=-0,63***	-	r=-0,60**
ЭЛ ₂	r=-0,48*	r=-0,68***	r=-0,43*	r=-0,65***
ЭП ₃	-	r=-0,62***	-	r=-0,62**
ЭЛ ₃	r=-0,48*	r=-0,48*	r=-0,41*	r=-0,62**
ЭГП ₂	r=-0,48*	r=-0,69***	r=-0,45*	r=-0,69***
ЭГЛ ₂	r=-0,51*	r=-0,71***	r=-0,47*	r=-0,69***
ЭГП ₃	r=-0,42*	r=-0,65***	r=-0,46*	r=-0,67***
ЭГЛ ₃	r=-0,52**	r=-0,68***	r=-0,45*	r=-0,66***
ЭДП ₂	-	r=-0,65*	-	r=-0,58**
ЭДЛ ₂	-	r=-0,71***	-	r=-0,63***
ЭДП ₃	-	r=-0,71***	r=-0,42*	r=-0,65*
ЭДЛ ₃	r=-0,40*	r=-0,71***	-	r=-0,63***

Примечание: Звездочка (*) - уровень значимости корреляционных взаимосвязей (* - p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001)

Так, МОС₅₀, СОС₂₅₋₇₅, имели связь с экспираторными показателями волюметрии, планиметрии и денситометрии, а индекс ОВ₂ с ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅,

СОС₂₅₋₇₅ и степенью реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на пробу ИДВ ($r=-0,58$; $p=0,012$), а ЭВ₂ с выраженностью реакции бронхов на ИДВ на уровне дистальных бронхов $\Delta\text{МОС}_{50}$ ($r=-0,53$; $p=0,023$).

Из этого следует, что в генезе гиперинфляции лёгких важны как исходный уровень проходимости мелких бронхов, так и степень их ответа на осмотический стимул. Последнее, в свою очередь, может приводить к дефектам распределения вентиляции и нарушению легочного газообмена.

Таким образом, для ОГДП характерно более значимое нарушение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов, приводящее к увеличению участков перерастяжения эластических структур лёгких, возникновению «воздушных ловушек», создающих зоны гиперинфляции. Такие структурно-функциональные дефекты проявляются у больных в виде выраженных региональных нарушений вентиляции, которые можно диагностировать с помощью бодиплетизмографии и МСКТ методом трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии. Следует сказать, что метод бодиплетизмографии дает общее представление о существующих нарушениях в воздухонаполненности легких у больных БА, не определяя зональные дефекты вентиляции, тогда как было показано выше, это представляется значимым. Более точную степенную оценку региональных нарушений дают методы МСКТ трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии, что зачастую бывает важно для определения тактики ведения больного.

Поскольку метод МСКТ является дорогостоящим и имеет рентгенологическую нагрузку для разработки критерия отбора больных с ОГДП для направления на МСКТ с применением метода трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии, был проведен анализ количественных показателей воздухонаполненности легких, измеренных при бодиплетизмографии, персонально у каждого больного с осмотической гиперреактивностью бронхов. Было установлено, что пациенты с ОГДП имеют разную степень воздухонаполненности. Больные были разделены на две группы по уровню ОЕЛ: группа (А) с ОЕЛ менее 115% и группа (В) с ОЕЛ равной 115% и выше [13] (рисунок 3.13). Группы не отличались

по уровню контроля (АСТ $16,2 \pm 0,7$ и $16,3 \pm 0,6$, соответственно, $p=0,10$) и реакции бронхов на пробу ИДВ $\Delta\text{ОФВ}_1$ ($-10,6 \pm 1,9\%$ и $-11,3 \pm 1,4\%$, соответственно, $p=0,8$).

Затем нами были выбраны параметры ВФЛ, которые наилучшим образом способны определить у этих больных появление гиперинфляции легких. На всей совокупности выбранных переменных путём применения пошагового дискриминантного анализа построено дискриминантное уравнение:

$$D = 0,551 \times \text{ОФВ}_1 + 0,208 \times \Delta\text{МОС}_{50(\text{бл})} + 0,001 \times \text{Reff}_{\text{ex}} + 0,292 \times \text{ООЛ},$$

где D - дискриминантная функция, ОФВ_1 - объем форсированного выдоха за первую секунду (% должной), $\Delta\text{МОС}_{50(\text{бл})}$ - изменение величины мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ после применения β_2 агониста короткого действия (Δ , %), Reff_{ex} - эффективное бронхиальное сопротивление на выдохе (% должной), ООЛ - остаточный объем легких (% должной).

Граничное значение (D) равно 99,31.

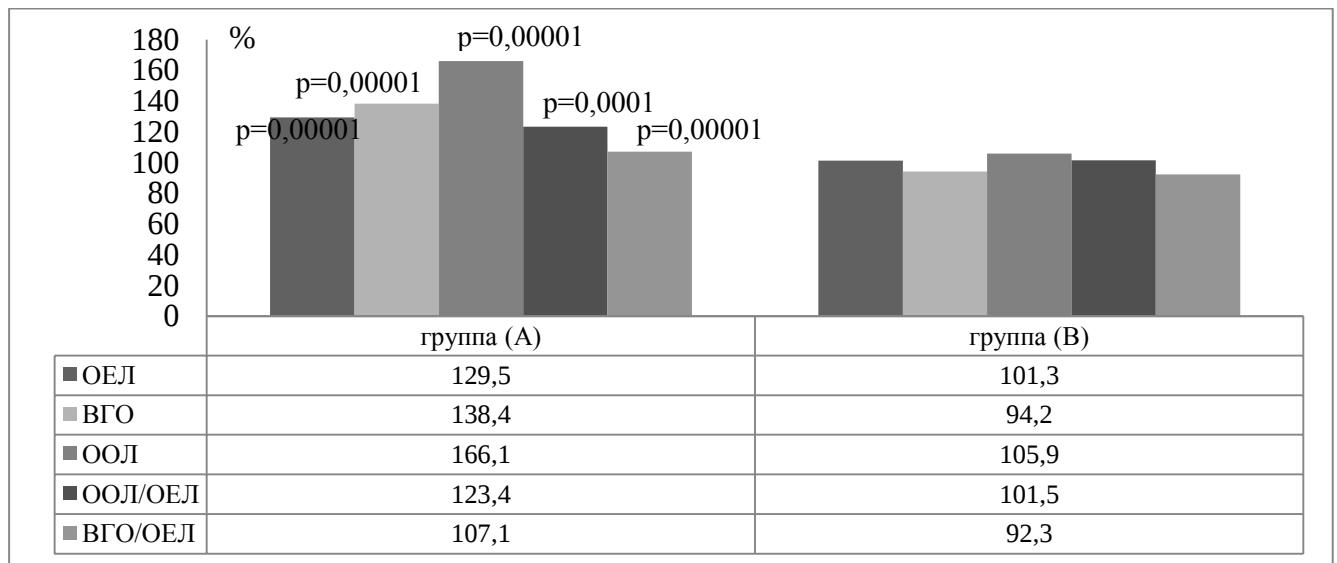


Рисунок 3.13 - Показатели бодиплетизмографии у больных БА с ОГДП

При величине D равной или большей граничного значения дискриминантной функции у больного БА с ОГДП степень вентиляционных нарушений считалась значимой в плане направления пациента на МСКТ с целью количественной оценки региональных нарушений и определения степени их тяжести. При D меньше граничного значения дискриминантной функции пациентам с ОГДП не

требовалось выполнение МСКТ для диагностики локальных изменений воздухо-наполненности легких. При анализе данных, полученных у пациентов группы (А) и группы (В) методом МСКТ были обнаружены значительно повышенные показатели экспираторной воздухонаполненности в группе (А) по отношению к группе (В). При степенной оценке количественных нарушений легочной вентиляции (от 0 до 2 степени) в группе (А) у всех обследуемых была диагностирована гиперинфляция в средних и нижних зонах обоих легких, со сливанием в практически тотальную, что соответствовало 2 степени. В группе (В) у больных также имелись вентиляционные нарушения, которые носили минимальный характер в сравнении с группой (А) и проявлялись в виде единичных зон повышенной воздухонаполненности обоих легких у 65% больных, отдельно правого или левого - у 35%. Выраженность вентиляционных нарушений у больных группы (В) соответствовала 1 степени гиперинфляции [11,12].

Полученное дискриминантное уравнение позволило определить функциональные параметры, по которым следует проводить целенаправленный отбор больных БА с ОГДП для а МСКТ исследований с целью диагностики степени тяжести легочной гиперинфляции, с учетом полученных результатов определить персональные подходы к базисной противоастматической терапии.

3.4. Маркеры бронхиального воспаления и оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

С целью определения вклада бронхиального воспаления в формирование осмотической гиперреактивности бронхов был проведен анализ клеточного состава индуцированной мокроты у больных БА с бронхоспазмом на гипо- и гиперосмолярные стимулы.

Оценивая, как больные реагировали на индукцию мокроты, следует сказать, что пациенты адекватно перенесли предложенную нагрузку солевым раствором повышенной концентрации. Учитывая то, что перед ингаляцией 3, 4 и 5% концен-

траций раствора натрия хлорида всем больным вводился β_2 -агонист короткого действия (сальбутамол) в дозе 400 мкг, у пациентов не было зарегистрировано резкого падения $ОФВ_1$ на предложенную солевую бронхопровокацию за исключением 4 человек в группе больных с положительной реакцией на ИДВ, у которых имелось выраженное снижение $ОФВ_1$ по завершению ингаляции, составившее -10,0, -14,7, -27,0, -30,0%. У остальных больных достоверных межгрупповых различий в средних значениях $\Delta ОФВ_1$ при оценке реакции не было выявлено. В группе больных с положительной реакцией на ИДВ $\Delta ОФВ_1$ в среднем составил 0,01 (-8,6; 2,0), с отрицательной -1,13 (-3,3; 1,2), соответственно ($p > 0,05$), с положительной реакцией на ИГР -1,7 (-5,0; 0,6), с отрицательной -1,0 (-3,2; 3,0), соответственно ($p > 0,05$).

Оценивая вклад гранулоцитов в бронхиальное воспаление у больных с гиперреактивностью на пробу ИДВ и ИГР, обеих группах было выявлено исходно повышенное содержание эозинофилов, и нейтрофилов. На фоне эозинофильного фенотипа воспаления бронхов присутствовал значимый нейтрофильный компонент. При этом, было отмечено превалирование нейтрофильного компонента с увеличением уровня десквамации бронхиального эпителия у лиц с гиперреактивностью на пробу ИДВ (рисунок 3.14). У пациентов с отрицательной реакцией на оба осмотических стимула также была зарегистрирована высокая эозинофилия мокроты, однако содержание нейтрофилов, в процентном содержании было ниже порядка 15-20%, чем у больных с гиперреактивностью бронхов (рисунок 3.14). Обращает на себя внимание, что у больных с отсутствием реакции на пробу ИГР содержание эозинофилов в мокроте было достоверно ниже по отношению к больным, отреагировавшим на данный стимул. Увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов в секрете бронхов связано с продукцией и накоплением в их цитоплазме миелопероксидазы и других провоспалительных медиаторов. Чем больше нейтрофилов и выше их функциональная активность, тем сильнее стимул для процессов возбуждения клеток-мишеней [24].

Для того чтобы оценить изменение паттерна клеточного воспаления дыхательных путей в ответ на бронхопровокацию гипоосмолярным стимулом, у боль-

ных была собрана мокрота после пробы ИДВ, путем спонтанной её продукции. Оказалось, что у пациентов с отрицательной реакцией на ИДВ после бронхопровокации наблюдалось снижение нейтрофилов мокроты на 9% и прямо пропорциональное увеличение эозинофилов на 6% и макрофагов на 4%. Тогда как у пациентов с положительной реакцией на ИДВ в образцах мокроты, собранных после пробы, не было выявлено значимой динамики в клеточном составе. У данных пациентов, как и в исходных данных, полученных в образцах индуцированной мокроты, так и после пробы ИДВ сохранялось высокое содержание эозинофилов ($8,7 \pm 0,9\%$ и $8,2 \pm 1,1\%$, соответственно; $p > 0,05$) и нейтрофилов ($54,2 \pm 5,1\%$ и $51,5 \pm 4,1\%$, соответственно; $p > 0,05$).

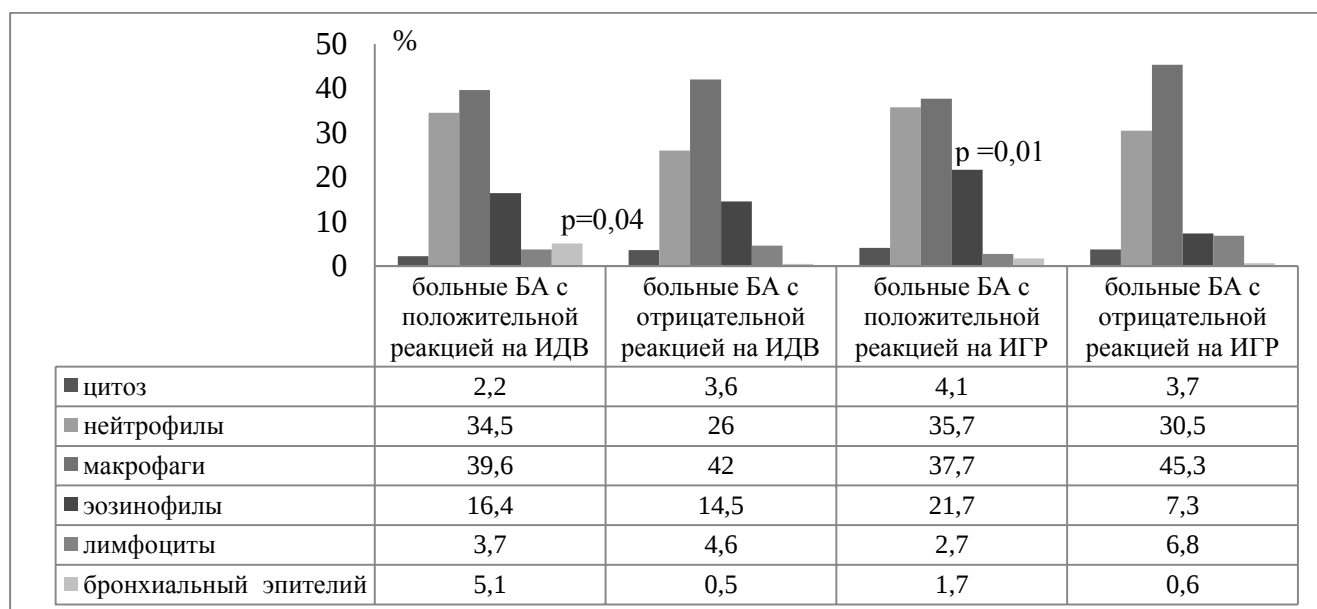


Рисунок 3.14 - Средние величины показателей клеточного состава индуцированной мокроты (%). Примечание: р - значимость различий между группами пациентов с положительной и отрицательной реакцией на пробу

Проведя корреляционный анализ было получено, что у больных с положительной реакцией на пробу ИГР высокий уровень эозинофилов имел тесную взаимосвязь с проходимостью мелких бронхов (MOC_{75}) ($r = -0,49$; $p = 0,013$). У больных с положительной реакцией на пробу ИДВ наоборот, базовое содержание нейтрофилов в мокроте коррелировало с исходным MOC_{50} ($r = -0,81$; $p = 0,0079$), что свидетельствовало у данных больных о вовлечении нейтрофильного сегмента

гранулоцитов в воспаление и возможном их участии в дальнейшем ремоделировании дыхательных путей [25,37,6,15].

Для того чтобы оценить, имеется ли связь между клеточным воспалением и степенью тяжести реакции бронхов на осмотические стимулы, проведен межгрупповой анализ отдельно больных с бронхоспазмом на пробы ИДВ и ИГР в зависимости от выявленных нарушений (рисунки 3.15 - 3.16). Оказалось, что среди больных с гипоосмотической гиперреактивностью дыхательных путей количество нейтрофилов, содержащихся в мокроте значимо не зависело от степени выраженности нарушений $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}$, полученных после пробы ИДВ, их количество было достаточно высоким и практически одинаковым у лиц с разной степенью выраженности реакции на вводимый стимул. Содержание эозинофилов мокроты среди больных с тяжёлым бронхоспазмом на пробу ИДВ было более высоким (рисунок 3.15). Считается, что увеличение уровня эозинофилов в мокроте может свидетельствовать об увеличении степени тяжести болезни [19,25].

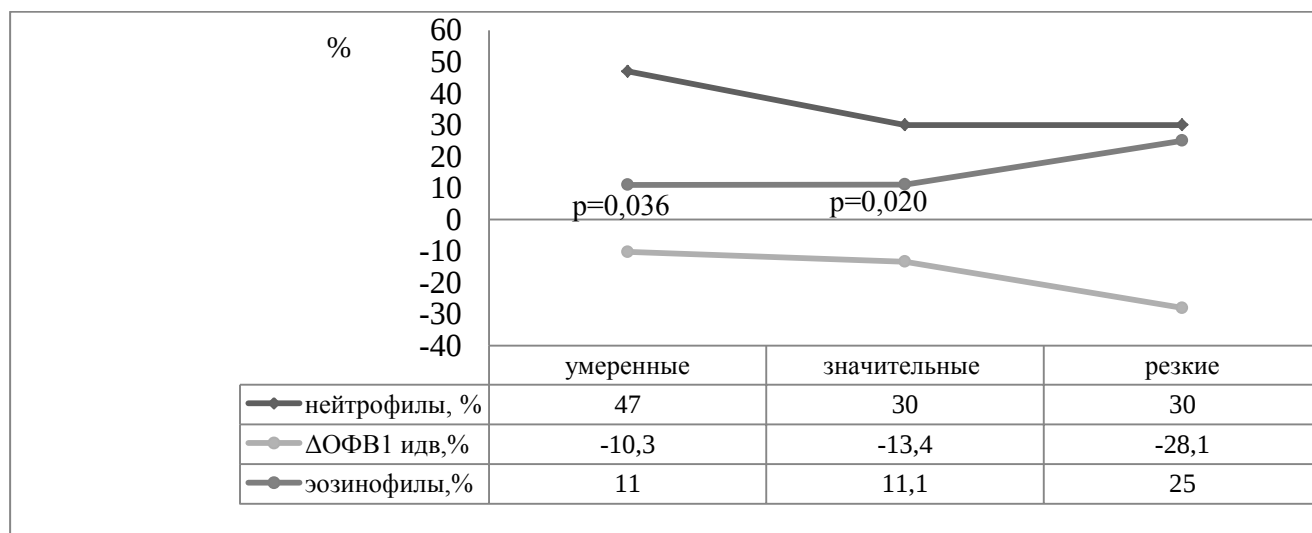


Рисунок 3.15. Количество эозинофилов и нейтрофилов мокроты у больных с ОГДП с разной степенью выраженности реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}$) на пробу ИДВ. Примечание: р - значимость различий показателя в сравнении с больными с резкой выраженной бронхоспазмом на пробу ИДВ

Анализируя содержание гранулоцитов мокроты в группе больных с разной степенью выраженности реакции на пробу ИГР, число эозинофилов не зависело

от тяжести бронхоспазма и было достаточно высоким как среди больных с умеренно выраженным бронхоспазмом, так и среди больных с тяжелой обструкцией после бронхопровокации (рисунок 3.16).

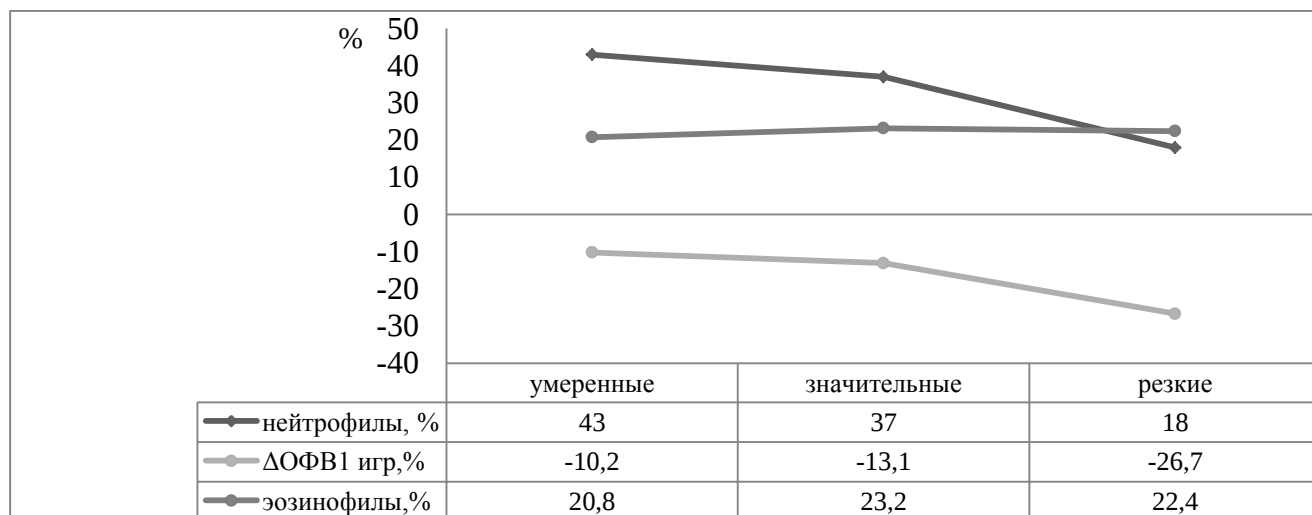


Рисунок 3.16. Количество эозинофилов и нейтрофилов мокроты у больных с разной степенью выраженности реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{игр}}$) на пробу ИГР

Оценивая воспаление бронхов у больных с сочетанной гиперреактивностью на ИДВ и ИГР, в образцах индуцированной мокроты наблюдалось высокое содержание и эозинофилов, и нейтрофилов. В данной группе прослеживалась связь между $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}$ и уровнем нейтрофилов индуцированной мокроты ($r=0,76$ $p=0,027$). На всей совокупности параметров построено регрессионное уравнение с использованием пошаговой линейной регрессии, с включением переменных, которые ассоциированы с ОГДП:

$$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}(\%) = -25,98 + 0,290 \times H(\%),$$

где $H(\%)$ - количество нейтрофилов в индуцированной мокроте, подсчитанные в процентном соотношении. Значимость регрессии составляет 97,28%.

Ввиду ключевой роли нейтрофилов и участия бронхиального эпителия в усилении оксидативного стресса, прогрессировании воспаления дыхательных путей у больных БА, возникает вопрос о возможной связи между отсутствием контроля заболевания, оксидативной реакцией клеток и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей [44,28,37,10,6].

Исследуя показатели оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и в сыворотке крови, были получены следующие результаты. При анализе межгрупповых различий параметров перекисного окисления липидов в КВВ у больных БА с положительной реакцией на ИДВ наблюдались тенденция к более высокому содержанию неокисленных липидов, а также конъюгированных триенов (кетодиенов) (рисунок 3.17) относительно больных не имевших реакции на стимул. Обращает на себя внимание поведение величины E_{206} , а также величины E_{233} , отражающей содержание диеновых конъюгатов, как в единицах оптической плотности, полученное после проведения пробы ИДВ. При сравнении показателей парным методом у пациентов с ОГДП после пробы прослеживалось достоверное увеличение концентрации общих липидов и диеновых конъюгатов (рисунок 3.17), тогда как у больных без гиперреактивности на пробу ИДВ динамика была не достоверной. В группе пациентов с выявленной ОГДП имелась обратная взаимосвязь между базовыми значениями $ОФВ_1(\%)$, $МОС_{75}(\%)$ и концентрацией кетодиенов (E_{278}) в КВВ, измеренных после бронхопровокации ИДВ ($r=-0,43$; $p=0,048$; $r=-0,45$; $p=0,0317$, соответственно). Индекс окисления первичных продуктов ПОЛ ($E_{233/206}$), полученный перед пробой ИДВ коррелировал со степенью выраженности бронхоспазма при пробе ($233/206$ и $\Delta ОФВ_{1ИДВ}$ $r=-0,45$; $p=0,0364$; $233/206$ и $\Delta МОС_{50ИДВ}$ $r=-0,42$; $p=0,0491$). Были обнаружены достоверные корреляционные связи между уровнем контроля заболевания (АСТ) и исходной концентрацией E_{233} ($r=-0,52$; $p=0,0147$), E_{278} ($r=-0,46$; $p=0,0364$), соотношения $E_{233/206}$ ($r=-0,44$; $p=0,045$). На общей группе больных мы наблюдали тесную связь между уровнем контроля заболевания (АСТ), выраженным в баллах и содержанием диеновых конъюгатов выраженных как в единицах оптической плотности ($r=-0,19$; $p=0,016$), так и в нмоль/мл ($r=-0,22$; $p=0,022$).

Оценивая межгрупповые различия параметров перекисного окисления липидов в сыворотке крови (рисунок 3.18), исходно и после проведения пробы ИДВ в единицах оптической плотности статистические различия у больных БА были незначительные. Однако, при количественном анализе в нмоль/мл различия становились более заметными, так в обеих группах больных мы наблюдали увеличе-

ние гидроперекисей липидов после ингаляции дистиллированной воды по отношению к базовым значениям показателя с более значимым приростом показателя у лиц с ОГДП. Они увеличивались с $8,5 \pm 0,81$ до $11,1 \pm 0,71$ и с $8,3 \pm 0,53$ до $9,1 \pm 0,45$ нмоль/мл ($p=0,023$), соответственно у больных с ОГДП и без ОГДП.

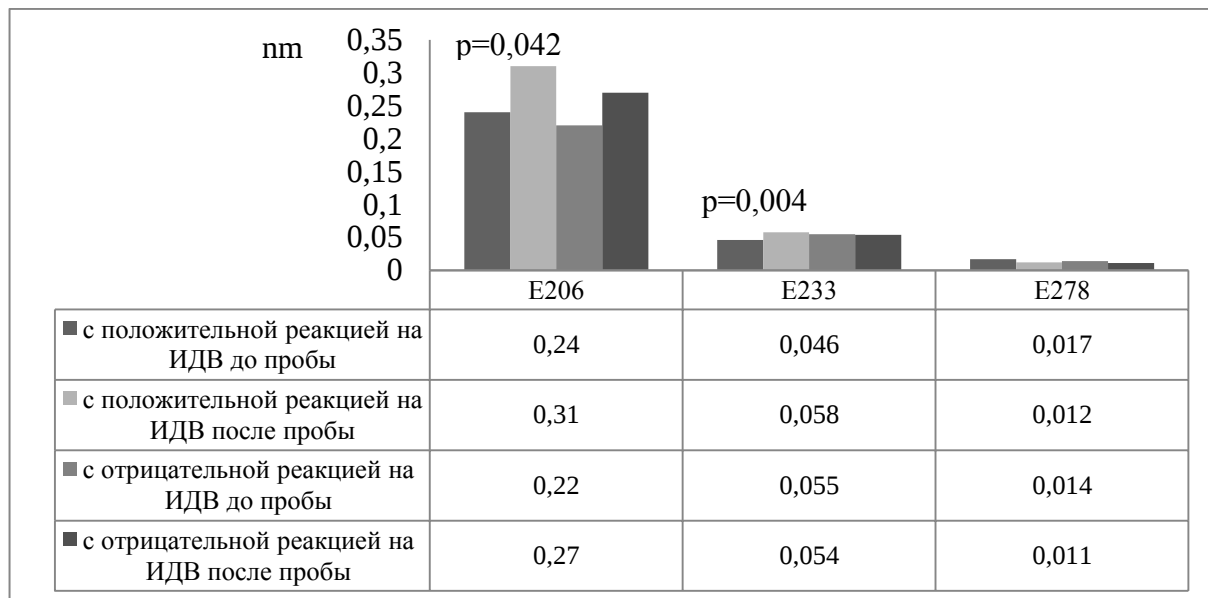


Рисунок 3.17 - Динамика средних значений показателей перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха перед и после пробы с ИДВ.

Примечание: p - значимость различий до и после пробы с ИДВ парный методом

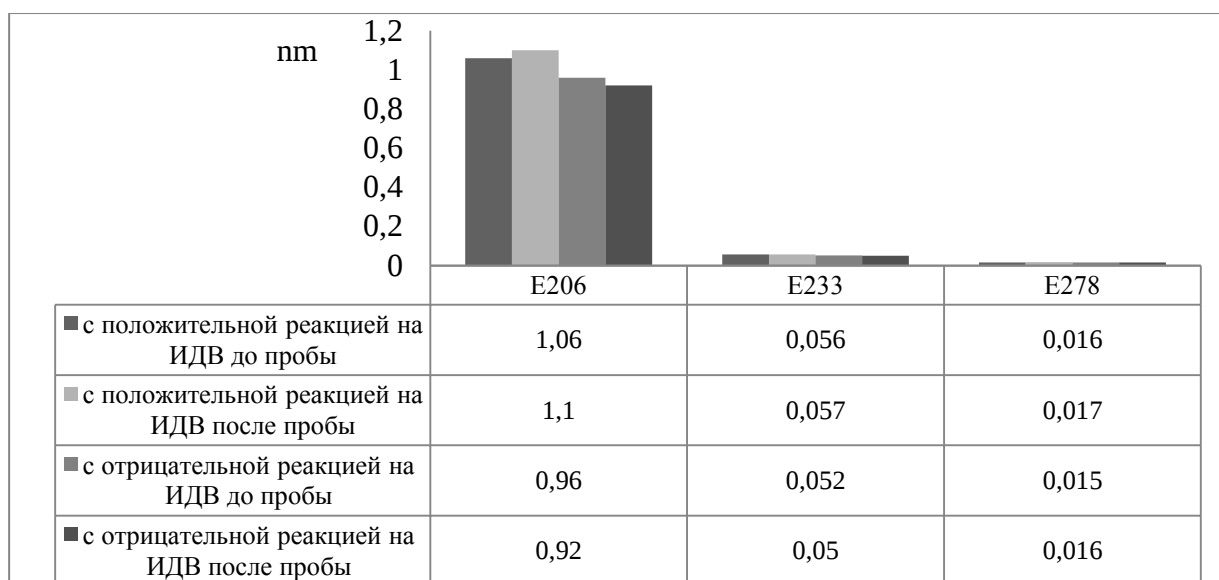


Рисунок 3.18 - Динамика средних значений показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови перед и после пробы с ИДВ

Оценивая динамику церулоплазмينا, как к наиболее активного перехватчика высоко реакционноспособных гипогалоидных оксидантов, значимых колеба-

ний этого показателя после пробы не наблюдалось, прирост составил у больных с осмотической гиперреактивностью бронхов и без ОГДП 12,4 и 8,0% ($p>0,05$).

Оценивая параметры ПОЛ перед и после проведения пробы ИГР, прослеживалась схожая динамика в изменении показателей оксидативного стресса в КВВ у больных с реакцией на ИДВ. У больных с реакцией бронхов на гиперосмолярный раствор более высокое содержание диеновых конъюгатов (E_{233}) и конъюгированных триенов (E_{278}) как до, так и после пробы, с достоверным увеличением E_{278} после бронхопровокации по отношению к пациентам с отрицательной реакцией на данный стимул (рисунок 3.19). Такая же динамика наблюдалась по диеновым конъюгатам при анализе параметров в нмоль/мл и составляла для больных с гиперреактивностью до и после пробы 1,31(0,84; 1,53) и 1,40(0,97; 2,27), для больных без гиперреактивности 1,27(0,99; 1,27) и 1,04(0,69; 1,37), соответственно. Поскольку после бронхопровокации фиксировалось увеличение содержания окисленных липидных продуктов, это отражалось при подсчете соотношения окисленных к неокисленным липидам. Были найдены значимые межгрупповые различия между индексами окисленности липидов, приросты $E_{233/206}$ и $E_{278/206}$ после пробы у пациентов с положительной реакцией на ИГР достоверно превышали таковые в группе пациентов с отрицательной реакцией ($0,23\pm0,027$; $0,11\pm0,015$ $p=0,0046$, соответственно; $0,059\pm0,007$; $0,019\pm0,001$; $p=0,0136$, соответственно). Аналогично пробе с ИДВ, корреляционных взаимосвязей между значениями показателей ВФЛ и исходной концентрацией продуктов перекисного окисления липидов отсутствовала. Однако, была найдена взаимосвязь между степенью контроля БА (АСТ) и значением индекса $E_{278/206}$, рассчитанным после бронхопровокации ИГР ($r=-0,45$; $p=0,0313$).

Показатели перекисного окисления липидов в сыворотке крови у больных БА при пробе с ИГР, измеренные в единицах оптической плотности были не значимы (рисунок 3.18). При анализе величины гидроперекиси липидов в нмоль/мл базовый уровень ГПЛ крови у больных с положительной реакцией на гиперосмолярный стимул показал более высокие значения в сравнении с отрицательной реакцией на пробу $15,9\pm0,67$ и $14,9\pm0,72$ нмоль/мл, соответственно. После бронхо-

провокации концентрация гидроперекисей в обеих группах прирастала, с достоверными отличиями у больных 1 группы, существенно превысив показатель в группе сравнения: $18,3 \pm 1,30$ ($p < 0,05$) и $16,4 \pm 1,10$ нмоль/мл, соответственно. Оценивая динамику церулоплазмينا значимых колебаний этого показателя после пробы не наблюдалось, он составил у больных с ОГДП и без ОГДП $25,6 \pm 2,0$ и $20,5 \pm 1,8$ мг/100мл, соответственно ($p > 0,05$). Была найдена тесная связь между степенью выраженности реакции на пробу ИГР ($\Delta\text{ОФВ}_1$) и содержанием гидроперекисей после пробы ($r = -0,44$; $p = 0,005$), а также базовым ОФВ_1 и E_{206} , после бронхопровокации ($r = -0,30$; $p = 0,045$).

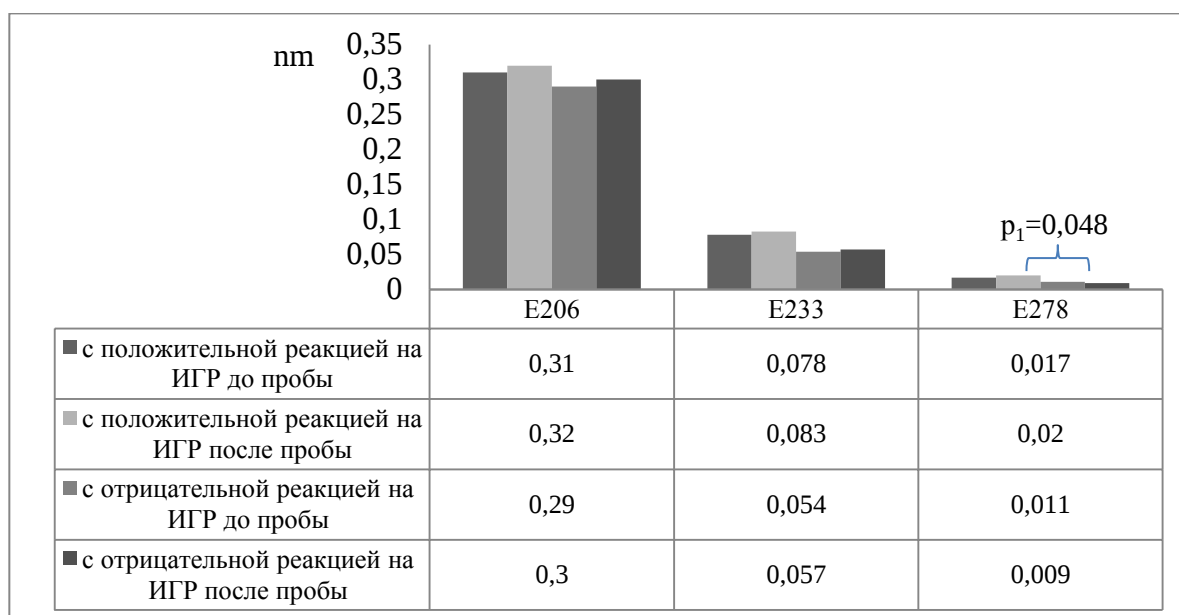


Рисунок 3.19 - Динамика средних значений показателей перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха перед и после пробы с ИГР.

Примечание: p_1 - значимость различий между группами пациентов с положительной и отрицательной реакцией после пробы с ИГР

Обращает на себя внимание, что в общей когорте больных при сравнении межсуточной динамики базовых показателей в КВВ и сыворотке крови было выявлено их значимое нарастание на следующий день после проведения пробы ИДВ. Неспецифический экзогенный стимул вызывал стрессовую реакцию органов дыхания на клеточном уровне, усиливая процессы перекисного окисления липидов, при этом, запущенный механизм окислительного стресса нарастал в по-

следующий день исследования. Для того чтобы определить насколько подвержены этому процессу больные с гиперреактивностью на ИДВ и без таковой, мы оценили изменение параметров оксидантной и антиоксидантной систем в каждой группе по отдельности.

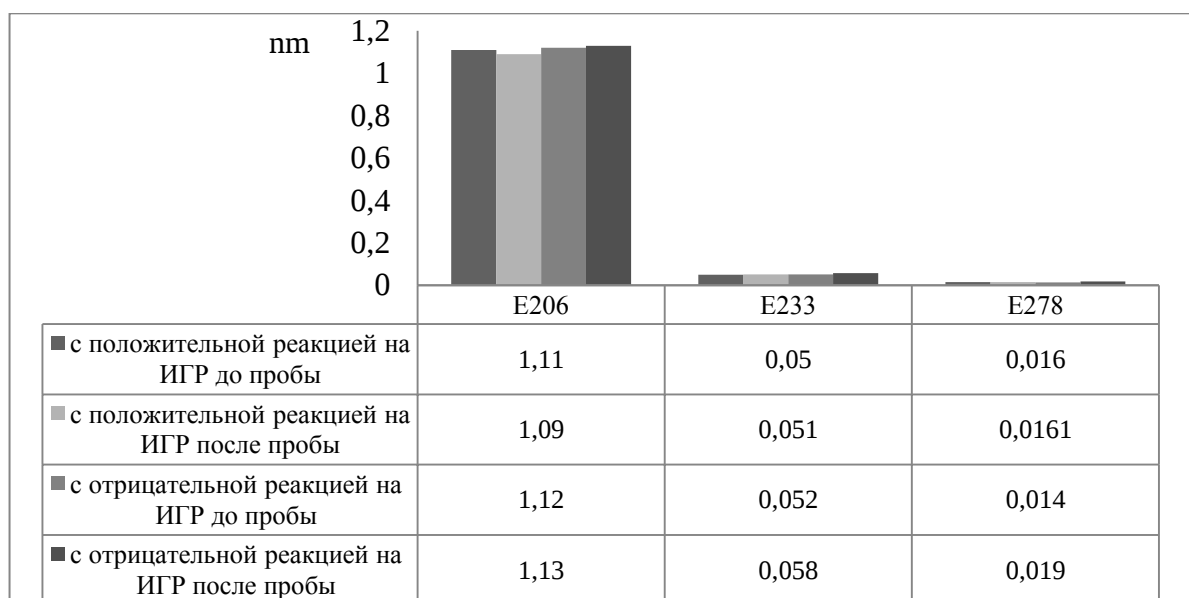


Рисунок 3.20 - Динамика средних значений показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови перед и после пробы с ИГР

Оказалось, что, у больных с ОДГР, после провокации ИДВ наблюдается пролонгация процессов ПОЛ. На рисунке 3.21 представлена межсуточная вариабельность базовых значений показателей ПОЛ в КВВ и сыворотке крови у больных БА с ОГДП. Как видно из рисунка у больных, а следующий день регистрируется двухкратное увеличение продуктов перекисного окисления липидов в КВВ, содержания E_{233} с достоверностью по критерию Манна-Уитни, E_{206} , E_{233} , E_{278} в КВВ по критерию Колмогорова-Смирнова. Также на следующий день наблюдалось достоверное увеличение базовых концентраций гидроперекиси липидов и церулоплазмينا в сыворотке крови. У больных БА без ОГДП изменения в продукции неокисленных липидов, диенов, кетодиенов в КВВ и сыворотке крови, а также гидроперекисей липидов, церулоплазмينا в крови не имели различий.

Таким образом, для больных с гиперреактивностью на осмотические стимулы присуще наличие эозинофильного типа клеточного воспаления в дыхательных

путях с присутствием высокого числа нейтрофилов. У больных с гипоосмотической реактивностью дыхательных путей ухудшение проходимости дистальных бронхов связано с увеличением содержания нейтрофилов мокроты.

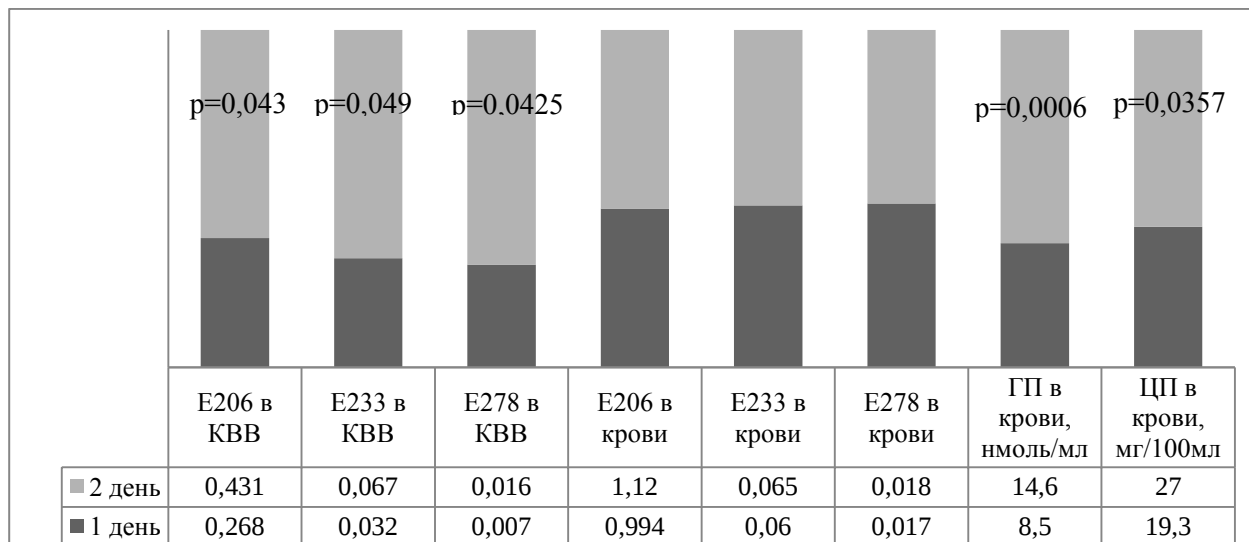


Рисунок 3.21 - Межсуточная динамика базовых средних значений показателей оксидативного стресса в КВВ и сыворотке крови у больных БА с ОГДП.

Примечание: ГП - гидроперекиси липидов, ЦП - церулоплазмин

Кроме того имеется тесная связь между параметрами ПОЛ, проходимостью мелких дыхательных путей, выраженностью реакции бронхов на пробу ИДВ и уровнем контроля БА над заболеванием. Для этих больных характерно увеличение маркеров оксидативного стресса в КВВ после бронхопровокации, и также нарастание продуктов ПОЛ в КВВ и сыворотке крови в течение следующих суток. У больных реагирующих на гиперосмотический стимул ухудшение проходимости дистальных бронхов зависело от количества эозинофилов мокроты, а базовая концентрация продуктов ПОЛ влияла на проходимость бронхов, их реакцию при пробе ИГР.

ГЛАВА 4. СЕЗОННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСМОТИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

4.1. Изменение осмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в контрастные по влажности сезоны года

С целью изучения характера поведения осмотической гиперреактивности дыхательных путей и особенностями влияния на нее относительной влажности окружающего воздуха было проведено двукратное обследование 82 больных БА в сезоны года контрастные по влажности атмосферного воздуха.

Согласно представленной информации из Амурского областного центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, определены месяцы года с температурой воздушной среды выше 0°C, но полярные по относительной влажности атмосферного воздуха. Величина температурного градиента учитывалась с целью исключения интерферирующего влияния данного метеопараметра на дыхательные пути при его отрицательных значениях. Было определен сезон с низкой (СНВ) и высокой относительной влажностью атмосферного воздуха (СВВ). СНВ включал весенние месяцы апрель, май и осенний месяц сентябрь, с относительной влажностью воздуха менее 70%. СВВ включал летние месяцы (июнь-август) с влажностью окружающего воздуха более 70%.

Из 82 больных обследованных в СНВ изменённая бронхиальная реактивность выявлена у 19 (23,2%) человек, из них у 12 (14%) человек регистрировалась бронхоспастическая реакция на гипоосмотический стимул по данным пробы ИДВ. В период СВВ наблюдалось увеличение числа лиц, с чрезмерной реакцией бронхов на пробу ИДВ, которая определялась у 41 (50%) больного ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$), из них у 33 (40%) человек ($\chi^2=12,3$; $p<0,001$) зафиксировано достоверное снижение ОФВ₁ (более 10%) в ответ на ингаляционный стимул. У 7 больных в

СНВ и у 8 больных в СВВ после бронхопровокационного тестирования с ИДВ было отмечен прирост $ОФВ_1$ относительно исходного значения, которое выходило за пределы воспроизводимости, что свидетельствовало о парадоксальной реакции на бронхопровокацию. На рисунке 4.1 показано соотношение больных в общей группе с учётом реакции бронхов на ИДВ для каждого из сезонов.

При оценке основных клинически значимых симптомов астмы по общей группе больных выявлены достоверные отличия в частоте их проявлений. В период СВВ пациенты чаще испытывали эпизоды затруднённого дыхания, как в дневное ($\chi^2=6,4$; $p<0,05$), так и в ночное время ($\chi^2=4,9$; $p<0,05$), уровень контроля над астмой согласно АСТ статистически значимо снижался (рисунок 4.2).

Анализ динамики основных параметров спирометрии у больных общей группы позволил выявить статистически значимые различия по всем скоростным показателям (таблица 4.1). В месяцы с высокой влажностью окружающего воздуха значения $ОФВ_1$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$ были достоверно ниже, чем в период с низкой влажностью воздуха, а при проведении бронходилатационного теста с β_2 -агонистом отмечается выраженный прирост по показателям, отражающим бронхиальную проходимость (таблица 4.1).

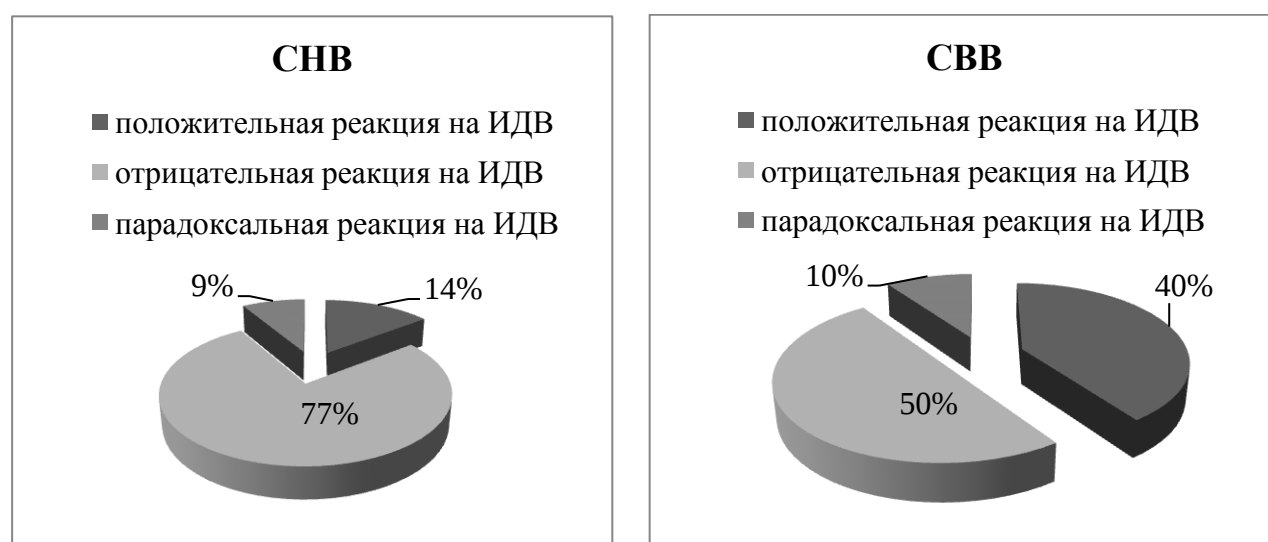


Рисунок 4.1 - Распределение больных БА в общей группе по результатам бронхопровокационной пробы с ИДВ (% от общего числа больных)

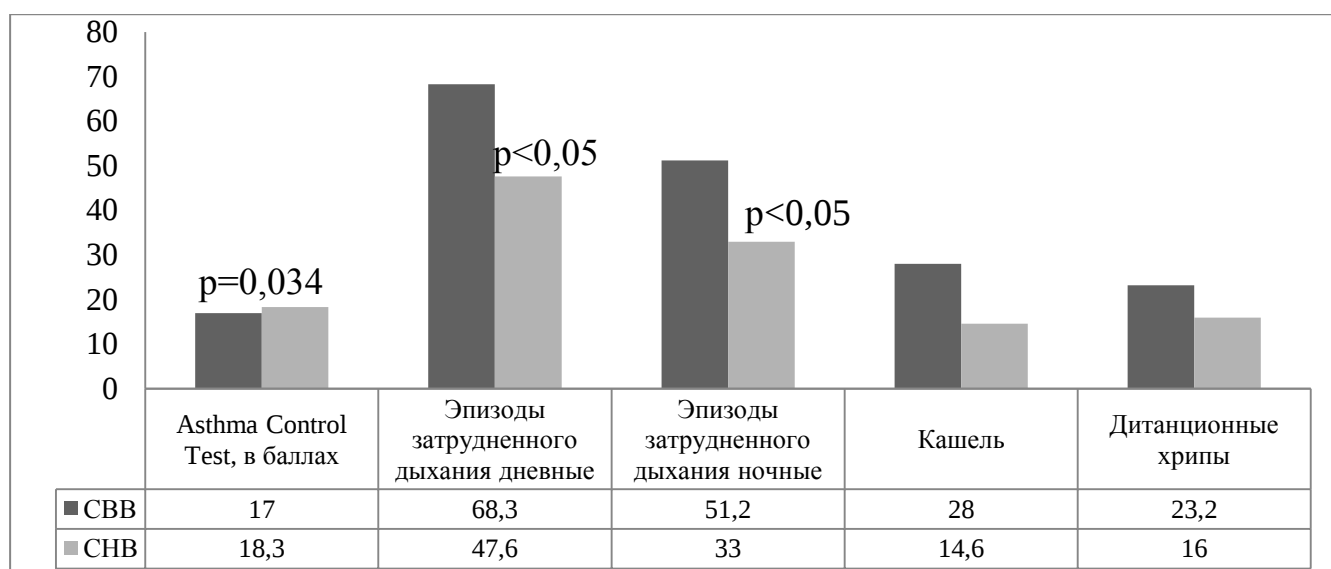


Рисунок 4.2. - Динамика Asthma Control Test (в баллах) и клинических симптомов астмы (% от общего числа больных в группе) в контрастные по влажности сезоны года

Таблица 4.1 - Динамика показателей ПОФВ ($M \pm m$), (Me (Q1; Q3))

Показатель	CBV (n=82)	CHV (n=82)	Значимость
ФЖЕЛ (% долж.)	104,4±2,0	118,6±13,7	p=0,2841
ОФВ ₁ (% долж.)	93,8±2,3	98,2±2,2	p=0,0233
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (% долж.)	89,7±1,2	93,4±1,0	p=0,0013
ПОС (% долж.)	101,1±2,8	102,5±2,9	p=0,6298
МОС ₅₀ (% долж.)	67,4±3,1	75,1±3,2	p=0,0076
МОС ₇₅ (% долж.)	55,8±3,3	62,9±3,3	p=0,0147
СОС ₂₅₋₇₅ (% долж.)	63,9±3,3	72,9±3,5	p=0,0061
ΔОФВ _{1β2-агонист} (%)	9,0 (4,0; 19,3)	6,1 (2,4; 11,8)	p=0,0172
ΔМОС _{50 β2-агонист} (%)	28,3 (15,7; 54,3)	19,5 (6,0; 36,0)	p=0,0052
ΔМОС _{25-75 β2-агонист} (%)	29,0 (10,7; 62,1)	19,0 (6,0; 30,2)	p=0,025

Также в СВВ у больных БА отмечается статистически значимое увеличение лабильности бронхов в ответ на гипоосмотический стимул. На рисунке 4.3 отображены средние значения степени отклонения (Δ , %) основных спирометрических показателей после бронхопровокационного теста с ИДВ по общей группе, полученные в периоды с высокой и низкой относительной влажностью окружающего воздуха. При проведении корреляционного анализа на общей когорте больных БА в период СВВ выявлена тесная взаимосвязь между исходными значениями параметров бронхиальной проходимости и выраженностью реакции бронхов (Δ ОФВ₁)

на пробу с ИДВ: $\Delta\text{ОФВ}_1$ и $\Delta\text{ОФВ}_1$ ($r=0,22$; $p=0,044$), МОС_{50} и $\Delta\text{ОФВ}_1$ ($r=0,28$; $p=0,01$), МОС_{75} и $\Delta\text{ОФВ}_1$ ($r=0,37$; $p=0,0426$), СОС_{25-75} и $\Delta\text{ОФВ}_1$ ($r=0,32$; $p=0,004$). В период СНВ не выявлено корреляционных взаимосвязей между показателями, отражающими проходимость дыхательных путей и реакцией бронхов на ИДВ.

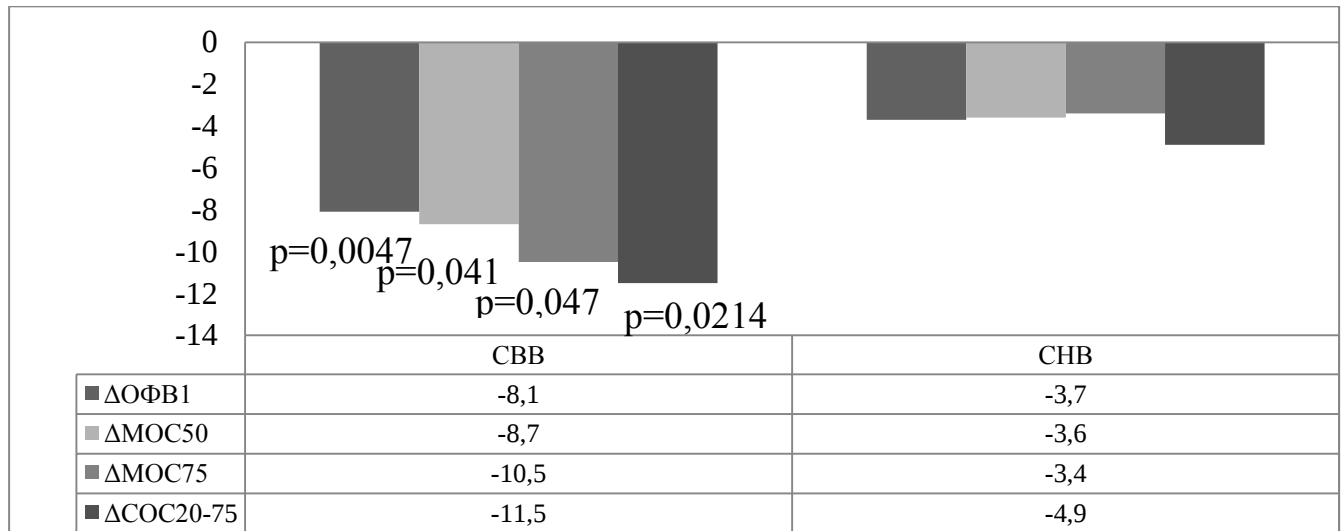


Рисунок 4.3. - Динамика отклонения показателей ПОФВ у больных БА (общая группа) после пробы с ИДВ в контрастные по влажности сезоны года

В каждом из представленных сезонов была изучена реакция бронхов на провокационный тест с ИДВ отдельно, в группе больных с положительной реакцией на пробу с ИДВ (1 группа, 33 человека) и отрицательной реакцией на ИДВ (2 группа, 41 человек) в сезон высокой влажности, в 3 (12 человек) и 4 группе (63 человека) с положительной и отрицательной реакцией на ИДВ, в сезон низкой влажности. На рисунке 4.4 показаны изменения параметров бронхиальной проходимости в ответ на бронхопровокационную пробу с гипоосмотическим стимулом для каждой из групп. Пациенты с парадоксальной реакцией дыхательных путей на ИДВ в СВВ (8 человек) и СНВ (7 человек), где среднее значение $\Delta\text{ОФВ}_1$ составило $9,4 \pm 1,4\%$ и $12,1 \pm 3,3\%$ были исключены из дальнейшего статистического анализа. Последующий статистический анализ осуществлялся только для групп пациентов с истинной положительной и отрицательной реакцией на бронхопровокационный тест с ИДВ.

При оценке исходных параметров ВФЛ у больных БА 1 и 2 групп установ-

лены статистически значимые различия по основным показателям (таблица 4.2). В месяцы с высокой влажностью окружающего воздуха пациенты с выявленной осмотической гиперреактивностью дыхательных путей имели более низкие значения показателей бронхиальной проходимости в сравнении с пациентами, не отреагировавшими на гипоосмотический стимул (таблица 4.2). В период СНВ достоверные различия между пациентами 3 и 4 групп имелись только по значению СОС_{25-75} . Сравнительный анализ динамики ОФВ_1 при проведении бронходилатационного теста с β_2 -агонистом позволил выявить статистически значимые различия между 1 и 2 (таблица 4.2), 3 и 4 группами пациентов (таблица 4.2).

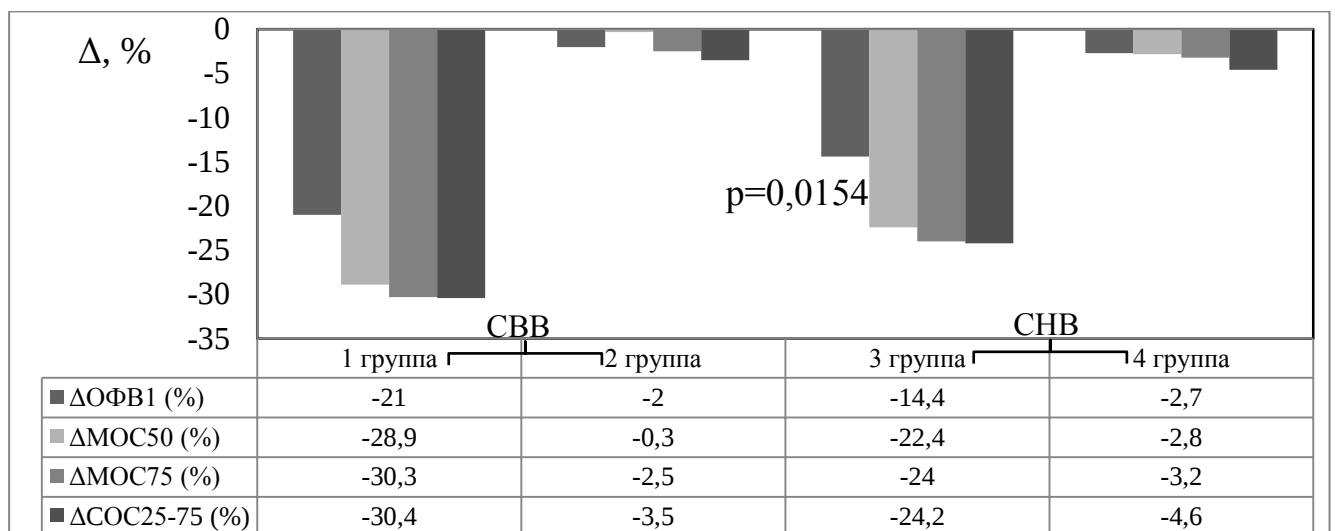


Рисунок 4.4 - Динамика отклонения показателей ПОФВ у больных БА с положительной и отрицательной реакцией на пробу с ИДВ в сезоны с высокой и низкой влажностью окружающего воздуха. Примечание: p - значимость различий между 1 и 3 группой

Проведя сравнительную оценку параметров, отражающих бронхиальную проходимость в группах пациентов с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей (1 и 3 группы) были выявлены статистически значимые различия как исходных значений показателей ПОФВ, так и по степени их отклонения после бронхопровокационной пробы с ИДВ. Пациенты 1 группы, обследованные во влажный сезон имели достоверно более низкие значения ОФВ_1 , МОС_{50} , МОС_{75} и СОС_{25-75} в сравнении со значениями данных показателей у пациентов 3 группы ($p=0,02$; $p=0,015$; $p=0,002$; $p=0,04$, соответственно). Во влажный сезон у больных

наблюдалось статистически значимое увеличение выраженности реакции на ИДВ (рисунок 4.4) и достоверно высокая степень бронходилатационного ответа на ингаляцию β_2 -агониста ($p=0,0009$).

Таблица 4.2 - Сравнительная характеристика показателей ВФЛ у больных БА с разными типами реакции на ИДВ в СВВ ($M \pm m$)

Показатель	Сезон СВВ		Сезон СНВ	
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ФЖЕЛ (% долж.)	96,1 $\pm$ 2,1	105,5 $\pm$ 3,2 $p=0,0305$	99,4 $\pm$ 4,8	106,1 $\pm$ 2,2 $p_1=0,212$
ОФВ ₁ (% долж.)	79,3 $\pm$ 1,9	99,5 $\pm$ 3,4 $p=0,0001$	89,3 $\pm$ 4,5	99,8 $\pm$ 2,5 $p_1=0,0833$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (% долж.)	81,1 $\pm$ 1,9	93,5 $\pm$ 1,3 $p=0,00001$	92,6 $\pm$ 3,2	94,1 $\pm$ 1,2 $p_1=0,6125$
ПОС (% долж.)	80,1 $\pm$ 3,1	107,1 $\pm$ 4,4 $p=0,0001$	90,1 $\pm$ 5,2	105,3 $\pm$ 3,5 $p_1=0,0731$
МОС ₅₀ (% долж.)	47,8 $\pm$ 2,5	76,3 $\pm$ 4,5 $p=0,0001$	63,4 $\pm$ 7,5	78,6 $\pm$ 3,8 $p_1=0,1038$
МОС ₇₅ (% долж.)	40,3 $\pm$ 2,5	63,8 $\pm$ 5,4 $p=0,0014$	59,1 $\pm$ 5,8	64,7 $\pm$ 3,9 $p_1=0,5531$
СОС ₂₅₋₇₅ (% долж.)	45,8 $\pm$ 3,1	73,2 $\pm$ 5,1 $p=0,0001$	54,4 $\pm$ 8,4	76,5 $\pm$ 4,0 $p_1=0,0276$
Δ ОФВ _{1β_2-агонист} (%)	18,2 (8,0;31,2)	5,5 (4,0;11,0) $p=0,0009$	14,6 (1,2;23,1)	6,0 (2,4;10,9) $p_1=0,0025$

Примечание: p - значимость различий между 1 и 2 группами, p_1 - значимость различий между 3 и 4 группами

Дополнительным критерием ухудшения течения заболевания и, как следствие, потеря контроля в СВВ был анализ клеточного состава индуцированной мокроты. У больных БА, не реагировавших на ИДВ, не было достоверных различий в количестве клеток, содержащихся в образцах мокроты, собранных в СНВ и СВВ (таблица 4.3). У данных пациентов паттерн клеточного бронхиального воспаления характеризовался повышенным содержанием количества гранулоцитов - эозинофилов и нейтрофилов не зависимо от сезона года.

Больные БА с ОГДП, также имели высокий уровень эозинофилов и нейтрофилов, однако в СВВ при высокой эозинофилии прослеживалось достоверное увеличение уровня нейтрофилов на фоне снижения макрофагов (таблица 4.3).

Учитывая тот факт, что данные пациенты в СВВ имеют более низкие значения показателей бронхиальной проходимости (таблица 4.3) и плохой контроль БА, то данный тип воспаления (с превалированием нейтрофильного компонента) способствовал более тяжелому течению заболевания [28,25,10,6].

Таблица 4.3 - Клеточный состав мокроты (в %) у больных БА с гиперреактивностью бронхов на пробу ИДВ и без ОГДП в контрастные сезоны года ($M \pm m$)

Параметр	Больные без ОГДП в СВВ/СНВ		Больные с ОГДП в СВВ/СНВ	
	2 группа	4 группа	1 группа	3 группа
Цитоз	3,0 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 0,5 p=0,26	3,2 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,5 p ₁ =0,5956
нейтрофилы	41,4 $\pm$ 5,1	33,8 $\pm$ 6,1 p=0,27	48,5 $\pm$ 5,4	26,6 $\pm$ 4,4 p ₁ =0,0004
макрофаги	31,3 $\pm$ 4,7	39,8 $\pm$ 5,7 p=0,13	28,2 $\pm$ 3,9	42,9 $\pm$ 4,9 p ₁ =0,0036
эозинофилы	21,1 $\pm$ 3,9	20,5 $\pm$ 3,5 p=0,93	19,1 $\pm$ 3,6	22,4 $\pm$ 3,9 p ₁ =0,584
лимфоциты	2,6 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3 p=0,44	2,5 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,4 p ₁ =0,1975

Примечание: p - значимость различий между 2 и 4 группами, p₁ - значимость различий между 1 и 3 группами

При проведении индивидуального анализа результатов бронхопровокационного теста с ИДВ было отмечено, что из всей совокупности обследованных у 31 (38%) больного реакция бронхов на ИДВ носила отрицательных характер, как в сухой, так и во влажный сезон (истинно отрицательные). У 35 (43%) пациентов была выявлена осмотическая гиперреактивность дыхательных путей в СВВ и/или в СНВ. Чрезмерная реакция бронхов на гипоосмотический стимул у этих пациентов носила либо перманентный характер (12 человек; 14,6%), либо флюктуирующий (23 человека; 47,6%).

Далее, был проведён сравнительный анализ клинического течения астмы отдельно у группы больных (35 человек) с выявленной (перманентной и флюктуирующей) осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в полярные сезоны с высокой и низкой относительной влажностью атмосферного воздуха в теплый сезон года. Оказалось, что в период СВВ больные имели более выражен-

ные симптомы со стороны органов дыхания (рисунок 4.5) по отношению к СНВ. В сезон с высокой относительной влажностью окружающего воздуха число больных, предъявляющих жалобы со стороны дыхательных путей, увеличение числа симптомов и ухудшение своего состояния наблюдалось порядка 87% случаев, тогда как в сезон низкой влажности только в 37,1% ($\chi^2=17,68$; $p<0,001$).

Анализируя сведения, полученные путём анкетного опроса, клинически значимыми симптомами для этих больных являлись затрудненное дыхание, слышимые (дистанционные) хрипы при дыхании, реже кашель, которые пациенты наблюдали у себя в повседневной жизни при увеличении влажности (рисунок 4.5). Как видно из рисунка, повышение влажности окружающей среды приводило к увеличению числа эпизодов затрудненного дыхания, различных по интенсивности, в двое превышавших значение, полученное в сезон низкой влажности ($\chi^2=4,63$; $p<0,05$). Так, у 5 больных (14,3%) при резком увеличении содержания влаги в форме мелкодисперсного аэрозоля в атмосферном воздухе (после проливных дождей, тумана) возникали тяжёлые приступы удушья. Кроме того, во влажный сезон значимо увеличивалось число лиц, испытывающих ночные симптомы астмы ($\chi^2=12,87$; $p<0,001$).

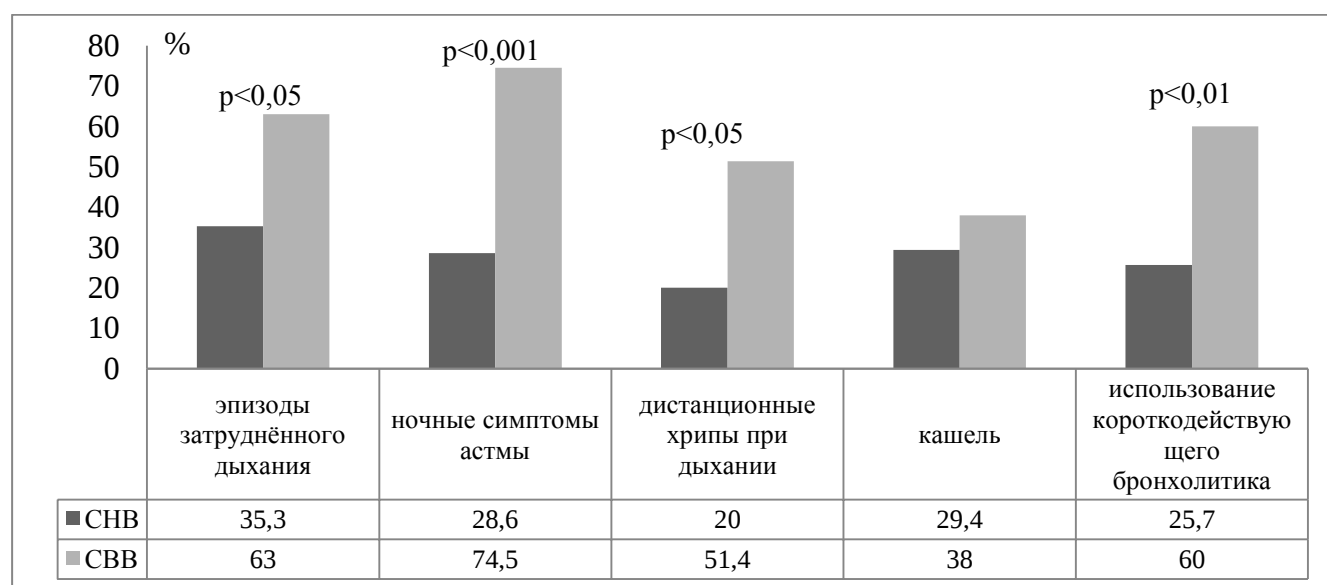


Рисунок 4.5 - Респираторные симптомы, использование КДБА у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в контрастные по влажности сезоны года (% от общего числа больных в группе)

Обращает на себя внимание, что практически в 50% случаев во влажный сезон дыхательный дискомфорт у больных сопровождался слышимыми (дистанционных) хрипами при дыхании ($\chi^2=6,22$; $p<0,05$) (рисунок 4.5), а 60% больных нуждались в постоянном дополнительном приёме ингаляционных короткодействующих бронхолитиков, для купирования симптомов астмы ($\chi^2=7,06$; $p<0,01$). Число лиц, прибегавших к экстренной помощи КДБА в период высокой влажности практически увеличивалось в 2,5 раза, что косвенным образом могло свидетельствовать о меньшей эффективности принимаемой больными базисной противовоспалительной терапии. Это подтверждается данными АСТ.

Согласно результатам опроса больных по тесту АСТ, лицам с осмотической гиперреактивностью бронхов в месяцы с высокой влажностью окружающего воздуха в меньшей степени удавалось контролировать своё заболевание, относительно полярного сезона. Среднее значение баллов АСТ-теста по группе в СНВ составило $19,2\pm0,6$ баллов, тогда как в СВВ эти пациенты имели результат $17,1\pm0,8$ баллов ($p=0,0485$). В период сезона с высокой влажностью окружающего воздуха 60% больных имели контроль над астмой менее 20 баллов по результатам Asthma Control Test. Доля таких больных в сезон с низкой влажностью окружающего воздуха была в 2 раза меньше и составляла 32% ($\chi^2=4,41$; $p<0,05$).

Оценивая динамику клеточного воспаления в мокроте в контрастные по влажности сезоны, у этих больных на фоне высокой эозинофилии присутствовал выраженный нейтрофильный компонент. Если количество эозинофилов, в СНВ, так и в СВВ значимо не менялось и составило $12,9(8,7;25,6)$ и $17,0(6,4; 33,9)\%$, $p>0,05$), соответственно, то по нейтрофилам прослеживалась достоверное их увеличение в сезон высокой влажности, так в СНВ содержание нейтрофилов мокроты составило $32,2 (17,8; 40,4)\%$, в СВВ - $48,5 (24,8; 61,6)\%$ ($p=0,039$).

Сравнительная оценка показателей, отражающих проходимость дыхательных путей в сезон с высокой и низкой относительной влажностью атмосферного воздуха, у этих больных показала достоверную отрицательную динамику во влажный сезон (таблица 4.4). В период СНВ у данных пациентов средние значения параметров бронхиальной проходимости оставались в пределах нормального

диапазона, тогда как в период СВВ происходило значимое их снижение, с более выраженной обструкцией на уровне дистальных бронхов (МОС_{50} , МОС_{75} , СОС_{25-75}). Об ухудшении контроля над БА во влажный сезон свидетельствовал и более выраженный прирост ОФВ_1 после ингаляции короткодействующего β_2 -агониста.

Таблица 4.4 - Параметры ВФЛ у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в контрастные сезоны года ($M \pm m$), (Me (Q1; Q3))

Показатель	СВВ (n=35)	СНВ (n=35)	Значимость
ОФВ_1 (% долж.)	$88,6 \pm 2,7$	$96,9 \pm 2,8$	$p=0,0345$
$\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ (% долж.)	$87,2 \pm 1,6$	$91,7 \pm 1,4$	$p=0,0391$
МОС_{50} (% долж.)	$61,4 \pm 3,9$	$71,3 \pm 4,1$	$P_k=0,0376$
МОС_{75} (% долж.)	$49,5 \pm 3,8$	$58,9 \pm 3,7$	$P_u=0,0418$
СОС_{25-75} (% долж.)	$57,3 \pm 4,2$	$68,7 \pm 4,1$	$P_u=0,0436$
$\Delta \text{ОФВ}_{1(\beta_2\text{-агонист})}$ (%)	13,4 (8,0; 24,1)	6,1 (3,0; 13,0)	$p_u=0,018$

Примечание: P_k - критерий Колмогорова-Смирнова, P_u - критерий Манна-Уитни

Таким образом, для осмотической гиперреактивности дыхательных путей свойственна выраженная сезонная флуктуация. С наступлением СВВ увеличивается количество больных БА, реагирующих на бронхопровокацию дистиллированной водой, практически в два раза. В данный период года у больных БА с ОГДП снижаются показатели ВФЛ, появляется высокая лабильность бронхов в ответ на КДБА, а также значительно увеличивается выраженность реакции на пробу ИДВ. Клинически это отражается в увеличении частоты эпизодов затруднённого дыхания испытываемых больными в повседневной жизни, что приводит к ухудшению контроля БА на фоне приема стандартной базисной терапии ИГКС.

4.2. Динамика осмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой на протяжении одного года

Для изучения комплексного влияния параметров физического состояния атмосферы на ВФЛ и осмотическую реактивность дыхательных путей было проведено динамическое наблюдение параметров ежемесячно на протяжении года.

С этой целью 129 больным БА в течение года оценивалась функция внешнего дыхания и реактивность дыхательных путей на пробу ИДВ. Полученные среднемесячные результаты функциональных методов исследования сопоставлялись со среднемесячными значениями температуры и относительной влажности атмосферного воздуха.

Неспецифическая осмотическая реактивность у больных БА общей группы в годичной динамике имела два четко выраженных пика, характеризующихся максимальной степенью падения среднего значения ОФВ_1 (-11,4% и -14,3%) в ответ на ИДВ (рисунок 4.6). Первый пик приходился на зимний месяц с низкой температурой и относительной влажностью воздуха (февраль), второй пик регистрировался летние месяцы с наиболее высоким температурным и влажностным градиентом: июль-август. Нужно отметить, что в апреле, мае, сентябре и октябре реакция бронхов на осмотический стимул была минимальная и на рисунке 4.6 изображена в виде плато.

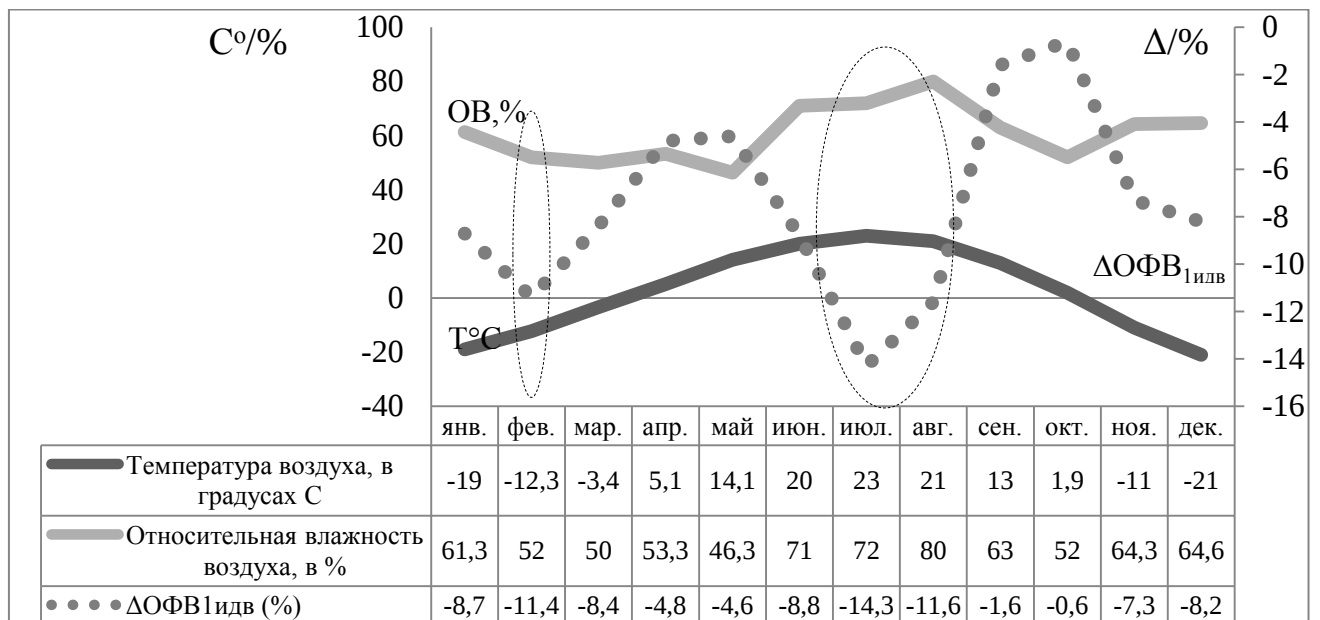


Рисунок 4.6. - Годовая динамика температуры (Т), относительной влажности (ОВ) атмосферного воздуха и реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{идв}}$) в ответ на пробу ИДВ у больных БА (общая группа)

Мы выделили из общей группы 68 больных БА с верифицированной осмотической гиперреактивностью дыхательных путей на основании функциональных

критериев ($\Delta\text{ОФВ}_1$ после ИДВ $\leq -10\%$) для оценки годичной динамики ВФЛ и реактивности бронхов на гипоосмотический стимул.

У этих больных в течение года прослеживалась схожая с общей группой тенденция, но имелись более выраженные сдвиги осмотической реактивности бронхов при пробе с ИДВ, поскольку у данных больных были только однонаправленные падения показателей ВФЛ в ответ на бронхопровокационный тест с гипоосмотическим стимулом (рисунок 4.7).

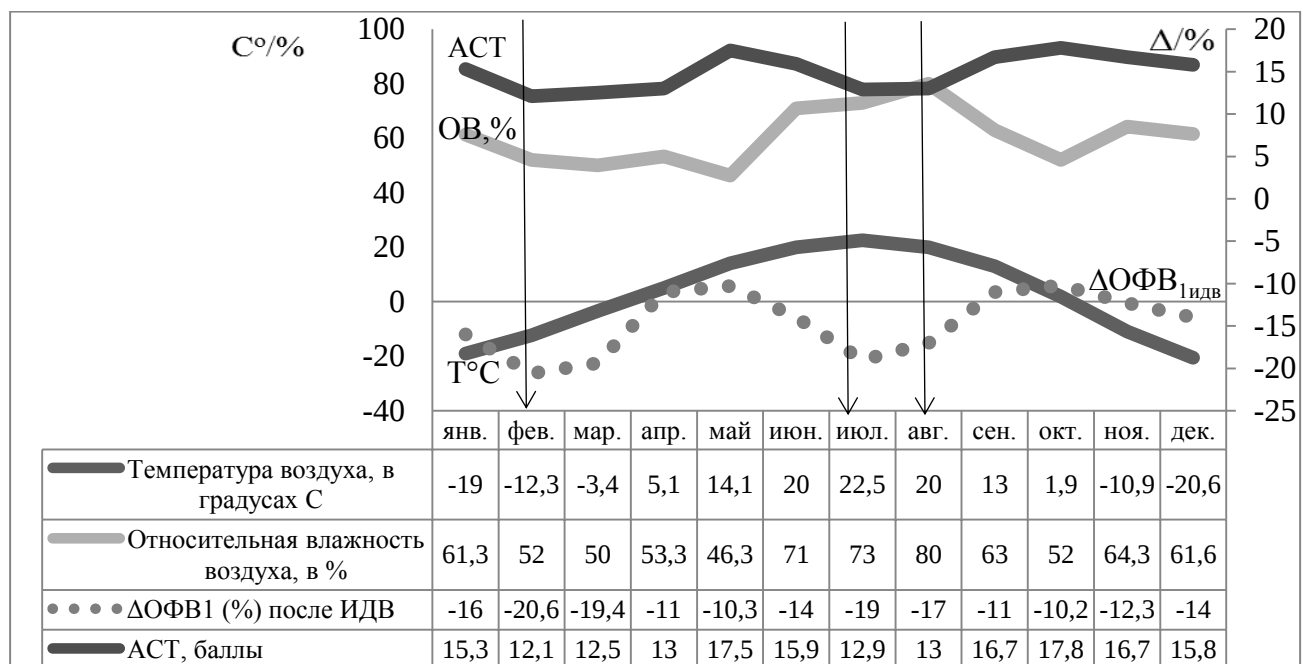


Рисунок 4.7. - Годовая динамика температуры (Т), относительной влажности (ОВ) атмосферного воздуха и реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{идв}}$) в ответ на пробу ИДВ у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.

Фазы выраженного падения ОФВ_1 после бронхопровокационной пробы с ИДВ так же приходились на тот же зимний и летние месяцы (-20,6%; -19%) (рисунок 4.7). В апреле, мае, сентябре и октябре реакция бронхов на гипоосмотический стимул была минимальной (рисунок 4.7). Кривая динамики уровня контроля БА по данным АСТ практически повторяла кривую соответствующую средним значениям $\Delta\text{ОФВ}_1$ (рисунок 4.7). Самый низкий уровень контроля у больных БА был в июле-августе и феврале-марте, в эти периоды отмечался и максимально выраженный бронхиальный ответ на бронхопровокацию ИДВ ($\Delta\text{ОФВ}_1$ после ИДВ) (ри-

сунок 4.7). Надо отметить, что у больных с ОГДП положительный ответ на пробу ИДВ сохранялся на протяжении всего года, что может объяснять и то, что контроль БА так и не был достигнут.

Оценивая изменения проходимости дыхательных путей на протяжении года, наблюдалась определённая закономерность среди показателей, отражающих проходимость крупных и мелких бронхов (ОФВ_1 и СОС_{25-75}). Ухудшение бронхиальной проходимости регистрировалось с ноября по февраль, в период понижения температуры и влажности окружающего воздуха (рисунок 4.8). Второе ухудшение проходимости бронхов регистрировалось с июня по август, в сезон начала высоких температур и относительной влажности атмосферного воздуха, которые именно в летние месяцы достигают своих максимальных значений. Аналогичные изменения в этот период времени наблюдались по величинам Reff_{ex} и ООЛ, измеренным при бодиплетизмографии (рисунок 4.9).

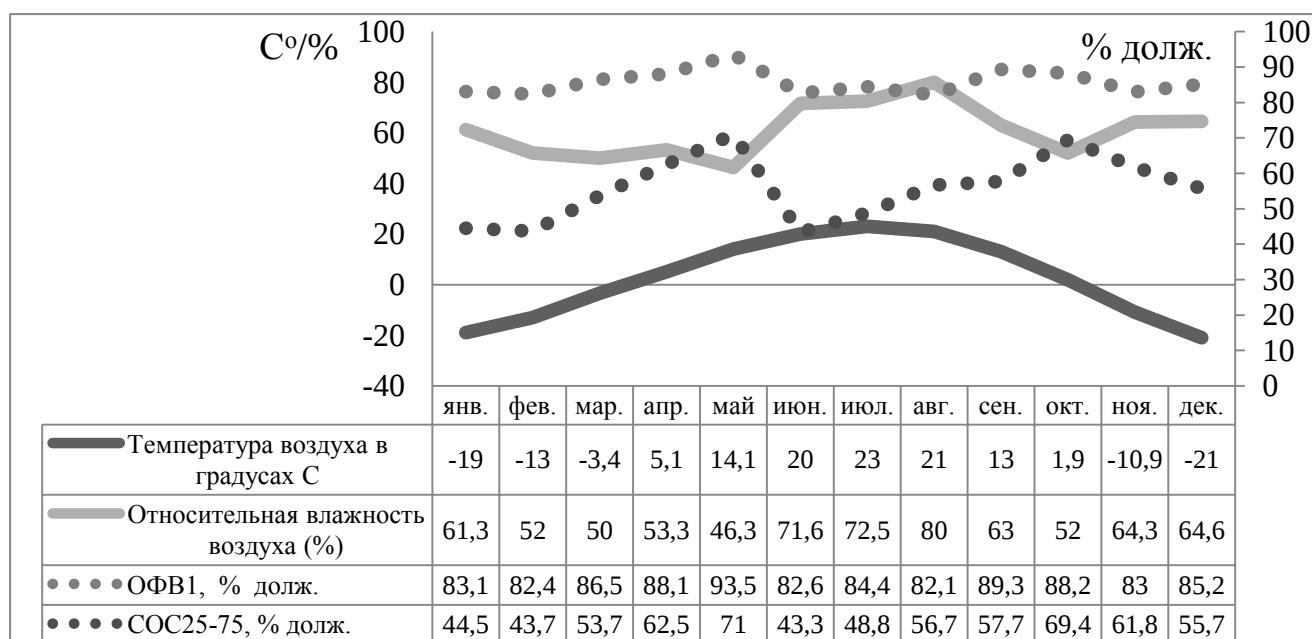


Рисунок 4.8 - Годовая динамика базовых показателей ОФВ_1 и СОС_{25-75} у больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов

Отмеченная выше визуальная связь между сезонными колебаниями температуры и влажности окружающего воздуха и динамикой параметров функции внешнего дыхания, реактивности дыхательных путей на ИДВ, была подтверждена

путём корреляционного анализа. Так, выявлена обратная зависимость между среднегодовыми значениями уровня относительной влажности воздуха и базовым значением $ОФВ_1$, $\Delta ОФВ_{ИДВ}$ ($r=-0,63$; $p<0,05$; $r=-0,64$; $p<0,05$) и прямая взаимосвязь с ООЛ ($r=0,85$; $p<0,05$). Следует подчеркнуть, что среднегодовые изменения $\Delta ОФВ_{ИДВ}$ тесно взаимосвязаны с базовым уровнем показателей бронхиальной проходимости как крупных ($ОФВ_1$, $r=0,63$; $p<0,05$) так и мелких ($СОС_{25-75}$, $r=0,74$; $p<0,05$) дыхательных путей.

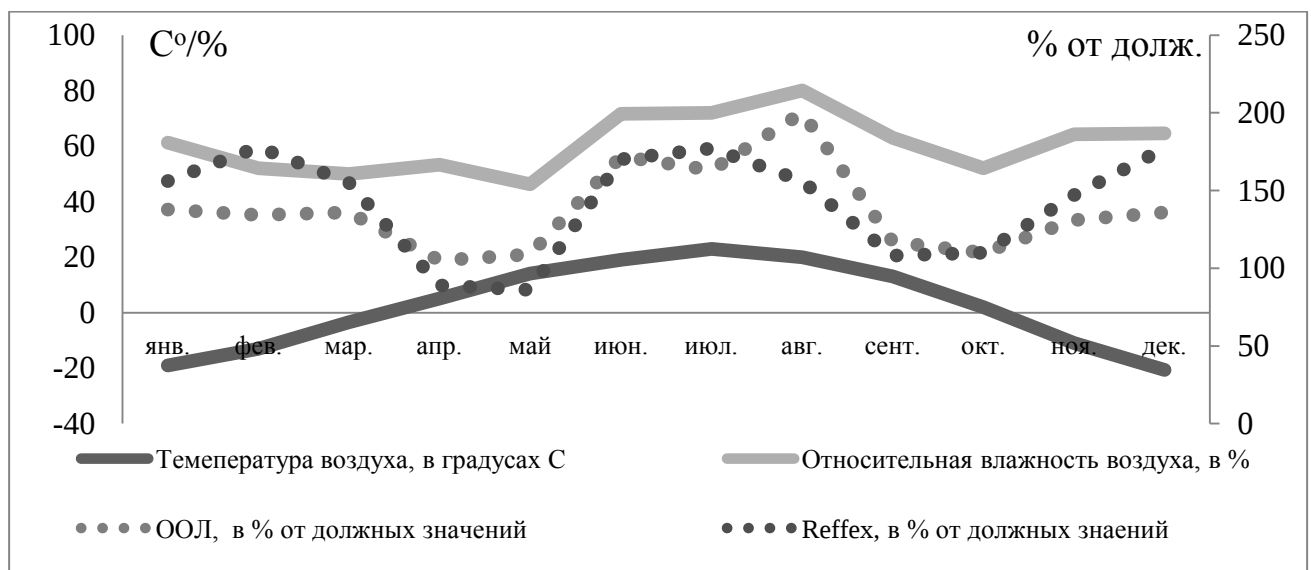


Рисунок 4.9 - Годовая динамика показателей бодиплетизмографии (ООЛ, $Reff_{ex}$) у больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов

Был проведен двухфакторный регрессионный анализ, построен график (рисунок 4.10) который наилучшим образом характеризовал количественную зависимость между колебанием в течение года среднемесячных значений относительной влажности атмосферного воздуха (ОВ, %) и величиной реакции дыхательных путей на бронхопровокационную пробу с ИДВ ($\Delta ОФВ_1$, %). Уравнение для данной регрессии имеет следующий вид: $ОВ (\%) = -99,2695 - 21,7765 \cdot x - 0,6985 \cdot x^2$. Это подтверждало ранее сделанный вывод о существовании двух пиков увеличения реактивности бронхов на гипоосмотический стимул, связанный как с высокой относительной влажностью атмосферного воздуха ($>70\%$) в летний период времени, так и её снижением при установлении стабильно низких (отрицательных) температур окружающей среды, когда абсолютная влажность воздуха минимальная и

при температуре -20°C составляет порядка $1,08 \text{ гр/м}^3$.

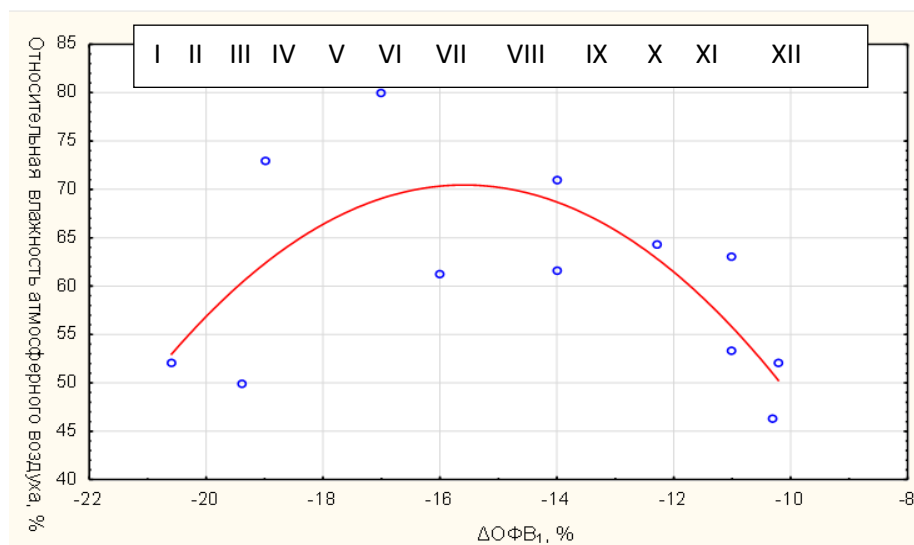


Рисунок 4.10 - Зависимость между реакцией дыхательных путей на пробу ИДВ и среднемесячным уровнем относительной влажности атмосферного воздуха

4.3. Прогнозирование потери контроля над заболеванием у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в теплый сезон с высокой влажностью воздуха

Исследование показало, что в тёплый сезон года, по мере того как увеличивается относительная влажность атмосферного воздуха (более 70%) у больных БА начинает снижаться контроль над заболеванием, усиливаются симптомы астмы, ухудшается бронхиальная проходимость, увеличивается число лиц реагирующих на пробу ИДВ, как и степень ее выраженности. В полярный по влажности сезон, с положительными значениями температур, но низкой относительной влажностью воздуха (менее 70%) число больных реагирующих на пробу ИДВ уменьшается, а также снижается выраженность реакции. Скорее всего, колебание величины относительной влажности окружающего воздуха более или менее 70%, способно при-

водить к нестабильному течению болезни, потере контроля, что в свою очередь к пересмотру терапии больному. Таким образом, задача заключалась в своевременном выявлении больных, которые при увеличении влажности атмосферного воздуха могут снизить контроль над заболеванием.

С целью прогноза потери контроля над БА в сезон высокой влажности окружающего воздуха дискриминантному анализу подверглись больные БА с ОГДП. Для этой цели в сезон с низкой влажностью воздуха больные по результату АСТ-теста были разделены в две группы: с АСТ<19 баллов и АСТ>19 баллов. Были выбраны параметры, предположительно ассоциированные с не достижением контроля над БА. Методом пошагового дискриминантного анализа из всей совокупности была выбрана переменная, которая в наибольшей степени прогнозирует потерю контроля в сезон высокой влажности у больных БА с осмотической гиперреактивностью. Дискриминантное уравнение имеет вид:

$$D = -2,763 \times \Delta ОФВ_{1\text{ идв}},$$

где D - дискриминантная функция с граничным значением, равным 17,86.

При величине D в низкий сезон года равной граничному значению дискриминантной функции или больше неё у больного БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в тёплый сезон года с высокой влажностью воздуха прогнозируется потеря контроля над заболеванием (АСТ = 19 и менее баллов), при D меньше граничного значения дискриминантной функции прогнозируется стабильное поддержание хорошего контроля над БА (АСТ более 19 баллов).

Эффективность применения в клинической практике представлена ниже.

Пример 1: Больная М., 35 лет. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, лёгкая персистирующая степень тяжести, хорошо контролируемое течение, ДН 0. Обратилась в клинику в мае 2019 г. (в тёплый сезон с низкой влажностью атмосферного воздуха). Исходные данные: $\Delta ОФВ_{1\text{ идв}}$ -14,0%, Asthma Control Test = 21 балл.

Решено дискриминантное уравнение: $D = -2,763 \times -17,0 = 38,682$

Полученная величина D больше граничного значения (17,86), у больной прогнозировалась потеря контроля над заболеванием в тёплый сезон с высокой

влажностью атмосферного воздуха. При динамическом наблюдении через 3 месяца (в июле) у больной отмечались клинические симптомы ухудшения течения БА, Asthma Control Test = 16 баллов, что соответствует неконтролируемому течению.

Пример 2: Больная П., 45 лет. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, средней степени тяжести, не контролируемое течение, ДН 0. Обратилась в клинику в апреле 2019 г. (в тёплый сезон с низкой влажностью атмосферного воздуха). Исходные данные: $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ иДВ}}$ -18,0%, АСТ = 17 баллов.

Далее решено дискриминантное уравнение: $D = -2,763 \times -18,0 = 49,734$

Полученная величина D больше граничного значения (17,86), у больной прогнозировалась потеря контроля над БА в тёплый сезон года с высокой влажностью атмосферного воздуха. При динамическом наблюдении через 3 месяца (в июне) у больной отмечалось ухудшение контроля над заболеванием, Asthma Control Test = 13 баллов, что соответствует неконтролируемому течению.

Пример 3: Больная К., 28 лет. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, средней степени тяжести, хорошо контролируемое течение, ДН 0. Обратилась в клинику в мае 2019 г. (в тёплый сезон с низкой влажностью атмосферного воздуха). Исходные данные: $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ иДВ}}$ -5,0%, АСТ = 24 балла.

Решено дискриминантное уравнение: $D = -2,763 \times -5,0 = 13,815$

Полученная величина D меньше граничного значения (17,86), у пациентки прогнозировался хороший контроль над БА в тёплый сезон года с высокой влажностью атмосферного воздуха. При динамическом наблюдении через 4 месяца (в августе) у больной не отмечалось ухудшение течения БА, АСТ = 22 балла, что соответствует контролируемому течению БА.

Разработанный способ («Способ прогнозирования недостижения контроля бронхиальной астмы у больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей», патент РФ № 2738567) был апробирован на 55 больных бронхиальной астмой с лёгким и среднетяжёлым течением и наличием осмотической гиперреактивности дыхательных путей, прошедших обследование двукратно, в полярные по влажности атмосферного воздуха сезоны. Затем были рассчитаны чувствительность, специфичность и точность прогнозирования потери контроля над

бронхиальной астмой (19 баллов и менее по результатам Asthma Control Test) в сезон с высокой относительной влажностью окружающего воздуха [14].

Чувствительность (в %) определяли как отношение истинно положительных результатов прогноза (28 наблюдений) к сумме истинно положительных результатов (28 наблюдений) и ложно отрицательных (5 наблюдений). Этот показатель составил 84,8%. Специфичность (в %), рассчитанная как отношение истинно отрицательных результатов прогноза (18 наблюдений) к сумме истинно отрицательных результатов (18 наблюдений) и ложно положительных (4 наблюдений), составила 81,8%. Точность (в %), рассчитанная как отношение всех правильных результатов прогноза, то есть, сумма истинно положительных (28 наблюдений) и истинно отрицательных (18 наблюдений) результатов прогноза к общему количеству выполненных прогнозов (к общему количеству больных), составила 83,6%.

Предложенный способ прогнозирования позволит клиницистам определить больных с ОГДП, требующих пересмотра противовоспалительной терапии для поддержания хорошего контроля над заболеванием.

4.4. Эффективность применения беклометазона дипропионата/формотерола фумарата у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей с целью достижения контроля заболевания

Важным моментом потери контроля над БА служит вовлечение в патологический процесс мелких бронхов, воспаление которых сопровождается их ранним закрытием, формированием «воздушных ловушек», как было показано выше. В данной ситуации, даже при лёгком течении астмы, не всегда назначенная больному противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами оказывает должный эффект, вследствие того, что поступающий в дыхательные пути аэрозоль препарата имеет диаметр частиц >2 мкм и не может достичь периферических отделов [52,138,90]. Преимуществом по отношению к другим противовоспалительным препаратам обладает беклометазона дипропио-

нат/формотерола фумарат (БДП/ФФ), который представлен в форме экстрамелкодисперсного дозированного аэрозольного ингалятора, способного оказывать противовоспалительное действие на мелкие бронхи.

С целью изучения эффективности фармакологической коррекции и возможности достижения контроля над болезнью данным фармакологическим препаратом в работе приняли участие 16 больных БА с ОГДП (6 мужчин, 10 женщин), средний возраст $38,7 \pm 2,9$ лет, АСТ=14,4±1,0 баллов. Больным была назначена терапия экстрамелкодисперсным препаратом беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом (БДП/ФФ), представленного в форме дозированного аэрозольного ингалятора (Фостер®) в фиксированной комбинации: БДП (100 мкг)/ФФ (6 мкг), с ежедневным суточным приёмом по одной дозе - утром и вечером, общая доза вводимого за сутки БДП (200 мкг). Динамическое наблюдение за больными составило 12 недель. На весь срок лечения БДП/ФФ, больным разрешалось использовать β_2 -агонист короткого действия для неотложной помощи.

Перед началом лечения БДП/ФФ все пациенты ежедневно в течение 3 предшествующих месяцев получали стабильную терапию ИГКС или в сочетании ИГКС с ДДБА в соответствии с тяжестью заболевания. Контрольные визиты проводились через 6 (визит 2) и 12 (визит 3) недель терапии. Во время визита 2 осуществлялся сбор жалоб, заполнение опросника АСТ, выполнялась спирограмма с определением реакции дыхательных путей на введение β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол). Во время визита 3 так же осуществлялся сбор жалоб с заполнением опросника АСТ, проведение спирограммы с оценкой реакции дыхательных путей на введение β_2 -агониста и последующим сбором индуцированной мокроты, выполнение бронхопровокационной пробы с ИДВ и сравнивали с результатами, полученными на исходном визите (визит 1).

На рисунке 4.11 отражена динамика респираторных симптомов на 1 и 3 визитах. В сравнении с визитом 1, на визите 3 было выявлено статистически значимое уменьшение частоты клинических проявлений БА с полной регрессией некоторых из симптомов. Согласно результатам опросника АСТ на фоне лечения БДП/ФФ достоверно улучшался контроль БА по отношению к визиту 1. Если

вначале терапии все пациенты имели результат АСТ $\leq$ 19 баллов (среднее значение 14,4 $\pm$ 1,0 баллов), к 6 неделе он составил 20,0 $\pm$ 1,5 баллов ($p=0,0016$), к 12 неделе - 22,5 $\pm$ 1,7 баллов ($p=0,00001$). Ко второму визиту 2 пациента смогли достигнуть полного контроля (25 баллов), к третьему визиту полный контроль над заболеванием имели 19% больных, частичный (20-24 балла) достигли 81% больных.

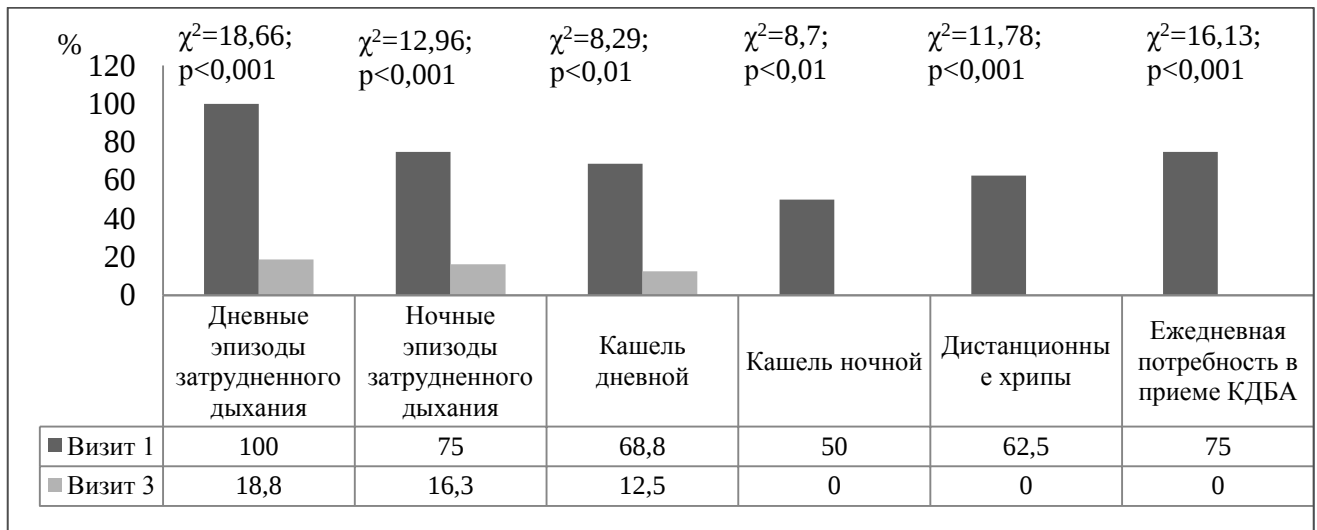


Рисунок 4.11 - Динамика клинических симптомов у больных БА с ОГДП исходно и после 12 недель лечения (% от общего числа больных в группе)

Наряду с субъективным улучшением клинической картины БА об эффективности терапии говорит достоверное улучшение проходимости дыхательных путей, как в абсолютных значениях, так и в % от должной величины. Это подтверждалось положительной корреляционной связью между уровнем контроля над заболеванием (АСТ) и проходимостью дистальных бронхов МОС₇₅ ($r=0,50$; $p=0,047$). В таблице 4.5 приведена динамика основных показателей бронхиальной проходимости выраженная в % от должной величины и л/с. Эффективность назначенной терапии БДП/ФФ подтверждался данными, полученными при оценке скоростных показателей в ответ на введение β_2 -агониста (сальбутамола). Наблюдалось уменьшение реакции бронхов на ингаляцию бронхолитика практически в 2 раза к визиту 3, по отношению к исходным значениям (рисунок 4.12).

При этом тенденция к снижению была заметна уже ко 2 визиту. По окончании периода лечения было зафиксировано статистически значимое снижение

значений $\Delta\text{ОФВ}_1$, $\Delta\text{МОС}_{50}$ и $\Delta\text{МОС}_{75}$, которые не превышали пределов повторяемости (рисунок 4.12).

Таблица 4.5 - Динамика параметров вентиляционной функции легких у больных БА с ОГДП исходно и после 12 недель лечения ($M \pm m$)

Показатель	Визит 1	Визит 3	Значимость
ОФВ ₁ , % долж.	92,1±3,9	102,1±3,4	p=0,0296
МОС ₅₀ , % долж.	66,5±5,8	80,3±4,7	p=0,0078
МОС ₇₅ , % долж.	49,8±5,1	66±4,2	p=0,0042
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	56,8±7,0	76,8±4,3	p=0,0058
ОФВ ₁ , л	3,1±0,2	3,5±0,2	p=0,028
МОС ₅₀ , л/с	3,0±0,3	3,7±0,3	p=0,008
МОС ₇₅ , л/с	1,0±0,1	1,4±0,2	p=0,009
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	2,5±0,2	3,1±0,2	p=0,01

Примечание: Здесь и далее p - достоверность различий показателя между визитами 1 и 3 (парный метод)

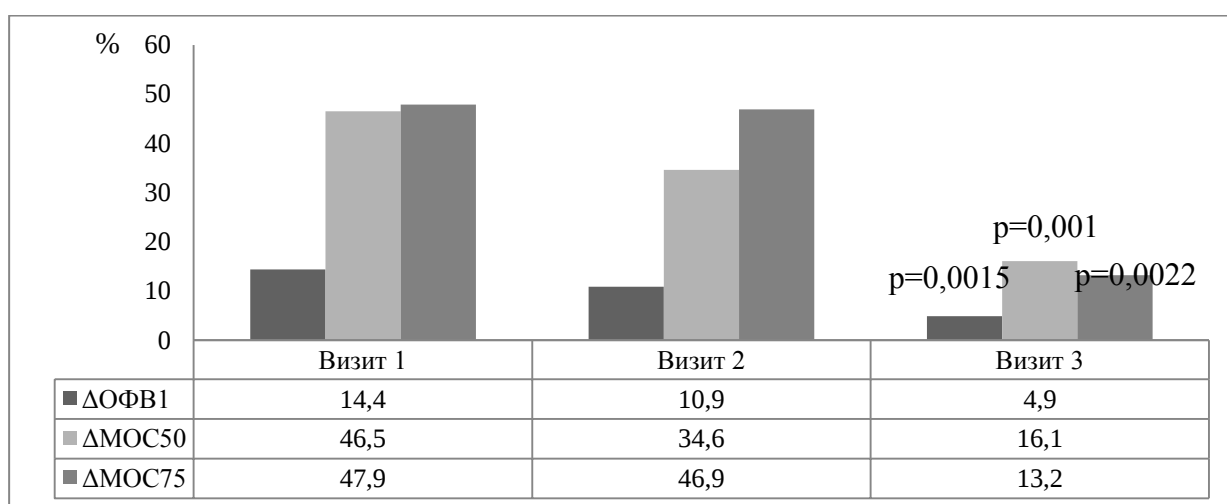


Рисунок 4.12 - Динамика средних значений показателей ПОФВ у больных БА с ОГДП после пробы с β_2 -агонистом короткого действия (Δ , %)

Одним из основных критериев оценки проводимой 12-недельной терапии было уменьшение и/или исчезновение реакции бронхов на пробу ИДВ. Оценивая величину реакции бронхов в среднем по группе на момент 3 визита, было получено достоверно её снижение по результатам пробы ИДВ (рисунок 4.13).

При качественном анализе реакции бронхов на провокационную пробу ИДВ у каждого больного, у 12 больных присутствовала положительная динамика и исчезновение реактивности дыхательных путей на гипоосмотический стимул, что

составило 75% от числа больных получавших лечение. У 4 больных сохранялась гиперреактивность бронхов на пробу ИДВ после 12-недельного лечения беклометазоном дипропионат/формотеролом фумарат, однако наблюдалась тенденция к уменьшению степени реакции, так $\Delta\text{ОФВ}_1$ у этих больных составил $-14,8 \pm 2,8\%$, при исходном значении $-21,3 \pm 3,6\%$ ($p > 0,05$).

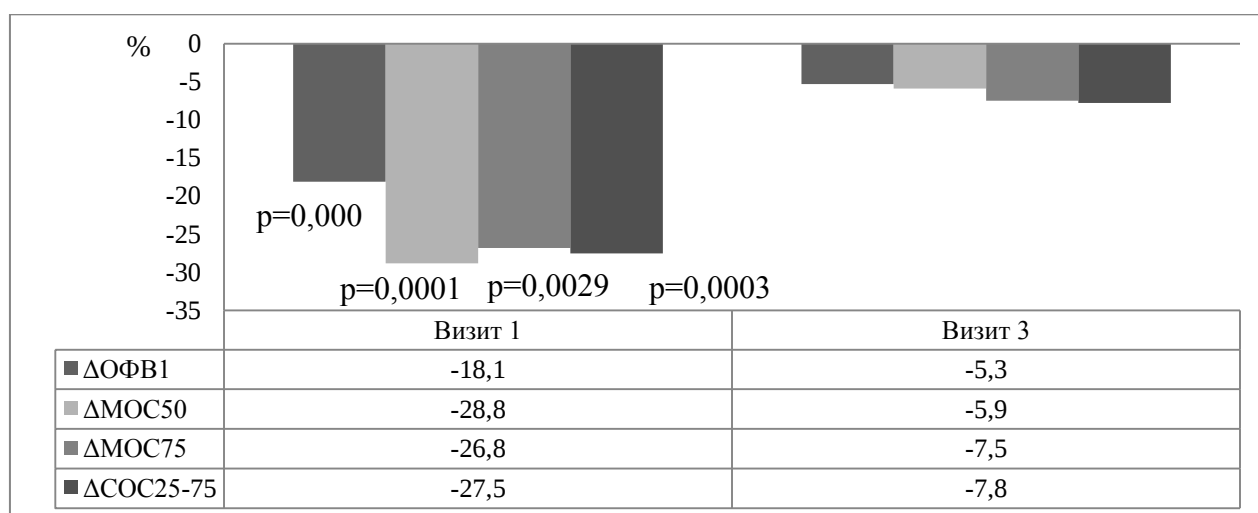


Рисунок 4.13 - Динамика основных параметров ПОФВ у больных БА с ОГДП после бронхопровокационной пробы с ИДВ

При цитологическом анализе мокроты на момент 1 визита у 75% больных был выявлен высокий уровень содержания эозинофилов (более 3%). Следует отметить, что при этом в мокроте регистрировалось высокое процентное содержание нейтрофилов. На фоне терапии происходило изменение содержания основных клеточных элементов бронхиального воспаления - эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов с достоверным снижением количества эозинофилов (рисунок 4.14). Обращает на себя внимание, что нейтрофилы показали инерцию после 12 недель лечения БДП/ФФ, их содержание в мокроте значимо не менялось и продолжало оставаться достаточно высоким.

Таким образом, 12 недельная терапия экстрамелкодисперсным БДП/ФФ больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов позволила достигнуть контроля заболевания, улучшить функцию внешнего дыхания, снизить реактивность бронхов на пробу ИДВ и уменьшить эозинофилию мокроты.

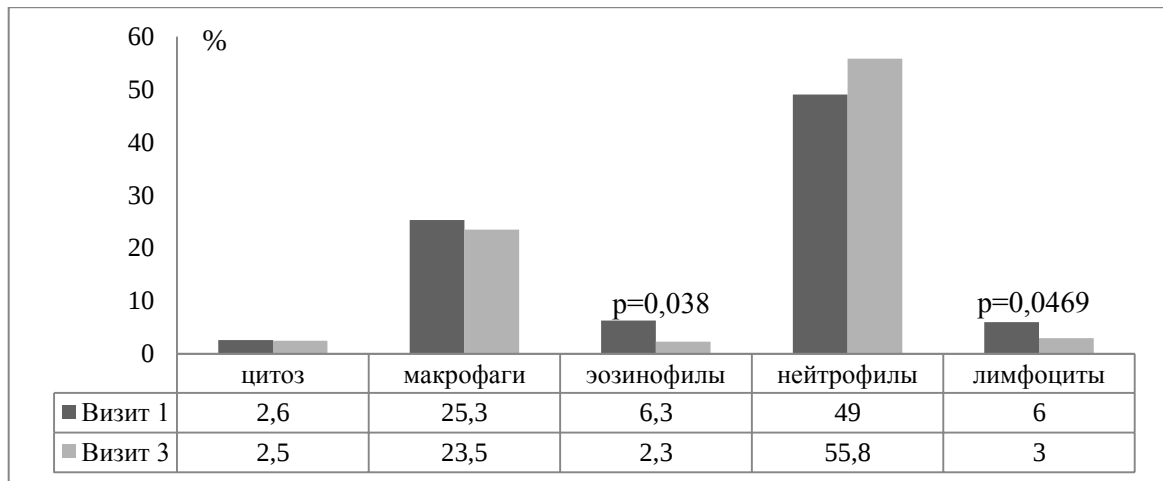


Рисунок 4.14 - Клеточный состав индуцированной мокроты в динамике у больных БА с ОГДП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований уровень распространенности хронических заболеваний нижних дыхательных путей на территории Дальнего Востока и Амурской области среди взрослого населения составляет 54% и 49% в структуре первичной заболеваемости органов дыхания, а в структуре общей заболеваемости - 62% и 56% [60]. На территории Дальнего Востока, порядка 18% случаев в структуре первичной заболеваемости органов дыхания среди взрослой группы населения приходится на БА [61]. Такая высокая распространенность БА в данном географическом регионе сопряжена с характерной контрастной климатической средой. Как показано в ряде исследований, в условиях муссонного климата Дальнего Востока, респираторный тракт человека может подвергаться сочетанному воздействию комплекса неблагоприятных метеофакторов (холода и избыточной относительной влажности окружающего воздуха), что способствует появлению респираторных симптомов и бронхоспазма у подавляющей части больных БА, утяжелению течения болезни [24,41,57,58,59,38,46]. Климат Амурской области характеризуется как континентальный с периодами муссона, холодной зимой и жарким влажным летом, что, безусловно, влияет на больных астмой.

Гиперреактивность бронхов основополагающий и многоликий признак БА, связанный с разными причинами ее появления, в том числе и воздействием высокой влажности окружающей среды. Одновременно ГДП может рассматриваться и как фактор прогрессирования заболевания, поскольку является звеном патогенетического механизма формирования вариабельной бронхиальной обструкции. Результаты настоящего исследования демонстрируют достаточно высокую распространенность осмотической бронхиальной гиперреактивности у больных БА на территории Амурской области. В 47,9% случаев она была верифицирована в ответ на действие гипоосмолярного стимула при пробе ИДВ, в 34,5% случаев - на гиперосмолярный стимул при пробе ИГР, в 22% имелась сочетанная реакция бронхов на оба триггера, что в совокупности составляло 63%.

В работе наглядно было показано, что у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на осмолярные стимулы отмечалась высокая чувстви-

ность бронхов к действию климатических факторов, таких как низкая температура окружающего воздуха, повышенная относительная влажность атмосферного воздуха. Это проявлялось в 87% случаев появлением клинически значимых симптомов при контакте с холодным воздухом в зимний период времени и в 63% - при контакте с чрезмерно влажным воздухом летом. В данные периоды это сопровождалось утяжелением течения заболевания, ухудшением проходимости бронхов с появлением обструкции мелких дыхательных путей. Плохой контроль над заболеванием отягощал текущее состояние здоровья больного и существенно снижал качество жизни, поскольку контролируемое течение заболевания означает не только внешнее благополучие пациента, связанное с отсутствием симптомов, но также контроль воспаления и реактивности дыхательных путей [29,30,31,32,33].

Поэтому, для выявления лиц, чувствительных к действию высокой влажности, как одного из основных неблагоприятных экзогенных факторов, был разработан диагностический опросник и программа для ЭВМ «Программа тестирования по выявлению чувствительности к влажности в облачном сервисе Google Forms», которые позволяют своевременно верифицировать таких больных.

В работе также было показано, что ОГДП ассоциируется не только со снижением значений параметров ВФЛ, потерей контроля над БА, но также неоднородностью бронхиальной обструкции, гиперинфляцией легких. Полученные данные подтверждались ранее проведенными исследованиями у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, в которых было показано, что у этих больных по данным КТ имеются более выраженные нарушения региональной вентиляции легких [39,5,11]. При КТ-визуализации участки бронхоконстрикции чередуются с участками парадоксального расширения дыхательных путей, присутствующими в бронхах всех калибров. У больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов также регистрировалась неоднородность бронхиальной обструкции, при которой присутствовали более выраженные изменения проходимости дистальных бронхов, высокая воздухонаполненность легких по данным бодиплетизмографии, более значимые зональные нарушения лёгочной вентиляции по результатам трёхмерной волуметрии и денситометрии. Следовательно-

но, присутствие осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА, как патогенетический фактор, само по себе оказывало значительное влияние на течение заболевания и приводило к увеличению вентиляционных нарушений.

Также было показано, что у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей имелись особенности бронхиального воспаления, связанные с высокой эозинофилией и нейтрофилией мокроты, что предопределяло уровень оксидативного стресса и тем самым характер течения заболевания. Так, у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей степень выраженности реакции на гипоосмолярный стимул зависела от содержания в мокроте нейтрофилов. Кроме того, была показана тесная связь между параметрами перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха, проходимость мелких дыхательных путей, выраженностью реакции бронхов на пробу ИДВ и уровнем контроля БА над заболеванием. В тоже время, ранее рядом исследователей была показана взаимосвязь между значениями СОС₂₅₋₇₅, эозинофильным воспалением, уровнем FeNO и бронхиальной гиперреактивностью на метахолин у пациентов с лёгким течением БА [83,216,215,125].

Окислительный стресс представляют собой важную часть хронического воспаления в дыхательных путях. Было подтверждено увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в КВВ и сыворотке крови у больных БА в ответ на осмотические стимулы. При оценке суточной динамики показателей перекисного окисления липидов установлено достоверное увеличение концентрации неокисленных липидов, диеновых конъюгатов, кетодиенов в КВВ и гидроперекиси, церулоплазмينا в сыворотке крови, что говорит о прогрессировании оксидативного стресса. Скорее всего, оксидативный стресс может служить не только причиной, но и следствием возникновения хронического воспаления дыхательных путей при астме в ответ на действие ряда экзогенных факторов.

Известно, что взаимодействие дыхательных путей с окружающей средой связано с усилением процессов свободно-радикального окисления и выраженным повышением маркеров окислительного повреждения различных биомолекул [213,188,24]. Главные эндогенные источниками генерации первичных, вторичных

и третичных АФК - митохондрии, эндоплазматический ретикулум, пероксисомы клеток дыхательных путей. При этом продуцируют АФК как иммунные, участвующие в воспалении, так и не иммунные (структурные) клетки. В исследованиях продемонстрировано, что концентрация АФК, производимых эозинофилами и/или нейтрофилами, имеет взаимосвязь со степенью гиперреактивности у пациентов с БА [213,188]. Катализаторами образования супероксидов в клетках ответственны различные ферменты и их комплексы, в частности в гранулоцитах эту роль выполняют пероксидазы, миелопероксидазы, ксантиноксидазы, цитохром P450, НАДФ-оксидазы, в эпителиальных клетках АФК также может быть образован НАДФ-оксидазой, двойными оксидазами 1 и -2. В определенных условиях при взаимодействии респираторного тракта с экзогенными оксидантами (вдыхании паров влаги атмосферного воздуха) запускается стимулирование продукции эндогенных АФК, которое ведет к дисбалансу прооксидантно-антиоксидантной системы и к окислительному стрессу. Нерегулируемая гиперпродукция АФК превалирует над антиоксидантной системой, снижая антиокислительную защиту приводя к ее относительной функциональной недостаточности, что еще больше увеличивает окислительный стресс. Цитотоксичные высокореактивные формы кислорода окисляют широкий спектр различных биомолекул (нуклеиновых кислот, липидов и т.д.) без возможности их восстановления. Процесс аккумуляции окисленных и модифицированных молекул развивает и поддерживает механизмы окисления в клетках, которые в итоге приводят к гибели самой клетки [24,163].

Известно, что АФК проницаемы для мембран, это позволяет им мигрировать в цитоплазму и ядро клетки, окисляя нуклеиновые кислоты, приводя к повреждению ДНК (ядерной и митохондриальной) и РНК. В свою очередь это влечет за собой нарушение в экспрессии генов, ферментации [24,174,87]. Наиболее подверженным окислению основанием является гуанин, продуктами его модификации являются 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) из ДНК, 8-гидроксигуанозин из РНК и 8-гидроксигуанин из ДНК и РНК [87,252,149,79]. В настоящее время мало научных данных по изучению продуктов окисления ДНК/РНК у больных БА при воздействии различных экзогенных факторов, тем не

менее, есть результаты исследования маркеров повреждения ДНК/РНК в мокроте у больных БА [79,87,145]. Так же доказано, что окислительное повреждение ДНК и гистонов приводит к эпигенетическим изменениям, таким как резистентность к лечению глюкокортикостероидными препаратами [170]. Кроме того, окислительный стресс может изменить баланс между экспрессией генов провоспалительных медиаторов и антиоксидантных ферментов в пользу медиаторов воспаления [163].

Во время процесса ПОЛ образуется ряд различных гидропероксидов липидов и альдегидных продуктов. Наиболее часто изучаемые маркеры окислительного стресса - малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты. Кроме того, другие продукты ПОЛ, могут играть роль в усилении воспаления за счет активации стрессовых киназ (JNK, MAPK, p38, фосфоинозитид-3(PI-3)-киназа/PI-3K-активированная серин-треонинкиназа Akt) и окислительно-восстановительных факторов транскрипции (NF-kB, AP-1) [165].

Окисленные молекулы индуцируют выработку провоспалительных цитокинов, которые регулируют уровень воспалительных клеток в дыхательных путях. Таким образом, продукты перекисного окисления участвуют в развитии, усилении и поддержании окислительного стресса, формируя порочный круг, принимая персистирующий характер течения [165,24].

Помимо этого, продолжающаяся окислительная модификация биомолекул, приводит к функциональным и структурным нарушениям: повышенной проницаемости сосудов с отеком бронхов, увеличению секреции слизи, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, высвобождению тахикининов и нейрокининов с усилением нейрогенного воспаления [165,41]. Все эти процессы сопряжены с гиперреактивностью бронхов. ГДП сама по себе может утяжелять течение клинической симптоматики БА. Но поскольку на фоне окислительного стресса в респираторном тракте формируется провоспалительная среда, то клетки начинают высвобождать цитокины, которые в свою очередь стимулируют фиброгенез, повышают активность фибробластов, увеличивают пролиферацию гладкой мускулатуры, оказывая влияние на экспрессию генов, ассоциированных с ремоделированием дыхательных путей [165,41].

В патогенезе ОГДП важная роль отводится исходному уровню бронхиального воспаления. Согласно имеющимся научным данным по изучению клеточного воспаления в дыхательных путях у больных БА и результатам нашего исследования у пациентов с ОГДП установлен факт высокого содержания нейтрофильного компонента в клеточном составе мокроты [15,44]. Необходимо отметить, что данный тип воспаления с преобладанием нейтрофилов, носит персистирующий характер, тогда как эозинофильный компонент в свою очередь более вариабельный и чувствительный к лечению ИГКС [10,25,63,6,15,44]. На функциональную активность нейтрофилов, как основного источника эндогенных АФК, способны влиять неблагоприятные экзогенные факторы, в частности высокая относительная влажность воздуха [15,6,24]. В ответ на воздействие климатического триггерного фактора на слизистую респираторного тракта, обильно инфильтрованную гранулоцитами, происходит активное ими выделение свободных радикалов посредством НАДФ-оксидазы, при этом образуется супероксид анион-радикал ($\text{OO}^\cdot$). Для нивелирования $\cdot\text{OO}^\cdot$ вырабатывается супероксиддисмутаза, которая катализирует его до перекиси водорода (H_2O_2). В свою очередь у H_2O_2 есть несколько путей превращения. Вне клетки с помощью фермента миелопероксидазы (МПО) H_2O_2 катализируется до образования активных форм галогенов, в частности гипохлорита, который способен модифицировать NF- κB , стимулируя экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Внутри клетки H_2O_2 под действием каталазы, глутатионпероксидазы и Fe^{2+} разлагается с образованием гидроксильного радикала ($\text{HO}^\cdot$), который является чрезвычайно токсичным. Дифундируя в толщу липидного слоя клеточной мембраны и мембраны митохондрий, $\text{HO}^\cdot$ инициирует реакцию ПОЛ с образованием гидроперекисей липидов и их продуктов (диеновых конъюгатов) [15,6,24]. Образующиеся в результате ПОЛ дефекты в мембранах клеток и митохондрий, увеличивают их проницаемость для ионов кальция, хлора, натрия, калия и других осмолитов. Это ведет к дисбалансу в ионном составе внутри самой клетки и межклеточном составе, изменяя осмотическое давление в ту или иную сторону. При длительном или постоянном нахождении в условиях повышенной влажности в дыхательных путях формируется гипоосмолярная сре-

да, при которой внутри клетки увеличивается концентрация низко- и высокомолекулярных соединений, в клетку поступает избыточное количество воды. Это процесс ведет к ее набуханию, увеличению объема и механической деформации всех структур клетки (мембраны, цитоскелета и ядра) [24]. Таким образом, в патогенезе развития ОГДП можно выделить два звена: биохимическое и механическое. Биохимическое звено характеризуется клеточным воспалением и оксидативным стрессом. Механическое звено патогенеза осуществляется за счет регуляции осморцепции в клетках, роль которой выполняют осмочувствительные катионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом TRP [15,6,24].

Имеются данные о связи механизм формирования осмоиндуцированной реакции бронхов с генетическими особенностями, которые подразумевают наличие молекулярных компонентов опосредующих термо- и осморцепцию. К таким компонентам относится подсемейство катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом TRP: TRPM8, TRPV1, TRPV4, и предположительно TRPV2 [2,41,7]. Исследования последних лет указывают на возможную их вовлеченность в ряд физиологических процессов и патологических состояний. Эти рецепторные белки широко экспрессированы в респираторном тракте: на клетках бронхиального эпителия, клетках воспаления (тучных клетках, макрофагах), гладкомышечных клетках и чувствительных нервных окончаниях [20,41,25]. Являясь неселективными проводниками ионов кальция, TRP-рецепторы при активации способны опосредовать множество биологических эффектов, в том числе синтез и секрецию воспалительных медиаторов, гиперсекрецию муцинов, сокращение гладкой мускулатуры бронхов и т.д. [20,41,25]. Роль TRP-каналов, участвующих в некоторых реакциях со стороны респираторного тракта, до конца не изучена.

Совместно с лабораторией трансляционных и молекулярных исследований ДНЦ ФПД было проведено исследование, не входившее в рамки темы диссертационного, по генотипированию пациентов БА имевших ОГДП [67]. Есть свидетельства того, что аллель G однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs6606743 гена TRPV4 и rs1964676 гена AQP связана с риском развития ОГДП у пациентов БА. Результаты проведенных исследований показали, что в СВВ наблюдалось

увеличение количества пациентов с генотипом AG ОНП rs6606743 гена TRPV4, реагировавших на бронхопровокационную пробу ИДВ, а так же более выраженная степень реакции на стимул. Носители генотипа GG и AG rs1964676 гена AQP в СВВ показали значительное уменьшение показателей ВФЛ и снижение уровня контроля.

Изучив климат Амурской области, а также клинические и функциональные особенности ОГДП, были исследованы особенности осмотической гиперреактивности бронхов у больных БА в контрастные по влажности сезоны, а также на протяжении всего года. Полученные данные показали отчётливую сезонную изменчивость ОГДП. В период СВВ существенно возросло число больных БА, реагирующих на бронхопровокационную пробу ИДВ с выраженным снижением параметров бронхиальной проходимости. Клинически это проявлялось в ухудшении контроля БА, функции внешнего дыхания, появлении более выраженной лабильности бронхов, наблюдаемой при пробе с бронхолитиком, а также в усилении реакции бронхов на пробу с ИДВ. Следует сказать, что частота выявления реакции на гипотонический стимул в период сезона низкой влажности была практически в два раза меньше, выявленной в сезон высокой влажности воздуха. Следовательно, осмотическая реактивность дыхательных путей имеет выраженные различия в смежные сезоны года, но контрастные по влажности окружающего воздуха. Она способна оказывать патологические эффекты на течение БА, клинически сопровождаться в 63% случаев увеличением эпизодов затруднённого дыхания в тёплый влажный сезон года с потерей контроля астмы при стандартной базисной терапии.

Из учтённых метеорологических переменных (температура и относительная влажность атмосферного воздуха) на годовичные сезонные изменения осмотической реактивности дыхательных путей явное модулирующее влияние оказывала относительная влажность атмосферного воздуха. Температурный параметр также оказывал воздействие на больных БА с ОГДП, при появлении отрицательных значений ниже -10°C , возможно, за счёт того, что осмотическая реактивность может интерферировать с холодовой реактивностью бронхов. Это объясняет то, что кривая, отражающая реакцию дыхательных путей на осмотический стимул при оцен-

ке сезонной динамики, имеет «бифазный» вид. В период сезона высокой влажности воздуха, когда преобладала душно-влажная погода, реактивность бронхов на ИДВ увеличивалась с достижением максимального среднего значения $\Delta\text{ОФВ}_1$ (-19%) в июле, а в смежный тёплый, но сухой (осенний) сезон снижалась и $\Delta\text{ОФВ}_1$ имела максимальное среднее значение в октябре (-10,2%). Затем по мере снижения температуры осмотическая реактивность нарастала и $\Delta\text{ОФВ}_1$ достигла своего максимального среднего значения в феврале (-20,6%).

О неблагоприятном влиянии погодно-климатических условий на респираторный тракт говорит и то, что при анализе годичной динамики именно в летний и зимний период регистрируется увеличение ООЛ, Reff_{ex} , максимальное снижение значений параметров, отражающих бронхиальную проходимость (ОФВ_1 , МОС_{25-75}). На графиках кривые, отображающие функциональные показатели в годичной динамике также имеют «бифазный» характер.

В научной литературе имеются убедительные данные подтверждающие факт влияния климата на течение и возникновение БА [38,45,57,58,59]. Воздействие метеорологических факторов на дыхательную систему человека способствуют клиническому проявлению заболевания, что подтверждается экспериментальными и клинико-эпидемиологическими исследованиями [46,57,58,59,45]. В условиях муссонного климата изменение силы действия климатических параметров (влажность воздуха, температура), как в комплексе, так и по отдельности, с точки зрения патофизиологии, запускает каскад биохимических реакций с высвобождением медиаторов воспаления, повреждением эпителия бронхов, клеточной инфильтрацией слизистой и гиперплазией бокаловидных клеток, что ведёт к усилению чувствительности респираторного тракта к действию метеофакторов [24].

Ранее была показана взаимосвязь между параметрами физического состояния атмосферы (температура, относительная влажность, скорость ветра, атмосферное давление) и реактивностью дыхательных путей на ингаляцию ацетилхолина хлорида, холодного воздуха у больных БА, ХОБЛ, хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), у здоровых людей в течение года [46,17,41]. Так реактивность дыхательных путей, оцененная по изменению величины бронхиального

сопротивления (ΔRo) после ингаляции ацетилхолина хлорида, имела чёткую сезонную флюктуацию. У здоровых лиц и больных ХОБЛ максимальные значения ΔRo были зарегистрированы в августе-сентябре, декабре и феврале, минимальные - в мае и ноябре, у больных ХНБ максимальное значение ΔRo отмечено в сентябре. Сезонная динамика уровня реактивности дыхательных путей имела достоверную прямую зависимость от среднемесячных значений влажности воздуха и обратную - от скорости ветра [17,41].

В ряде работ было показано, что в условиях умеренного климата, сезонная вариация бронхиальной астмы объясняется не влиянием физического состояния атмосферы, а химическим составом воздуха, увеличением в нём содержания пыльцы растений. Однако этим данным противопоставлены другие работы, в которых показано, что сезонные тенденции увеличения госпитализации по поводу обострения БА не связаны с воздействием пыльцы или грибковых спор, как важных причин сезонного увеличения тяжелых эпизодов бронхоспазма [196,112,182].

Вполне допустимо, что сезонная флюктуация реактивности дыхательных путей в пределах Амурской области в меньшей степени связана с сезонным цветением и появлением пыльцы в воздухе. Поскольку анализ показал, что отчетливое усиление реакции бронхов в ответ на осмотический стимул наблюдается в начале июля, когда максимально высокая относительная влажность воздуха, а большинство растений-аллергенов образуют интенсивное пыление с середины весны. Необходимо отметить, что максимальному выделению пыльцы как раз способствует сухая и тёплая весенняя погода [26].

Таким образом, у больных БА частота выявления осмотической реактивности существенно различается в зависимости от сезона, контрастного по уровню относительной влажности атмосферного воздуха и с положительными значениями температурного метеофактора. Статистически значимое увеличение степени реакции и процента, положительно отреагировавших пациентов на пробу ИДВ, зафиксировано в сезон с высокой относительной влажностью воздуха. Влияние данного климатического параметра на функцию внешнего дыхания подтверждено при помощи корреляционного и дискриминантного анализа. Был предложен спо-

соб прогнозирования потери контроля над заболеванием в сезон высокой влажности. Разработанное дискриминантное уравнение, может быть полезным, поскольку позволит практикующим врачам подойти индивидуально к лечению больных БА, страдающих осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. Также предложенный способ позволит своевременно проводить коррекцию базисной терапии БА в зависимости от чувствительности пациента к гипоосмотическому стимулу, с целью достижения хорошего контроля над астмой.

Одним из способов достижения хорошего контроля над БА, являлось применение экстремелкодисперсного аэрозоля для ингаляций беклометазона дипропионата/формотерола фумарата в течение минимум 12 недель терапии, которое показало эффективность в лечении больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. На фоне терапии данным препаратом у больных БА с диагностированной ОГДП значительно улучшалась клиническая картина заболевания, увеличивался контроль заболевания согласно АСТ, показатели ВФЛ, уменьшалась степень выраженности реакции бронхов при пробе ИДВ, в мокроте у данных пациентов снижалось количество эозинофилов.

В перспективах дальнейших исследований предполагается уделить больше внимания изучению клинического течения БА с гиперреактивностью бронхов на осмотические стимулы в процессе многолетнего динамического наблюдения за больными, во взаимосвязи с фенотипическими и генетическими особенностями течения болезни, подходам к эффективной терапии больных с разными формами осмотической гиперреактивности бронхов.

ВЫВОДЫ

1. У 63% больных бронхиальной астмой формируется осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, которая проявляет себя совокупностью клинически значимых симптомов под действием климатических факторов окружающей среды и выявляется с помощью бронхопровокационных проб на гипо- и гиперосмолярный стимулы.

2. Для больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей характерен комплекс респираторных симптомов обусловленных влиянием влажности окружающей среды в виде затрудненного дыхания и дистанционных хрипов, которые имеют высокую чувствительность и специфичность (88,4 и 85,3%).

3. Наличие осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА сопровождается увеличением воздухонаполненности легких, более выраженным нарушением бронхиальной проходимости с преобладанием обструкции мелких дыхательных путей. Структурно-функциональные дефекты региональной вентиляции связаны с увеличением зон гиперинфляции и более значимыми нарушениями лёгочной вентиляции в средних и нижних зонах.

4. Нарушение процессов перекисного окисления, с вовлечением неокисленных липидов, диеновых конъюгатов, кетодиенов, гидроперекисей липидов, у лиц с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей обусловлено усилением функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в бронхиальном секрете. Эти факторы способствуют утяжелению течения болезни, ухудшению проходимости мелких бронхов и служат причиной потери контроля над астмой.

5. Для больных БА с осмотической реактивностью дыхательных путей характерна выраженная сезонная флюктуация проходимости и реактивности дыхательных путей. Основным метеофактором, в летний период года является увеличение относительной влажности окружающего воздуха более 70%, в зимний период - понижение температуры ниже -10°C , что приводит к снижению контроля над заболеванием, ухудшению бронхиальной проходимости, увеличению степени выраженности реакции дыхательных путей при острой бронхопровокационной пробе ИДВ, а также количества больных, реагирующих на осмотический стимул.

6. Применение 12 недельной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/дипропионатом/формотерола фумаратом у больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов способствует оптимизации клинико-функциональных параметров, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, улучшить бронхиальную проходимость, включая мелкие дыхательные пути, снизить реактивность бронхов и уменьшить интенсивность эозинофильного воспаления бронхов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано в медицинской практике при сборе анамнеза у больных БА использовать специальный тест по выявлению чувствительности дыхательных путей к влажности для верификации осмотической гиперреактивности дыхательных путей с применением программы ЭВМ «Программа тестирования по выявлению чувствительности к влажности в облачном сервисе Google Forms», как альтернативный метод инструментального исследования с целью скрининг диагностики и отбора лиц для проведения бронхопровокационных проб.

2. С целью отбора больных БА с ОГДП для проведения количественной оценки региональных нарушений, определения степени тяжести гиперинфляции методом МСКТ с применением трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии рекомендовано использовать дискриминантное уравнение:

$$D = 0,551 \times \text{ОФВ}_1\% + 0,208 \times \Delta \text{МОС}_{50\text{бл}}\% + 0,001 \times \text{Reff}_{\text{ex}}\% + 0,292 \times \text{ООЛ}\%$$

Граничное значение (D) - 99,31. При величине D равной или большей граничного значения больному БА с ОГДП рекомендуется выполнение МСКТ.

3. Для прогнозирования потери контроля БА в сезон высокой влажности окружающего воздуха рекомендовано использовать дискриминантное уравнение ($D = -2,763 \times \Delta \text{ОФВ}_{1 \text{ идв}}$, граничное значение (D) = 17,86), позволяющего заблаговременно выявить больных с неконтролируемым течением и провести своевременную коррекцию противовоспалительной терапии. При величине D в низкий сезон года равной или больше 17,86 прогнозируется потеря контроля над заболеванием в тёплый сезон года с высокой влажностью воздуха.

4. У больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

рекомендовано применение экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций беклометазона дипропионата/формотерола фумарата в стабильной дозе с целью достижения контролируемого течения болезни, уменьшения реактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул, улучшения проходимости мелких бронхов и снижения эозинофильного воспаления.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АСТ	Asthma Control Test
БА	бронхиальная астма
БГ	бронхиальная гиперреактивность
ВФЛ	вентиляционная функция легких
ГДП	гиперреактивность дыхательных путей
ДДБА	длительно действующие β 2-агонисты
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ИГР	ультразвуковая ингаляция аэрозоля гипертонического раствора натрия хлорида
ИДВ	ультразвуковая ингаляция аэрозоля дистиллированной воды
КДБА	короткодействующие β 2-агонисты
МОС ₅₀	мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
ОГДП	осмотическая гиперреактивность дыхательных путей
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	отношение ОФВ ₁ к ЖЕЛ
ПОС	пиковая объемная скорость выдоха
ПОФВ	«поток-объем» форсированного выдоха
СВВ	сезон года с высоким уровнем относительной влажности атмосферного воздуха
СНВ	сезон года с низким уровнем относительной влажности атмосферного воздуха
СОС ₂₅₋₇₅	средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ продуктов окислительной модификации липидов в конденсате выдыхаемого воздуха при исследовании осмотической реактивности дыхательных путей / Е.А. Бородин, М.А. Штарберг, А.Г. Приходько [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - №9. - С. 119 - 120
2. Анализ уровней экспрессии генов TRPV в респираторном эпителии больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / О.О. Котова, Д.Е. Наумов, Е.Ю. Афанасьева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2020. - №78. - С.40 - 46.
3. Бородин, Е.А. Конденсат выдыхаемого воздуха как объект для биохимического исследования/ Е.А. Бородин, М.А. Штарберг // В сборнике: Системный анализ в медицине. Материалы IX международной научной конференции. Под общей редакцией В.П. Колосова. - 2015. - С. 115 - 117.
4. Величковский, Б.Т. Свободнорадикальное окисление, как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды /Б.Т. Величковский // Вестник РАМН. - 2001. - № 6. - С. 45 - 53.
5. Взаимосвязь проходимости и реактивности мелких бронхов с гиперинфляцией легких у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / А.В. Ильин, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - Вып. 3. - С.18 - 22.
6. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. - № 61. - С.16 - 24.
7. Влияние полиморфизмов гена TRPV4 на формирование осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Д.Е. Наумов, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман [и др.]// Доклады Академии наук. - 2016. - Т. 469, - № 2. - С.252 - 255.
8. Генетический полиморфизм термочувствительных катионных каналов TRPM8 как фактор предрасположенности к холодовой гиперреактивности дыхательных

путей у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Д.Е. Наумов, Ю.М. Перельман, В.П. Колосов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2012. - №45. - С.8 - 14.

9. Горячкина, Н.М. Значение показателей оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / Н.М. Горячкина, С.Д. Чжоу, Ц. Ли // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2010. - Вып. 38. - С.12 - 15.

10. Динамика воспалительно-клеточного профиля индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при базисной противовоспалительной терапии / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. - № 60. - С.15 - 22.

11. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени контроля над заболеванием / А.В. Ильин, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. - Вып. 52. - С.34 - 40.

12. Ильин, А.В. Диагностика изменений воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ...канд. мед. наук : Ильин Андрей Валерьевич. М., 2014.

13. Канаев, Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания / Н.Н. Канаев, Л.Л. Шик, В.К. Кузнецова // Л.: Медицина, 1980. - 375 с.

14. Кармазановский, Г.Г. Оценка диагностической значимости метода ("чувствительность", "специфичность", "общая точность") / Г.Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. - 1997. - Т.2. - С.139 - 142.

15. Клеточный профиль индуцированной мокроты, уровень миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы крови у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2015. - № 57. - С. 8 - 14.

16. Клиническое значение определения показателей оксидативного стресса в

- конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой / Н.М. Горячина, С.Д. Чжоу, Ц. Ли [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2011. - Вып. 42. - С.8 - 12.
17. Колосов, В.П. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких / В.П. Колосов, Ю.М. Перельман, Б.И. Гельцер // Владивосток: Дальнаука, 2006. - 184 с.
18. Колосов, В.П. Частота симптомов хронических респираторных заболеваний в популяции взрослого населения Амурской области: результаты исследовательского проекта WHO-GARD / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2014. - № 2 (56). - С.20 - 23.
19. Комплексная характеристика эозинофильного звена воспаления у больных бронхиальной астмой при холод-индуцированном бронхоспазме / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2019. - Вып.71. - С.8 - 15.
20. Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика бронхов при общем охлаждении организма / М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2004. - Вып. 18. - С.68 - 73.
21. Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика органов дыхания в зависимости от экологических условий окружающей среды / М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2006. - Вып. 22. - С.33 - 36.
22. Манаков, Л.Г. Факторы риска формирования хронических респираторных заболеваний на территории Амурской области / Л.Г. Манаков, В.П. Колосов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2014. - № 2 (56). - С.23 - 25.
23. Межсуточная вариабельность показателей перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой / А.Г. Приходько, Е.А. Бородин, М.А. Штарберг [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. - Т. 61, № 9. - С. 547-547.
24. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей / Ю.М. Перельман, Д.Е. Наумов, А.Г. Приходько [и др.] // Владивосток: Дальнаука, 2016. - 240 с.

25. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинко-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / А.Б. Пирогов, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман [и др.] // Пульмонология. 2016. Т. 26. № 6. С. 701-707.
26. Павлюк, Н.Г. География Амурской области / Н.Г. Павлюк. - Изд. 2-е, испр. и доп. - Благовещенск: Изд-во «Зея», 2005. - 288 с.
27. Патент RU 2544099 С1, 10.03.2015. Заявка № 2014105234/14 от 11.02.2014; Способ диагностики гиперинфляции легких. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Леншин А.В., Колосов В.П.
28. Паттерны воспаления в организации цитологического фенотипирования у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / А.Б. Пирогов, С.В. Зиновьев, А.Г. Приходько [и др.] // В сборнике: Системный анализ в медицине. Материалы XI международной научной конференции. Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Амурская медицинская академия. - 2017. С. 133 - 138.
29. Перельман, Н.Л. Особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей / Н.Л. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2017. - № 63. С.21 - 26.
30. Перельман, Н.Л. Качество жизни у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / Н.Л. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. - № 59. - С.16 - 20.
31. Перельман, Н.Л. Сезонные особенности качества жизни больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / Н.Л. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. - №61. -С.25-30.
32. Перельман, Н.Л. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой / Н.Л. Перельман, В.П. Колосов // Пульмонология. - 2018. - Т. 28, № 6. - С.708 - 714.
33. Перельман, Н.Л. Особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку / Н.Л. Перельман, Л.Г. Нахамчен // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2017.

- № 64. - С.8 - 13.

34. Перельман, Ю.М. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания / Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2001. Вып. 8. С. 20-26.

35. Перельман, Ю.М. Проблемы внешнесредовых воздействий на дыхательную систему / Ю.М. Перельман // Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифических заболеваний дыхательной системы. Благовещенск: ГУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, 2005. - Т. 1. - С. 95 - 111.

36. Перельман, Ю.М. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких / Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько // Пособие для врачей: Издание 2-е, доп. Благовещенск, 2013. - 44 с.

37. Пирогов, А.Б. Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман // Сибирский научный медицинский журнал. - 2021. - Т. 41, № 2. - С. 40 - 48.

38. Прилипко, Н.С. Влияние сезонных изменений метеофакторов на функцию внешнего дыхания у больных хроническим бронхитом / Н.С. Прилипко, Ю.М. Перельман // Бюллетень СО АМН СССР. - 1991. - № 3. - С. 52 - 57.

39. Применение компьютерной томографии с трехмерной волюметрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой / А.В. Ильин, Ю.М. Перельман, А.В. Леншин [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. - Вып. 51. - С.33 - 37.

40. Приходько, А.Г. Особенности холодовой реактивности дыхательных путей у больных с болезнями органов дыхания / А.Г. Приходько, А.В. Колосов // Пульмонология. -2008. -№.1. - С.69 - 74.

41. Приходько, А.Г. Гиперреактивность дыхательных путей / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, В.П. Колосов // Владивосток: Дальнаука, 2011. - 204 с.

42. Приходько, А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул / А.Г. Приходько // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2005. -Вып.21. -

С.47 - 52.

43. Приходько, А.Г. Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом / А.Г. Приходько // Пульмонология. -2006. -№2. -С.78 - 82.

44. Приходько, А.Г. Роль нейтрофилов и эпителия бронхов в потере контроля над бронхиальной астмой и формировании реакции дыхательных путей на холодовой стимул / А.Г. Приходько, А.Б. Пирогов, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2020. - № 78. С.47 - 55.

45. Приходько, А.Г. Сезонная динамика холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2021. Вып. 81. - С.45- 54.

46. Респираторная система в экстремальных природных условиях / М.М. Миррахимов, В.П.Колосов, Т.М. Сооронбаев [и др.] // Бишкек: Турар, 2011. - 140 с.

47. Роль оксидативного стресса в реакции дыхательных путей на гипоосмолярный стимул больных бронхиальной астмой / Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько, Е.А. Бородин [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. - № 54. - С. 17 - 22.

48. Роль перекисного окисления липидов в формировании реакции дыхательных путей больных бронхиальной астмой на гипоосмолярный стимул / Ю.М. Перельман, Е.А. Бородин, М.А. Штарберг [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - №9. С. 121 - 121.

49. Роль полиморфизма гена $\beta 2$ -адренорецепторов в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Д.Е. Наумов, Ю.М. Перельман, В.Н. Максимов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - №7. - С.83 - 87.

50. Роль процессов перекисидации в формировании реакции бронхов на дозированную физическую нагрузку у больных бронхиальной астмой / Л.Г. Нахамчен, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько [и др.] // Лабораторная служба. - 2017. - Т. 6. - №3. - С. 42 - 43.

51. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Н.И.

Бокуняева, Ю.С. Жевелик, Р.П. Золотницкая, С.Т. Ильина [и др.] // Москва: «Медицина», 1975. - 384 с.

52. Ульянычев, Н.В. Системность научных исследований в медицине. / Н.В. Ульянычев // Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

53. Фассахов, Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы / Р.С. Фассахов // Медицинский совет. - 2017. - №18. - С.56 - 60.

54. Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме 2018. [Электронный ресурс] / МОО Российское респираторное общество, Российская Ассоциация Аллергологов Клинических иммунологов// Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Дата обращения 21.04.2019

55. Фенотипические различия и особенности воспаления у больных бронхиальной астмой и изолированной и сочетанной реакцией дыхательных путей на холодный воздух и дистиллированную воду / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, А.Б. Пирогов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. - № 54. - С. 8 - 16.

56. Функциональная характеристика и клинические проявления реакции дыхательных путей на физическую нагрузку у больных бронхиальной астмой / Л.Г. Нахамчен, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. - № 61. - С.8 - 15.

57. Хижняк, Ю.Ю. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата / Ю.Ю. Хижняк, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2008. - № 1. С. 82 - 84.

58. Хижняк, Ю.Ю. Особенности течения бронхиальной астмы в условиях муссонного климата Сахалина / Ю.Ю. Хижняк, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2008. - № 29. - С. 12 - 18.

59. Хижняк, Ю.Ю. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата /

Ю.Ю. Хижняк, Ю.М. Перельман, В.П. Колосов // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2009. - Т.1, №35. С.82 - 84.

60. Хронические респираторные заболевания: эпидемиологический мониторинг и профилактика / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, Ю.М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2020. - № 76. - С.8 - 18.

61. Эпидемиологические особенности и динамика показателей респираторного здоровья населения на территории Дальневосточного региона России / Колосов В.П., Луценко М.Т., Манаков Л.Г. [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С.101 - 103.

62. Эпидемиологические особенности распространения патологии органов дыхания на территории Дальневосточного региона / Колосов В.П., Манаков Л.Г., Вивдыч Л.В. [и др.] // В сборнике: Современные факторы формирования, методы оценки и прогнозирования общественного здоровья на территории Дальневосточного региона. Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Хабаровского края. Хабаровск. - 2008. - С.82-86.

63. Эффективность противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Д.А. Гассан [и др.] // Пульмонология. - 2018. - Т. 28, №5. - С.576 - 583.

64. Acevedo, N. House Dust Mite Allergy Under Changing Environments / N.Acevedo, J. Zakzuk, L. Caraballo // Allergy Asthma Immunol. Res. - 2019. Vol.11, №4. - P.450 - 469.

65. A comparison of seasonal trends in asthma exacerbations among children from geographic regions with different climates / J.A. Wisniewski, A.P. McLaughlin, P.J. Stenger [et al.] // Allergy Asthma Proc. - 2016. - Vol.37, №6. - P.475 - 481.

66. Advances in asthma in 2017: Mechanisms, biologics, and genetics / M.H. Grayson, S. Feldman, B.T. Prince [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2018. - Vol.142, №5. - P.1423-1436.

67. Aeroallergens in Canada: Distribution, Public Health Impacts, and Opportunities for Prevention / C. Sierra-Heredia, M. North, J. Brook [et al.] // Int. J. Environ Res.

Public Health. - 2018. - Vol.15, №8. - E1577.

68. Air pollution, weather, and respiratory emergency room visits in two northern New England cities: an ecological time-series study / A.M. Wilson, C.P. Wake, T. Kelly [et al.] // Environ Res. - 2005. - Vol.97, №3. - P.312 - 321.

69. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction / B. Lan, J.A. Mitchel, M.J. O'Sullivan [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. - 2018. Vol.315, №5. P.645 - 652.

70. Airway reactivity to methacholine in nonatopic asymptomatic adults / T.B. Casale, B.J. Rhodes, A.L. Donnelly [et al.] // J. Appl. Physiol. - 1985. - Vol.64, №6. - P.2558 - 2561.

71. Airway Hyperresponsiveness in Asthma: Measurement and Clinical Relevance / P. Nair, J.G. Martin, D.C. Cockcroft [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. - 2017. - Vol.5, №3. - P.649 - 659.

72. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P.J. Sterk, L.M. Fabbri, Ph.H. Quanjer [et al.] // Eur. Respir. J. - 1993. - Vol. 6, Suppl. 16. - P.53 - 83.

73. Airway responsiveness to mannitol in asthma is associated with chymase-positive mast cells and eosinophilic airway inflammation / A. Sverrild, A. Bergqvist, K.J. Baines [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 2016. - Vol.46, №2. - P.288 - 297.

74. Altitude above 1500 m is a major determinant of asthma incidence. An ecological study / M.H. Vargas, M. Becerril-Ángeles, I.S. Medina-Reyes [et al.] // Respir. Med. - 2018. - Vol.135. - P.1 - 7.

75. American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: patho-physiology and methodology of indirect airway challenge testing / T.S. Hallstrand, J.D. Leuppi, G. Joos [et al.] // Eur. Respir. J. - 2018. - Vol.52, №5. - pii: 1801033.

76. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma

- Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing end points for clinical asthma trials and clinical practice / H.K. Reddel, D.R. Taylor, E.D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2009. - Vol.180. - P.59 - 99.
77. Anderson, S.D. 'Indirect' challenges from science to clinical practice / S.D. Anderson // *Eur. Clin. Respir. J.* - 2016. - Vol.3. - P.310 - 396.
78. Antioxidant defence enzyme genes and asthma susceptibility: gender-specific effects and heterogeneity in gene-gene interactions between pathogenetic variants of the disease / A.V. Polonikov, V.P. Ivanov, A.D. Bogomazov [et al.] // *Biomed. Res. Int.* - 2014. - 708903.
79. Antus, B. Oxidative stress markers in sputum / B. Antus // *Oxid. Med. Cell. Longev.* - 2016.
80. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? / A. Ray, M. Camiolo, A. Fitzpatrick [et al.] // *Physiol. Rev.* - 2020. - Vol.100, №3. - P.983 - 1017.
81. (A)symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma / D.F. Jansen, W. Timens, J. Kraan [et al.] // *Respir. Med.* - 1997. - Vol.91, №3. - P.121 - 134.
82. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge / S. Dubsky, G.R. Zosky, K. Perks [et al.] // *J. Appl. Physiol.* - 2017. Vol. 122, №3. - P.503 - 510.
83. Association of FEF25-75% Impairment with Bronchial Hyperresponsiveness and Airway Inflammation in Subjects with Asthma-Like Symptoms / M. Malerba, A. Radaeli, A. Olivini [et al.] // *Respiration.* - 2016. - Vol. 91, №3. - P.206 - 214.
84. Asthma / A. Papi, C. Brightling, S.E. Pedersen [et al.] // *Lancet.* - 2018. - Vol.391 №10122. - P.783 - 800.
85. Asthma / S. Alhassan, Y. Hattab, O. Bajwa [et al.] // *Crit. Care Nurs. Q.* - 2016. - Vol.39, №2. - P.110 -123.
86. Asthma / S.T. Holgate, S. Wenzel, D.S. Postma [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* - 2015. - Vol.1. - P.15025.
87. Asthma: personalized and precision medicine / G.W. Canonica, M. Ferrando, I.

- Baiardini [et al.] // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. - 2018. - Vol.18, №1. - P.51- 58.
88. Balazs, A. Oxidative Stress Markers in Sputum / Balazs A. // Oxid. Med. Cell. Longev. - 2016. – 2930434.
89. Beasley, R. Risk factors for asthma: is prevention possible? / R. Beasley, A. Semprini, E.A. Mitchell // Lancet. - 2015. - Vol.386, №9998. - P.1075 - 1085.
90. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations / G. Nicolini, N. Scichilone, A. Bizzi [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. - 2008. - Vol.4, №5. - P.855 - 864.
91. Biomarkers in adult asthma: a systemic review of 8-isoprostane in exhaled breath condensate / A.M. Poel, C.J. Crossman-Barnes, J. Tang [et al.] // J. Breath Res. - 2017. 11:016011.10.1088/1752-7163/aa5a8a
92. Biomarkers of oxidative stress and antioxidants in severe asthma: a prospective case-control study / A. Bishopp, R. Sathyamurthy, S. Manney [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2017. - Vol.118. - P.445 - 451.
93. Bligh, E.G. A rapid method of total lipid extraction and purification / Bligh E. G., Dyer W. J. // Canadian Journal of Biochemistry and Physiology. - 1959. - Vo.37, №8. - P.911 - 917.
94. Bohadana, A.B. Symptom evaluation during the methacholine test: Does it add to the interpretation of the test results based on the PC20FEV1? / A.B. Bohadana, P. Wild, G. Izbicki // Clin. Respir. J. - 2018. - Vol.12, №4. - P.1536 - 1544.
95. Borak, J. Bronchial hyperresponsiveness / J. Borak, R.Y. Lefkowitz // Occup. Med. (Lond). - 2016. - Vol.66, №2. - P.95-105.
96. Bradding, P. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma / P. Bradding, A.F. Walls, S.T. Holgate // J. Allergy Clin. Immunol. - 2006. - Vol.117. - P.1277-1284.
97. Brain-derived neurotrophic factor induces proliferation of human airway smooth muscle cells / B. Aravamudan, M. Thompson, C. Pabelick [et al.] // J. Cell. Mol. Med. - 2012. - Vol.16. - P.812 - 823.
98. Brannan, J.D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance /

J.D. Brannan // Chest. - 2010. - Vol.138, Suppl. 2. - P.11-17.

99. Bronchial hyperresponsiveness to mannitol, airway inflammation and Asthma Control Test in atopic asthmatic children / M. Attanasi, N.P. Consilvio, D. Rapino [et al.] // Arch. Med. Sci. - 2016. - Vol.12, №1. - P.137 - 144.

100. Carey, M.J. Asthma and climatic conditions: experience from Bermuda, an isolated island community / M.J. Carey, I. Cordon // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). - 1986. - Vol.293, №6551. - P.843-844.

101. Carr, T.F. Asthma heterogeneity and severity / T.F. Carr, E. Bleecker // World Allergy Organ J. - 2016. - Vol.9, №1. - P.41.

102. Chabra, R. Allergic And Environmental Induced Asthma / R. Chabra, M. Gupta // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2019.

103. Changes in airway hyperresponsiveness following smoking cessation: comparisons between Mch and AMP / G. Piccillo, P. Caponnetto, S. Barton [et al.] // Respir. Med. - 2008. - Vol.102. - P.256 - 265.

104. Changes in weather and the effects on pediatric asthma exacerbations / N. Mireku, Y. Wang, J. Ager, R.C. Reddy, A.P. Baptist // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2009. - Vol.103, №3. - P.220 - 224.

105. Chapman, D.G. Mechanisms of airway hyperresponsiveness in asthma: the past, present and yet to come // D.G. Chapman, C.G. Irvin // Clin. Exp. Allergy. - 2015. - Vol.45, №4. - P.706 - 719.

106. Cho, Y.S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma / Y.S. Cho, H.B. Moon // Allergy Asthma Immunol. Res. - 2010. - Vol.2, №3. - P.183 - 187.

107. Chronic lifestyle diseases display seasonal sensitive comorbid trend in human population evidence from Google Trends / J.C. Patel, P. Khurana, Y.K. Sharma // PLoS One. - 2018. - Vol.13, №12. - e0207359.

108. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2014. - Vol.9. - P.963 - 974.

109. Chung, K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments / K.F. Chung // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2018. - Vol.24, №1. - P.4 - 10.

110. Cockcroft, D.W. Direct bronchoprovocation test methods: history 1945-2018. / D.W. Cockcroft, B.E. Davis, C.M. Blais // *Expert. Rev. Respir. Med.* - 2019. - Vol.13, №3. - P.279 - 289.
111. Cockcroft, DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance / D.W.Cockcroft // *Chest.* - 2010. - Vol.138, Suppl. 2. - P.18 - 24.
112. Cockcroft, D.W. Environmental Causes of Asthma / D.W. Cockcroft // *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* - 2018. - Vol.39, №1. - P.12 - 18.
113. Cockcroft, D.W. Mechanisms of airway hyperresponsiveness / D.W. Cockcroft, B.E. Davis // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2006. - Vol.118. - P.551 - 559.
114. Comberiati, P. Bronchoprovocation Testing in Asthma/ P.Comberiati, R.K.Katial, R.A. Covar // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* - 2018. - Vol.38, №4. - P.545-571.
115. Côté, A. Exercise and Asthma / A. Côté, J. Turmel, L.P. Boulet // *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* - 2018. - Vol.39, №1. - P.19 - 28.
116. Davis, B.E. Methacholine challenge testing: comparative pharmacology / B.E. Davis, C.M. Blais, D.W. Cockcroft // *J. Asthma Allergy.* - 2018. - Vol.11. - P. 89-99.
117. Davis, R.E. Humidity: A review and primer on atmospheric moisture and human health / R.E. Davis, G.R. McGregor, K.B. Enfield // *Environmental Research.* - 2016. - Vol.144. - P.106 - 116.
118. Dynamics of lipid hydroperoxides, vitamin e and ceruloplasmin in the blood serum of patients with asthma in response to inhalation of distilled water / J.M. Perelman, A.G. Prihodko, E.A. Borodin [et al.]// *Respirology.* - 2016. -Vol.21, Suppl.3. - P.170-170.
119. Dynamics of lipid peroxidation products in exhaled breath condensate in asthmatics in response to dosed physical exercise / J. Perelman, A. Prikhodko, L. Nakhamchen [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 48, Suppl.60. - PA2213.
120. Does airway hyperresponsiveness monitoring lead to improved asthma control? / R. Galera, R. Casitas, E. Martínez-Cerón [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* - 2015. - Vol.45, №9. - P.1396 - 1405.
121. Donovan, G.M.J. Inter-airway structural heterogeneity interacts with dynamic

- heterogeneity to determine lung function and flow patterns in both asthmatic and control simulated lungs / G.M.J. Donovan // *Theor. Biol.* - 2017. - Vol.435. - P.98 - 105.
122. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness / M. P.Juusela, P.Rönmark, E.Sarna [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol.42. - P.1503 - 1512.
123. Drought and the risk of hospital admissions and mortality in older adults in western USA from 2000 to 2013: a retrospective study / J.D. Berman, K. Ebisu, R. D. Peng [et al.] // *Lancet Planet Health.* - 2017. - Vol.1, №1. - P.17 - 25.
124. Effects of seasonal smog on asthma and COPD exacerbations requiring emergency visits in Chiang Mai, Thailand / C. Pothirat, A. Tosukhowong, W. Chaiwong [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* - 2016. - Vol.34. №4. - P.284 - 289.
125. Effects of small airway dysfunction on the clinical expression of asthma: a focus on asthma symptoms and bronchial hyper-responsiveness / E. van der Wiel, D.S. Postma, T. van der Molen [et al.] // *Allergy.* - 2014. - Vol.69, №12. - P.1681 - 1688.
126. Effects of temperature variation between neighbouring days on daily hospital visits for childhood asthma: a time-series analysis / K. Li, H. Ni, Z. Yang [et al.] // *Public Health.* - 2016. - Vol.136. - P.133 - 140.
127. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution / G.D'Amato, C.Vitale, A.De Martino [et al.] // *Multidiscip. Respir. Med.* - 2015. - Vol.10. - P.39.
128. Emergency Department Visits for Asthma Exacerbation due to Weather Conditions and Air Pollution in Chuncheon, Korea: A Case-Crossover Analysis / J.W. Kwon, Y.J. Han, M.K. Oh [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* - 2016. - Vol.8, №6. - P.512 - 521.
129. Eosinophilic airway inflammation and airway hyperresponsiveness according to aeroallergen sensitization pattern in patients with lower airway symptoms/ E.J. Jo, M.Y. Kim, S.E. Lee [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* - 2014 - Vol.6, №1. - P.39-46.
130. Epidemiology of asthma exacerbations and their relation with environmental factors in the BasqueCountry / J.M. Altzibar, I. Tamayo-Uria, V. De Castro [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* - 2015. - Vol.45, №6. - P.1099 - 1108.
131. Eslami-Behroozi, M. Effect of airway remodeling and hyperresponsiveness on

- complexity of breathing pattern in rat / M. Eslami-Behroozi, M. Javan, M.R. Raoufy // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2018. - Vol.247. - P.65 - 70.
132. Evaluation of individual and area-level factors as modifiers of the association between warm-season temperature and pediatric asthma morbidity in Atlanta, GA / C.R. O'Lenick, A.Winqvist, H.H.Chang [et al.]// *nviron. Res.* - 2017. - Vol.156. - P.132-144.
133. Evidence for a link between the Atlantic Multidecadal Oscillation and annual asthma mortality rates in the US / S. Bonomo, G. Ferrante, E. Palazzi [et al.] // *Sci. Rep.* - 2019. - Vol.9, №1. - P.116 - 183.
134. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects / E.M. Konstantinidi, A.S. Lappas, A.S. Tzortzi [et al.] // *The Scientific World Journal Volume.* - 2015. - Article ID 435160, P.25
135. Exposure to extreme heat and precipitation events associated with increased risk of hospitalization for asthma in Maryland, U.S.A. / S. Soneja, C. Jiang, J. Fisher [et al.] // *Environ Health.* - 2016. - Vol.15. - P.57.
136. Fallah, G.G. Effect of Air Temperature and Universal Thermal Climate Index on Respiratory Diseases Mortality in Mashhad, Iran / G.G. Fallah, F. Mayvaneh // *Arch. Iran Med.* - 2016. - Vol.19, №9. - P.618 - 624.
137. Fehrenbach, H. Airway remodeling in asthma: what really matters / H. Fehrenbach, C. Wagner, M. Wegmann // *Cell. Tissue. Res.* - 2017. - Vol.367, №3. -P.551 - 569.
138. Finkas, L.K. Role of Small Airways in Asthma / L.K. Finkas, R..Martin // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* - 2016. - Vol.36, №3. - P.473 - 482.
139. Forced Expiratory Flow at 25-75% as a Marker for Airway Hyper Responsiveness in Adult Patients with Asthma-like Symptoms / H. Raji, Sh.M. Had-dadzadeh, E. Idani [et. al.] // *Tanaffos.* - 2018. - Vol.17, №2. - P.90 - 95.
140. Gautier, C. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. / C. Gautier, D. Charpin // *J. Asthma Allergy.* - 2017. - Vol.10. - P.47 - 56.
141. Gene expression analysis in asthma using a targeted multiplex array / C.D. Pascoe, M. Obeidat, B.A. Arsenault [et al.]//*BMC Pulm. Med.* - 2017. - Vol.17, №1. - P.:189.
142. Gene expression profiling of laser microdissected airway smooth muscle tissue in

- asthma and atopy / C.Y. Yick, A.H. Zwinderman, P.W. Kunst [et al.] // *Allergy*. - 2014. - Vol.69, №9. - P.1233 - 1240.
143. General considerations for lung function testing / Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol.26. - P.153 - 161.
144. Global Initiative for Asthma. GINA 2019 [Электронный ресурс], 05.07.2019.URL: <https://ginasthma.org>.
145. Granule cytotoxic activity and oxidative DNA damage in smoking and nonsmoking patients with asthma / Proklou A., Soultzis N., Neofytou E. [et al.] // *Chest*. - 2013. - Vol.144, №4. - P.1230 - 1237.
146. Grootendorst, D.C. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / D.C. Grootendorst, K.F. Rabe // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2004. - Vol.1. - P.77 - 87.
147. Holgiun, F. Oxidative stress in airway diseases / F. Holgiun // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2013. - Vol.10, - P.150-157.
148. Horváth, I. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I. Horváth, J. Hunt, P.J. Barnes // *European Respiratory Journal*. - 2005. - Vol.26. - P.523 - 548.
149. House dust mite-induced asthma causes oxidative damage and DNA double-strand breaks in the lungs / T.K. Chan, X.Y. Loh, H.Y. Peh [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. - Vol. 138. - P.84 - 96.
150. How Do Storms Affect Asthma? / G. D'Amato, I. Annesi-Maesano, A. Vaghi [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep.* - 2018. - Vol.18, №4. - P.24.
151. Increased hospital admissions associated with extreme-heat exposure in King County, Washington, 1990-2010 / T.B. Isaksen, M.G. Yost, E.K. Hom [et al.] // *Rev. Environ. Health*. - 2015. - Vol.30, №1. - P.51 - 64.
152. Indirect airway challenges / G.F. Joos, B. O'Connor, S.D. Anderson [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol.21, №6. - P.1050 - 1068.
153. Induced sputum in asthma: From bench to bedside / P. Bakakos, F. Schleich, M. Alchanatis [et al.] // *Curr. Med. Chem.* - 2011. - Vol.18, №10. - P.1415 - 1422.
154. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced

sputum / J.L. Simpson, R. Scott, M.J. Boyle [et al.] // *Respirology*. - 2006. - Vol.11, №1. - P.54 - 61.

155. Influence of climate factors on emergency visits for childhood asthma attack / M. Hashimoto, T. Fukuda, T. Shimizu // *Pediatr. Int.* - 2004. - Vol.46, №1. - P.48 - 52.

156. Interrelationships between ambient air humidity, asthma control, airway responsiveness to hyposmolar stimulus in patients with different genotypes of rs6606743 single nucleotide polymorphism of TRPV4 gene / E.Y. Afanaseva, A.G. Prikhodko, O.O. Kotova [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2021. - Vol.203. - A3120.

157. Interrelation between exercise-induced bronchoconstriction and lipid peroxidation in the airways in patients with asthma / L.G. Nakhamchen, J.M. Perelman, A.G. Prikhodko [et al.] // *Respirology*. - 2017. - Vol. 22, Suppl. 3. - P. 91 - 91.

158. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children / K.C. Pike, M. Akhbari, D. Kneale [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2018. - Vol.3. - CD012393.

159. Is asthma prevalence still increasing? / B. Lundbäck, H. Backman, J. Lötvall [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* - 2016. - Vol.10, №1. - P.39 - 51.

160. Ivey, M.A. Climatic variables are associated with seasonal acute asthma admissions to accident and emergency room facilities in Trinidad, West Indies / M.A. Ivey, D.T. Simeon, M.A. Monteil//*Clin. Exp. Allergy*. - 2003. -Vol.33, №11. - P.1526 - 1530.

161. Iyer, D. Mitochondrial function in allergic disease / D. Iyer, N. Mishra, A. Agrawal // *Curr. Allergy Asthma Rep.* - 2017. - Vol.17. - P.29.

162. James, A. Biomarkers for the Phenotyping and Monitoring of Asthma in Children / A. James, G. Hedlin//*Curr. Treat. Options Allergy*. - 2016. - Vol.3, №4. - P.439-452.

163. Jesenak, M. Oxidative Stress and Bronchial Asthma in Children—Causes or Consequences? / M. Jesenak, M. Zelieskova, E. Babusikova // *Front. Pediatr.* -2017. - Vol. 5. - P.162.

164. Kimbell-Dunn, M. Seasonal variation in asthma hospitalizations and death rates in New Zealand / M. Kimbell-Dunn, N. Pearce, R. Beasley // *Respirology*. - 2000. - Vol.5, №3. - P.241 - 246.

165. Khan, DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology / Khan DA. // *Allergy Asthma Proc.* - 2014. - Vol.35, №5. - P.357 - 361.
166. Koh, Y.I. Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: dependence on humidity / Y.I. Koh, I.S. Choi // *Respiration.* - 2002. - Vol.69, №1. - P.38 - 45.
167. Kumarihamy, R.M.K. Geostatistical predictive modeling for asthma and chronic obstructive pulmonary disease using socioeconomic and environmental determinants / R.M.K. Kumarihamy, N.K. Tripathi // *Environ. Monit. Assess.* - 2019. - Vol.191, Suppl 2. - P.366.
168. Lambrecht, B.N. The Cytokines of Asthma / B.N. Lambrecht, H. Hammad, J.V. Fahy // *Immunity.* - 2019. - Vol.50, №4. - P.975 - 991.
169. Latest news on relationship between thunderstorms and respiratory allergy, severe asthma, and deaths for asthma / G. D'Amato, I. Annesi-Maesano, L. Cecchi [et al.] // *Allergy.* - 2019. - Vol.74, №1. - P.9 - 11.
170. Li, Y. Oxidative stress in asthma: a distinct clinical and pathological feature? / Y. Li, G.P. Li // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* - 2016. - Vol.30. - P.1053 - 1057.
171. Loftus, P.A. Epidemiology of asthma / P.A. Loftus, S.K. Wise // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* - 2016. - Vol.24, №3. - P.245 - 249.
172. Long-term changes in the heat-mortality relationship according to heterogeneous regional climate: A time-series study in South Korea / S. Heo, E. Lee, B.Y. Kwon [et al.] // *BMJ Open.* - 2016. - Vol.6, №8. - e011786.
173. Lui, J.K. The role of heterogeneity in asthma: a structure-to-function perspective / J.K. Lui, K.R. Lutchen // *Clin. Transl. Med.* - 2017. - Vol.6, №1. - P.29.
174. Lynette, K.R. Oxidative Stress in the Lung - The Essential Paradox 100 / K.R. Lynette, J.C. Mary // *Curr. Opin. Toxicol.* - 2018. - Vol.7. - P.37 - 43.
175. Majeed, H. Influence of the Scandinavian climate pattern on the UK asthma mortality: a time series and geospatial study / H. Majeed, G.W.K. Moore // *BMJ Open.* - 2018. - Vol.8, №4. - e020822.
176. May, L. / Adult asthma exacerbations and environmental triggers: a retrospective review of ED visits using an electronic medical record / L. May, M. Carim, K. Yadav //

Am. J. Emerg. Med. - 2011. - Vol.29, №9. - P.1074 - 1082.

177. Measurement of lung volumes by plethysmography / A.L. Coates, R. Peslin, D. Rodenstein [et al.] // Eur. Respir. J. - 1997. - Vol.10, - P.1415-1427.

178. Meta-analysis of airway epithelium gene expression in asthma / Y.H. Tsai, J.S. Parker, I.V. Yang [et al.] // Eur. Respir. J. - 2018. - Vol.51, №5. - pii: 1701962.

179. Meteorological parameters and pollutants on asthmaexacerbation in Bangalore, India - an ecological retrospective time-series study / K.U. Kunikullaya, A. Vijayara-ghava, P. Asha [et al.] // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. - 2017. - Vol.28, №2. - P.133 - 141.

180. Methacholine challenge test results in children are season dependent / L. Joseph, E. Picard, B. Dayan [et al.] // Lung. - 2013. - Vol.191. - P. 553 - 557.

181. Mihalache, A. Bronchial hyperresponsiveness and its importance for the clinician / A. Mihalache, J.W. Fitting // Rev. Med. Suisse. - 2014. - Vol.10, №451. - P.2190 - 2192.

182. Modeling Seasonal and Spatiotemporal Variation: The Example of Respiratory Prescribing / E. Sofianopoulou, T. Pless-Mulloli, S. Rushton [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 2017. - Vol.186, №1. - P.101 - 108.

183. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways / E.A. Borodin, M.A. Shtarberg, A.G. Prikhodko [et al.] // Der. Pharma Chemica. - 2015. Vol.7, №11. P. 186 - 192.

184. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma / L. Jiang, P.T. Diaz, T.M. Best [et al.]// Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2014. - Vol.113. - P.137 - 142.

185. Monitoring of airborne fungal spore load in relation to meteorological factors, air pollutants and allergic symptoms in Farakka, an unexplored biozone of eastern India / S. Roy, A. Chakraborty, S. Maitra [et. al.] // Environ Monit Assess. - 2017. - Vol.189, №8. - P.370.

186. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms / A.R. Koczulla, C.F. Vogelmeier, H. Garn [et al.] // Drug. Discov. Today. - 2017. - Vol.22, №2. - P.388 - 396.

187. Nonspecific Bronchoprovocation Test / M.K. Lee, H.K. Yoon, S.W. Kim [et al.] // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. - 2017. - Vol.80, №4. - P.344 - 350.
188. Oxidative and nitrosative events in asthma / A.A. Andreadis, S.L. Hazen, S.A. Comhair [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* - 2003. - Vol.35. - P.213 - 225.
189. Oxidative stress is associated with airway hyperresponsiveness induced by increased osmolality in patients with asthma / D. Naumov, E. Borodin, A. Prikhodko [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 193. - A6742.
190. Packe, G.E. Asthma and the weather / G.E. Packe, P.S. Archer, J.G. Ayres // *Lancet*. - 1983. - Vol.2, №8344. - P.281.
191. Padem, N. Classification of asthma / N. Padem, C. Saltoun // *Allergy Asthma Proc.* - 2019. - Vol.40, №6. - P.385 - 388.
192. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodeling in asthma / I. Bara, A. Ozier, J.-M. Tunon de Lara [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2010. - Vol.36, №5. - P.1174-1184.
193. Perelman, Ju.M. Seasonal dynamics of the quality of life of asthmatics with osmotic airway hyperresponsiveness / Ju.M. Perelman, N.L. Perelman // *European Respiratory Journal, Supplement*. - 2017. - Vol. 50, № S61. - PA4771.
194. Plantier, L. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture / L. Plantier, A. Pradel, C. Delclaux // *Rev. Mal. Respir.* - 2016. - Vol. 33, №8. - P.735 - 743.
195. Prakash, Y.S. Asthma without borders / Y.S. Prakash // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2020. - Vol.318, №5. - L1001-L1003.
196. Prevalence of airway hyperresponsiveness and its seasonal variation in children with asthma / S.J. Huang, L.L. Lin, L.C. Chen [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* - 2018. - Vol.59, №6. - P.561 - 566.
197. Ragweed pollen and allergic symptoms in children: Results from a three-year longitudinal study / N.R. Jones, M. Agnew, I. Banic [et al.] // *Sci. Total Environ.* - 2019. - Vol.683. - P.240 - 248.
198. Rahman, I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets / I. Rahman // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy*. - 2002. - Vol.1. - P.291 - 315.

199. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I.M. Adcock // *Eur. Respir. J.* - 2006. - Vol. 28, № 1. - P. 219 - 242.
200. Ramsahai J.M., Hansbro P.M., Wark P.A.B. Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations / J.M. Ramsahai, P.M. Hansbro, P.A.B. Wark // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2019. - Vol.199, №4. - P.423 - 432.
201. Rehman, A. Prevalence of asthma and its management: A review / A. Rehman, F. Amin, S. Sadeeqa // *J. Pak. Med. Assoc.* - 2018. - Vol.68, №12. - P.1823 - 1827.
202. Relationships between environmental factors and lung function of asthmatic subjects in south east Queensland, Australia / S. Rutherford, R. Simpson, G. Williams [et. al.] // *J. Occup. Environ Med.* - 2000. - Vol.42, №9. - P.882 - 91.
203. Reséndiz-Hernández, J.M. Genetic polymorphisms and their involvement in the regulation of the inflammatory response in asthma and COPD /J.M. Reséndiz-Hernández, R.Falfán-Valencia//*Adv. Clin. Exp. Med.* - 2018. -Vol.27, №1. - P.125-133.
204. Russell, R.J. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine / R.J. Russell, C. Brightling // *Clin. Sci. (Lond).* - 2017. - Vol.131, №14. - P.1723 - 1735.
205. Saharan dust, climate variability, and asthma in Grenada, the Caribbean / M. Akpınar-Elci, F.E. Martin, J.G. Behr [et. al.] // *Int. J. Biometeorol.* - 2015. - Vol.59, №11. - P.1667 - 1671.
206. Seasonal asthma in Melbourne, Australia, and some observations on the occurrence of thunderstorm asthma and its predictability / J.D. Silver, M.F. Sutherland, F.H. Johnston [et al.] // *PLoS One.* - 2018. - Vol.13, №4. - e0194929.
207. Seasonal and geographic variations in the incidence of asthma exacerbations in the United States / M. Gerhardsson de Verdier, P. Gustafson, C. McCrae [et al.] // *J. Asthma.* - 2017. - Vol.54, №8. - P.818 - 824.
208. Seasonal factors influencing exercise-induced asthma / I.S. Choi, W.J. Ki, T.O. Kim [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* - 2012. - Vol.4, №4. - P.192 - 198.
209. Seasonal characteristics of patients hospitalized for asthma exacerbation in China / J.T. Lin, B. Xing, H.P. Tang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* - 2017. - Vol.97, №30. - P.2324 - 2328.
210. Seasonal trends in asthmaexacerbations: Are they the same in asthma sub-groups?

- / C.R. Castro, Y. Tarabichi, D.D. Gunzler [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2019. - Vol.123, №2. - P.220 - 222.
211. Seasonality in asthma: Impact and treatments / L. Guilleminault, J. Just, M. Humbert [et al.] // Presse Med. - 2016. - Vol.45, №11. - P.1005-1018.
212. Seasons can influence the results of the methacholine challenge test / B. Sposato, M. Scalese, A. Pammolli [et al.] // Ann. Thorac. Med. - 2012. - Vol.7. - P.61 - 68.
213. Serpil, C.E. New Insights in Oxidant Biology in Asthma / C.E. Serpil // Ann. Am. Thorac. Soc. - 2016. - Vol.13, Suppl. 1. - S35-S39.
214. Skloot, G.S Four-Year Calibration Stability of the EasyOne Portable Spirometer / G.S. Skloot, N.T. Edwards, L. Paul // Enright Respiratory Care. - 2010. - Vol.55, №7. - P.873 - 877.
215. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients / V. Alfieri, M. Aiello, R. Pisi [et al.] // Respir. Res. - 2014. - Vol.27, №15. - P.86.
216. Small airway impairment and bronchial hyperresponsiveness in asthma onset / B. Sposato, M. Scalese, M.G. Migliorini [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. - 2014. - Vol.6, №3. - P.242 - 251.
217. Sorkness, C.A. Asthma exacerbations: Looking back to the future / C.A. Sorkness, D.J. Jackson // J. Allergy Clin. Immunol. - 2015. - Vol.135, №6. - P.:1474 - 1475.
218. Stability of the EasyOne ultrasonic spirometer for use in general practice /J.A.E. Walters, R.Wood-Baker, J.Walls [et. al.]//Respirology.- 2006.-Vol.11, №3. - P.306-310.
219. Stadelmann, K. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in competitive swimmers / K. Stadelmann, T. Stensrud, K.-H. Carlsen // Med. Sci Sports Exerc. - 2011. - Vol.43, №3. - P.375 - 381.
220. Standardised methodology of sputum induction and processing / R. Djukanovic, P.J. Sterk, J.V. Fahy [et al.] // Eur. Respir. J. - 2002. - Vol.20, №37. - P.1 - 52.
221. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.], ATS/ERS Task Force. // Eur. Respir J. - 2005. - Vol.26, №2. - P.319 - 338.
222. Standardisation of the measurement of lung volumes / Wanger J., Clausen J.L., Coates A. [et. al.] // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol.26. - P.511 - 522.

223. Suh, D.I. Relationship Between Atopy and Bronchial Hyperresponsiveness / D.I. Suh, Y.Y. Koh // *Allergy Asthma Immunol. Res.* - 2013. - Vol.5, №4. - P.181 - 188.
224. Szeftler, S.J. Asthma across the lifespan: Time for a paradigm shift / S.J. Szeftler // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2018. - Vol.142, №3. -P.773 - 780.
225. Temperature drop and the risk of asthma: a systematic review and meta-analysis / X. Cong, X. Xu, Y. Zhang [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* - 2017. - Vol.24, №28. - P.22535 - 22546.
226. Temperature-related changes in airborne allergenic pollen abundance and seasonality across the northern hemisphere: a retrospective data analysis / L.H. Ziska, L. Makra, S.K. Harry [et al.] // *Lancet Planet Health.* - 2019. - Vol.3, №3. - P.124-131.
227. The Annual September Peak in Asthma Exacerbation Rates. Still a Reality? / K. Larsen, J. Zhu, L.Y. Feldman [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2016. - Vol.13, №2. - P.231 - 239.
228. The association between ambient temperature and childhood asthma: a systematic review / Z. Xu, J.L. Crooks, J.M. Davies [et al.] // *Int. J. Biometeorol.* - 2018. - Vol.62, №3. - P.471 - 481.
229. The association of environmental, meteorological, and pollen count variables with asthma-related emergency department visits and hospitalizations in the Bronx / J. Witonsky, R. Abraham, J. Toh [et al.] // *J. Asthma.* - 2019. - Vol.56, №9. - P.927 - 937.
230. The dynamics of pollen seasons of the most allergenic plants - 15-year observations in Warsaw / A. Lipiec, P. Rapiejko, K. Furmańczyk [et al.] // *Otolaryn-gol. Pol.* - 2018. - Vol.72, №6. - P.44 - 53.
231. The Effects of Repeated Bronchoprovocation on FEV1 in Subjects with Asthma / L.J. Janssen, G.M. Gauvreau, K.J. Killian [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* -2015. - Vol.12, №10. - P.1589 - 1591.
232. The efficacy and safety of mannitol challenge in a workplace setting for assessing asthma prevalence / M.B. de Menezes, E. Ferraz, J.D. Brannan [et al.] // *J. Asthma.* - 2018. - Vol.55, №12. - P.1278 - 1285.
233. The impact of weather and climate on pollen concentrations in Denver, Colorado, 2010-2018 / L. Gross, R. Weber, M. Wolf [et al.] // *Ann. llergy Asthma Immunol.* -

2019. - Vol.19. - P.1081 - 1206.

234. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health / N. Watts [et al.] // Lancet. - 2018. - Vol.391, №10120. - P.581 - 630.

235. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review / O.S. Usmani, D. Singh, M. Spinola [et al.] // Respir. Med. - 2016. - Vol.116. - P.19 - 27.

236. The relationships between the asthma and weather / Z. Santić, Z. Santić, K. Santić [et. al.] // Med. Arh. - 2002. - Vol.56, №3. - P.155 - 157.

237. The relationship of short-term air pollution and weather to EDvisits for asthma in Japan / T. Abe, Y. Tokuda, S. Ohde [et al.] // Am. J. Emerg. Med. - 2009. - Vol.27, №2. - P.153 - 159.

238. The Role of Airway Inflammation and Bronchial Hyperresponsiveness in Athlete's Asthma / J. Stang, L.I.B. Sikkeland, E. Tufvesson [et al.] // Med. Sci Sports Exerc. - 2018. - Vol.50, №4. - P.659 - 666.

239. The Value of Local Heatwave Impact Assessment: A Case-Crossover Analysis of Hospital Emergency Department Presentations in Tasmania, Australia / S.L. Campbell, T.A. Remenyi, G.J. Williamson [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2019. - Vol.16, №19. - E3715.

240. Thompson, A.A. Impact of climate change on children's health in Limpopo Province, South Africa / A.A. Thompson, L. Matamale, S.D. Kharidza // Int. J. Environ Res. Public Health. - 2012. - Vol.9, №3. - P.831 - 854.

241. Toskala, E. Asthma risk factors / E. Toskala, D.W. Kennedy // Int. Forum Allergy Rhinol. - 2015. - Vol.5, Suppl. 1. - P.11 - 16.

242. Usefulness of induced sputum eosinophil count to assess severity and treatment outcome in asthma patients / A. Bandyopadhyay, P.P. Roy, K. Saha [et al.] // Lung. India. - 2013. Vol. 30, № 2. P.177 - 123.

243. Using electronic health record data for environmental and place based population health research: a systematic review / L.H. Schinasi, A.H. Auchincloss, C.B. Forrest [et. al.] // Ann. Epidemiol. - 2018. - Vol.28, №7. - P.493 - 502.

244. Vanhoutte, PM. Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity / Vanhoutte PM. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1989. - Vol.83, №5. - P.855 - 861.
245. Verlato, G. Correlation between asthma and climate in the European CommunityRespiratoryHealth Survey / G. Verlato, R. Calabrese, R. De Marco // Arch. Environ Health. - 2002. - Vol.57, №1. - P.48 - 52.
246. Waller, R.E. Asthma and weather / R.E. Waller // Lancet. - 1983. - Vol.2, №8347. - P.452.
247. Widdicombe, J. Airway receptors/ Widdicombe J. // Respir. Physiol. - 2001. - Vol.125, №1-2. - P.3 - 15.
248. Wind, S. Health, place and childhood asthma in southwest Alaska / S. Wind, D. Van Sickle, A.L. Wright // Soc. Sci. Med. - 2004. -Vol.58, №1. - P. 75 - 88.
249. Xirasagar, S. Seasonality in pediatric asthma admissions: the role of climate and environmental factors / S. Xirasagar, H.C. Lin, T.C. Liu / Eur. J. Pediatr. - 2006. - Vol.165, №11. - P.747 - 752.
250. Yang, I.V. The environment, epigenome, and asthma / I.V. Yang, C.A. Lozupone, D.A. Schwartz // J. Allergy Clin. Immunol. - 2017. - Vol.140, №1. - P.14 - 23.
251. Yu, Q. Effects of Mechanical Stretch on Expression of Airway Remodeling Associated Factors in Human Bronchial Epithelioid Cells / Q. Yu, M. Li // Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. - 2016. - Vol.33, №5. - P.923 - 930.
252. Zahiruddin, A.S. Role of epigenetics and DNA-damage in asthma / A.S. Zahiruddin, J.A. Grant, S. Sur // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. - 2018. - Vol. 18, №1. - P.32 - 37.