

# Отчет о проверке на заимствования №1



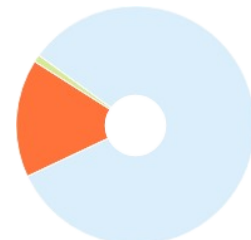
**Автор:** Проказина Людмила Анатольевна [prokazinala@list.ru](mailto:prokazinala@list.ru) / ID: 5684  
**Проверяющий:** Проказина Людмила Анатольевна ([prokazinala@list.ru](mailto:prokazinala@list.ru) / ID: 5684)  
**Организация:** Амурский государственный университет  
 Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://amursu.antiplagiat.ru>

## ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 501  
 Начало загрузки: 20.06.2019 03:15:10  
 Длительность загрузки: 00:00:15  
 Имя исходного файла: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА  
 Размер текста: 413 кБ  
 Тип документа: Кандидатская диссертация  
 Символов в тексте: 164831  
 Слов в тексте: 19717  
 Число предложений: 654

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)  
 Начало проверки: 20.06.2019 03:15:26  
 Длительность проверки: 00:01:17  
 Комментарии: не указано  
 Модули поиска: Кольцо вузов, Модуль поиска общепотребительных выражений, Коллекция Патенты, Модуль поиска перефразирований Интернет, Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU, Коллекция Медицина, Модуль поиска Интернет, Коллекция ГАРАНТ, Коллекция eLIBRARY.RU, Модуль поиска переводных заимствований, Цитирование, Коллекция РГБ, Сводная коллекция ЭБС, Модуль выделения библиографических записей, Модуль поиска "АмГУ", Модуль поиска ИПС "Адилет"



ЗАИМСТВОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
16,21%	0,68%	83,11%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.  
 Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общепотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.

Заимствования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	2,09%	3,75%	Наумов, Денис Евгеньевич диссертаци..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	37	69
[02]	2,07%	2,62%	не указано	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	05 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	7	10
[03]	0,62%	2,5%	Материалы VI Съезда врачей-пульмон..	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU	3	8
[04]	2,27%	2,27%	Проблема синдрома обструктивного а..	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU	11	11
[05]	0,57%	1,8%	Наумов, Денис Евгеньевич Клинико-ге..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	15 Фев 2014	Коллекция РГБ	12	39
[06]	0,75%	1,79%	<a href="https://esu.citis.ru/dissertation/0L85m00..">https://esu.citis.ru/dissertation/0L85m00..</a>	<a href="https://esu.citis.ru">https://esu.citis.ru</a>	21 Мар 2018	Модуль поиска Интернет	20	37
[07]	0,62%	1,73%	Клинико-генетические особенности б...	<a href="http://medical-diss.com">http://medical-diss.com</a>	28 Дек 2017	Модуль поиска Интернет	17	34
[08]	0,36%	1,45%	не указано	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	08 Сен 2016	Модуль поиска Интернет	15	34
[09]	0,02%	1,42%	<a href="http://cfpd.amursu.ru/attachments/artic..">http://cfpd.amursu.ru/attachments/artic..</a>	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	14 Авг 2017	Модуль поиска Интернет	1	29
[10]	0,65%	0,98%	скачать полный текст выпуска	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	28 Ноя 2017	Модуль поиска Интернет	16	23
[11]	0%	0,95%	Материалы VI Съезда врачей-пульмон..	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	04 Июл 2015	Коллекция eLIBRARY.RU	0	13
[12]	0%	0,9%	Захарова, Элла Владимировна диссерт..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	0	14
[13]	0,33%	0,85%	Полный текст	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	05 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	2	3
[14]	0,54%	0,79%	КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАК...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU	1	2
[15]	0%	0,78%	КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАК...	<a href="http://cyberleninka.ru">http://cyberleninka.ru</a>	29 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	0	2

[16]	0,68%	0,68%	Прогнозирование ремоделирования м.	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	перефразирований eLIBRARY.RU	2	2
[17]	0,22%	0,68%	скачать полный текст выпуска	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	20 Ноя 2016	Модуль поиска Интернет	5	15
[18]	0,28%	0,62%	РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА TRPM8.	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	15 Фев 2018	Коллекция eLIBRARY.RU	6	11
[19]	0,16%	0,6%	Диссертация	<a href="http://kemsma.ru">http://kemsma.ru</a>	02 Сен 2017	Модуль поиска Интернет	1	6
[20]	0,15%	0,6%	<a href="http://cfpd.amursu.ru/attachments/artic...">http://cfpd.amursu.ru/attachments/artic...</a>	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	06 Авг 2017	Модуль поиска Интернет	4	18
[21]	0,56%	0,56%	1Centre de Recherche de l'Institut	<a href="http://x-halo.com">http://x-halo.com</a>	06 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	2	2
[22]	0,49%	0,56%	Рекомендации по БА декабрь2016	<a href="http://chelsma.ru">http://chelsma.ru</a>	13 Сен 2017	Модуль поиска Интернет	7	7
[23]	0,01%	0,46%	Мальцева, Татьяна Анатольевна Влиян.	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	12 Окт 2017	Коллекция РГБ	1	13
[24]	0%	0,45%	Проблема синдрома обструктивного а.	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	03 Мая 2017	Коллекция eLIBRARY.RU	0	9
[25]	0,15%	0,43%	Боговин, Лариса Викторовна Мотивац..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	12 Окт 2017	Коллекция РГБ	3	8
[26]	0,05%	0,43%	Бронхо-легочная патология как факто..	<a href="https://kemcardio.ru">https://kemcardio.ru</a>	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет	3	10
[27]	0,01%	0,43%	Шаханов, Антон Валерьевич Клиничес..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	22 Фев 2019	Коллекция РГБ	1	7
[28]	0,29%	0,42%	Каличенко, Надежда Анатольевна Дин..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	19 Фев 2018	Коллекция РГБ	2	3
[29]	0%	0,39%	Прогнозирование ремоделирования м.	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	10 Июн 2015	Коллекция eLIBRARY.RU	0	6
[30]	0%	0,38%	КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАК...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	28 Авг 2014	Коллекция eLIBRARY.RU	0	6
[31]	0%	0,36%	Способ прогнозирования развития по..	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	7
[32]	0,35%	0,35%	ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ АС..	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU	2	2
[33]	0%	0,32%	Воронина, Людмила Петровна диссерт..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	0	5
[34]	0,31%	0,31%	БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И КОМОРБИД..	<a href="http://cyberleninka.ru">http://cyberleninka.ru</a>	30 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	2	2
[35]	0%	0,31%	Бронхиальная астма и коморбидная к...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU	0	2
[36]	0%	0,31%	ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ Козловский	не указано	01 Фев 2019	Кольцо вузов	0	2
[37]	0,23%	0,3%	Сборник "САМ - 2016"	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	29 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	3	3
[38]	0%	0,3%	Приходько, Анна Григорьевна диссерт..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	0	4
[39]	0%	0,3%	ДИССЕРТАЦИЯ	<a href="http://stgmu.ru">http://stgmu.ru</a>	06 Дек 2016	Модуль поиска Интернет	0	4
[40]	0%	0,3%	Диссертация	<a href="https://endocrincentr.ru">https://endocrincentr.ru</a>	15 Авг 2017	Модуль поиска Интернет	1	3
[41]	0%	0,29%	Диссертация_Баздырев_2018	не указано	02 Ноя 2018	Кольцо вузов	0	1
[42]	0,15%	0,29%	Распространенность, заболеваемость...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	26 Окт 2018	Коллекция eLIBRARY.RU	3	5
[43]	0,03%	0,26%	Плеханова, Елена Владимировна Клин...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	01 Янв 2004	Коллекция РГБ	1	3
[44]	0%	0,25%	Кацюба, Майя Владимировна Клиниче..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	12 Окт 2017	Коллекция РГБ	0	4
[45]	0%	0,24%	ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЛИГА..	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	15 Фев 2018	Коллекция eLIBRARY.RU	0	4
[46]	0,1%	0,21%	Doc2All.ru - Клинико-морфологическая..	<a href="http://doc2all.ru">http://doc2all.ru</a>	30 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	2	2
[47]	0,02%	0,2%	Табакон, Дмитрий Вячеславович Фено..	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	14 Июн 2019	Коллекция РГБ	1	2
[48]	0%	0,2%	ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИФфуЗИО.	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	26 Окт 2018	Коллекция eLIBRARY.RU	0	1
[49]	0,04%	0,19%	<a href="http://cfpd.amursu.ru/attachments/artic...">http://cfpd.amursu.ru/attachments/artic...</a>	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	14 Авг 2017	Модуль поиска Интернет	2	8
[50]	0,1%	0,19%	ВЛИЯНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНОГО КОМПО..	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	28 Апр 2017	Коллекция eLIBRARY.RU	1	3
[51]	0,16%	0,19%	по этой ссылке	<a href="https://kgma.info">https://kgma.info</a>	30 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	2	2
[52]	0,08%	0,19%	КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭОЗ..	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	27 Мая 2019	Коллекция eLIBRARY.RU	1	4
						Модуль поиска		

[53]	0,17%	0,17%	СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО СОННО...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	перефразирований eLIBRARY.RU	2	2
[54]	0%	0,16%	Вестник новых медицинских технолог...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	4
[55]	0,16%	0,16%	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВ...	<a href="http://cyberleninka.ru">http://cyberleninka.ru</a>	30 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	1	1
[56]	0%	0,16%	Клиническое значение исследования д...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU	0	1
[57]	0,04%	0,16%	<a href="http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/lf/cft...">http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/lf/cft...</a>	<a href="http://rsmu.ru">http://rsmu.ru</a>	30 Авг 2017	Модуль поиска Интернет	1	4
[58]	0%	0,15%	Способ хронотерапии 2-агонистами б...	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июнь 2015	Коллекция Патенты	0	3
[59]	0%	0,15%	Способ хронотерапии 2-агонистами б...	<a href="http://bankpatentov.ru">http://bankpatentov.ru</a>	25 Июнь 2015	Коллекция Патенты	0	3
[60]	0%	0,15%	Скачать текст статьи	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	01 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	0	2
[61]	0%	0,15%	Одиреев, Андрей Николаевич диссериа...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	0	3
[62]	0,04%	0,14%	Курлыкина, Наталья Викторовна диссе...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	2	3
[63]	0%	0,14%	Рязанов, Михаил Валерьевич Оценка э...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	22 Фев 2019	Коллекция РГБ	0	2
[64]	0,05%	0,13%	КД415	<a href="http://rostgmu.ru">http://rostgmu.ru</a>	28 Ноя 2016	Модуль поиска Интернет	2	4
[65]	0,07%	0,13%	Вестник новых медицинских технолог...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	1	2
[66]	0,01%	0,12%	КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПР...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	раньше 2011	Коллекция eLIBRARY.RU	1	3
[67]	0%	0,12%	Взаимосвязи уровня фракталкина и по...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	21 Ноя 2015	Коллекция eLIBRARY.RU	0	1
[68]	0,05%	0,11%	Стасюк, Оксана Николаевна диссериац...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	1	3
[69]	0%	0,11%	VIII Российский национальный конгрес...	<a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>	28 Апр 2017	Коллекция Медицина	0	4
[70]	0%	0,11%	Клиническое значение исследования д...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	29 Авг 2014	Коллекция eLIBRARY.RU	0	2
[71]	0%	0,11%	ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ РИТМА С...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	11 Мая 2018	Коллекция eLIBRARY.RU	0	2
[72]	0%	0,11%	СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО СОННО...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	27 Авг 2014	Коллекция eLIBRARY.RU	0	2
[73]	0,03%	0,1%	Захарова, Наталия Ивановна диссериа...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	1	3
[74]	0%	0,1%	Квалификационная работа, Буслович	не указано	19 Июнь 2018	Кольцо вузов	0	3
[75]	0%	0,1%	КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕ...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	04 Авг 2016	Коллекция eLIBRARY.RU	0	2
[76]	0%	0,1%	Гайсина, Алина Рашидовна Изучение р...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	22 Фев 2019	Коллекция РГБ	0	2
[77]	0%	0,09%	Харченко, Мария Витальевна диссериа...	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	раньше 2011	Коллекция РГБ	0	3
[78]	0%	0,09%	Вестник новых медицинских технолог...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	2
[79]	0%	0,08%	Применение антагонистов кальция пр...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	02 Янв 2018	Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU	0	1
[80]	0%	0,08%	Диссертация.pdf	<a href="http://cardioweb.ru">http://cardioweb.ru</a>	30 Окт 2018	Модуль поиска Интернет	0	2
[81]	0%	0,08%	Способ оценки индуцирующего дейст...	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июнь 2015	Коллекция Патенты	0	3
[82]	0%	0,08%	Способ лечения бронхоспазма м-холи...	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	25 Июнь 2015	Коллекция Патенты	0	2
[83]	0%	0,08%	В ФОРМАТЕ FB2	<a href="http://rulit.me">http://rulit.me</a>	27 Окт 2017	Модуль поиска Интернет	0	2
[84]	0,07%	0,07%	Приказ Министерства здравоохранени...	<a href="http://ivo.garant.ru">http://ivo.garant.ru</a>	15 Янв 2017	Коллекция ГАРАНТ	1	1
[85]	0%	0,07%	<a href="http://cardio-tomsk.ru/attachments/arti...">http://cardio-tomsk.ru/attachments/arti...</a>	<a href="http://cardio-tomsk.ru">http://cardio-tomsk.ru</a>	25 Окт 2017	Модуль поиска Интернет	0	2
[86]	0,01%	0,07%	<a href="https://krasgmu.ru:443//index.php?page...">https://krasgmu.ru:443//index.php?page...</a>	<a href="https://krasgmu.ru">https://krasgmu.ru</a>	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет	1	3
[87]	0%	0,07%	ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ АС...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	05 Авг 2016	Коллекция eLIBRARY.RU	0	2
[88]	0%	0,07%	Сосновских И.В.	не указано	22 Мая 2015	Кольцо вузов	0	2
[89]	0%	0,06%	Тезисы	<a href="http://almazovcentre.ru">http://almazovcentre.ru</a>	12 Дек 2016	Модуль поиска Интернет	0	2
[90]	0%	0,06%	TACHY-QUEST IN THE TREATMENT OF TA...	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	11 Мая 2018	Коллекция eLIBRARY.RU	0	2
[91]	0%	0,06%	Вестник новых медицинских технолог...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1

[92]	0%	0,06%	Асирян Е.Г. Монография/ВВЕДЕНИЕ-М... не указано	не указано	22 Мар 2018	Кольцо вузов	0	1
[93]	0%	0,06%	Лекарственное средство и способ лече... <a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	1
[94]	0%	0,06%	Способ лечения головокружения разл... <a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	25 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	1
[95]	0%	0,06%	Способ лечения вирусного гепатита с.... <a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	1
[96]	0%	0,05%	Ерошина, Елена Владимировна диссер... <a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	<a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>	27 Дек 2015	Коллекция РГБ	0	1
[97]	0%	0,05%	144381 <a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	18 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[98]	0%	0,05%	Клиническая характеристика синдром... <a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	31 Дек 2016	Коллекция eLIBRARY.RU	0	1
[99]	0%	0,05%	Способ бронхоальвеолярного лаважа... <a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	25 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	1
[100]	0%	0,05%	Современный справочник терапевта <a href="http://studentlibrary.ru">http://studentlibrary.ru</a>	<a href="http://studentlibrary.ru">http://studentlibrary.ru</a>	27 Ноя 2017	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[101]	0%	0,05%	Диплом Круговых не указано	не указано	25 Мая 2017	Кольцо вузов	0	1
[102]	0%	0,05%	Способ лечения больных хроническо... <a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	1
[103]	0%	0,05%	Способ лечения больных хроническо... <a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	1
[104]	0%	0,05%	Способ лечения больных с затяжной п... <a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	<a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>	24 Июн 2015	Коллекция Патенты	0	1
[105]	0,01%	0,04%	Вестник новых медицинских технолог... <a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	1	1
[106]	0,04%	0,04%	Достижения и перспективы развития н... <a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	<a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>	27 Авг 2014	Коллекция eLIBRARY.RU	1	1
[107]	0%	0,04%	Клиницист. № 1, 2014 <a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[108]	0%	0,04%	136318 <a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	15 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[109]	0%	0,04%	Клинико-генетическая характеристика... <a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>	<a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>	20 Дек 2016	Коллекция Медицина	0	1
[110]	0,04%	0,04%	Федеральные клинические рекоменда... <a href="http://ivo.garant.ru">http://ivo.garant.ru</a>	<a href="http://ivo.garant.ru">http://ivo.garant.ru</a>	04 Мар 2019	Коллекция ГАРАНТ	2	2
[111]	0,57%	0%	не указано не указано	не указано	раньше 2011	Модуль поиска общеупотребительных выражений	28	50

## Текст документа

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И  
ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ» 84

На правах рукописи 25

Шелудько Елизавета Григорьевна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
СОЧЕТАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СИНДРОМА  
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

14.01.25 – пульмонология ( медицинские науки) 86

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата 111 медицинских наук

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук 51 40

Колосов Виктор Павлович

Благовещенск – 2019 25

2

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 4

ГЛАВА 1. Обзор литературы 25 ..... 12

1.1. Бронхиальная астма и её распространенность в популяции..... 12

1.2. Бронхиальная астма и коморбидная патология..... 13

1.3. Синдром обструктивного апноэ сна у больных бронхиальной  
астмой..... 15

1.4. Особенности факторов риска у больных бронхиальной астмой и  
синдромом обструктивного апноэ сна..... 17

1.4.1. Роль курения в развитии синдрома обструктивного апноэ сна и течения бронхиальной астмы.....	19
1.5. Патофизиологические механизмы сопряжения бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна.....	21
1.6. Генетические предпосылки к формированию бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна 8 .....	29
1.7. ГАМКергические механизмы в патогенезе бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна 8 .....	31

## ГЛАВА 2. Методы исследования и клиническая характеристика

обследованного 1 контингента.....	36
2.1. Методы исследования.....	36
2.1.1. Общеклинические методы и анкетирование.....	37
2.1.2. Функциональные методы исследования 1 .....	38
2.1.3. Лабораторные методы исследования 1 .....	44
2.1.4. Эхокардиография.....	45
3	
2.1.5. Молекулярно-генетические методы исследований.....	46
2.1.6. Статистическая обработка результатов.....	49
2.2. Клиническая характеристика обследованных 1 пациентов.....	51

## ГЛАВА 3. Результаты собственных 6 исследований..... 65

3.1. Особенности гиперреактивности дыхательных путей при синдроме обструктивного апноэ сна у больных бронхиальной астмой 8 .....	65
3.2. Оценка показателей бодиплетизмографии и диффузионной способности легких у больных бронхиальной астмой с синдромом обструктивного апноэ сна 8 .....	69
3.3. Фенотипические особенности воспаления нижних дыхательных путей у больных бронхиальной астмой с синдромом обструктивного апноэ сна.....	74
3.4. Особенности эхокардиографической структуры сердца у пациентов с бронхиальной астмой и синдромом обструктивного апноэ сна.....	78
3.5. Генетические факторы предрасположенности к синдрому обструктивного апноэ сна у больных бронхиальной астмой.....	80 43
Заключение.....	89
Выводы.....	95
Практические рекомендации.....	96
Список сокращений.....	98
Список литературы.....	101 28

## 4

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 28 проблемы и степень ее разработанности 47

Бронхиальная астма (БА) является распространенным хроническим заболеванием, которое затрагивает людей всех возрастов во всем мире, являясь причиной преждевременной смерти и снижения качества жизни. Кроме того БА остаётся одним из источников глобального экономического бремени с точки зрения как прямых, так и косвенных затрат [219].

БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов 42, 22 которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [98]. 22 Борьба с проявлениями БА является основной целью терапии и достигается тогда, когда болезнь характеризуется минимальными симптомами или их полным отсутствием, сохраняется полноценный сон и физическая активность, а также оптимальные показатели спирометрии.

Несмотря на успехи в терапии БА, в приемных отделениях и отделениях

неотложной помощи стационаров развитых стран на долю 22 пациентов с

обострением БА приходится до 12% всех 22 обращений, из них 20–30% нуждаются в

госпитализации в специализированные отделения и около 4–7% – 22 в отделения

реанимации и интенсивной терапии 111 [23, 45]. 22 Одной из причин плохого контроля

БА является сопутствующая патология. В недавнем крупном исследовании была определена распространенность сопутствующих заболеваний у 7931 пациентов БА. В общей сложности 60% взрослых, страдающих БА, имели по крайней мере одну ассоциированную патологию, а 12% – три и более [163]. Часть заболеваний и их взаимоотношения с БА изучены достаточно хорошо, к ним относятся: ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), ожирение, гормональные нарушения, психопатии, аллергический ринит, синусит. Специфическое же влияние других еще предстоит изучить, одной из таких патологий является синдром

5

обструктивного апноэ сна (СОАС).

СОАС, как самостоятельное заболевание, был выделен относительно недавно. Примерно 3–7% взрослых мужчин и 2–5% взрослых женщин в западных странах и Азии испытывают симптомы СОАС, требующие терапии [221].

Недавнее популяционное проспективное эпидемиологическое исследование показало, что БА связана с повышенным риском возникновения СОАС. Частота формирования СОАС в течение 4 лет у пациентов с установленным диагнозом БА, составляла 27%, по сравнению с 16% без БА. Относительный риск с поправкой на индекс массы тела, возраст и пол составил 1,39 (доверительный интервал 95%:

15–19%) [34]. Помимо этого, все больше результатов свидетельствуют о том, что 111

СОАС связан с плохим контролем БА, большим количеством ночных симптомов и частыми обострениями [39].

Несмотря на очевидную связь между БА и СОАС, нет работ, в которых бы описывался клинико-функциональный профиль пациентов с сочетанной патологией. Предложенные механизмы, объясняющие взаимосвязь СОАС и БА, также остаются гипотетическими.

Наиболее очевидным общим патогенетическим звеном указанных расстройств могут быть генетически обусловленные нарушения, возникающие на рецепторном уровне. Известно несколько нейропептидных систем, формирующих тонус мышц дыхательных путей, одна из которых ГАМКергическая. Она представлена не только в ЦНС, но и в респираторном эпителии и гладкой мускулатуре органов дыхания, а также поперечно-полосатой мускулатуре верхних дыхательных путей, что делает возможным выбрать гены ГАМКергической системы в качестве кандидатных. Исследования в этой области немногочисленны, а имеющиеся проведены на азиатской популяции.

Таким образом, описание клинических и функциональных особенностей пациентов, страдающих БА в сочетании с СОАС, выявление специфических факторов риска развития СОАС у пациентов с БА и поиск молекулярно-генетических маркеров, общих для СОАС и БА делают работу перспективной и актуальной.

6

Степень разработанности темы

Работы, посвященные изучению БА и СОАС в нашей стране, немногочисленны. В своем большинстве они представлены литературными обзорами [2, 15], а оригинальные исследования выполнены на малочисленных выборках [5].

Эпидемиологические исследования в основном представлены зарубежными авторами. Данные о распространенности СОАС среди больных БА несколько варьируют, но во всех работах отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости СОАС среди больных БА [40, 149, 168, 173]. Данные о влиянии СОАС на тяжесть БА, контроль и частоту обострений носят разрозненный

характер, зачастую причиной этого является разный дизайн исследований. В работах имеется указание на взаимное отягощение этих патологий, однако отсутствуют уверенные доказательства, объясняющие это явление [39, 155, 195]. Не было найдено работ, включающих весь арсенал функциональных методов (бронхопровокационные тесты, бодиплетизмография, определение диффузионной способности лёгких) для оценки функции дыхания у лиц с сочетанной патологией. При этом в популяции без обструктивных заболеваний легких, но с наличием СОАС такие данные имеются [128]. Учитывая высокую наследуемость обеих патологий, следует искать общие молекулярно-генетические механизмы. Проведено несколько исследований, обнаруживших связь между структурной вариацией генов рецепторов серотонина [33, 190] и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) [36] у лиц, страдающих СОАС, в общей популяции. Аналогичных работ при сочетанной патологии нет. Все вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Изучить частоту, клинико-функциональные особенности и эффекты

7

полиморфизмов генов GAD1, GAD2, GABBR1 и GABBR2 при СОАС у больных БА, для оптимизация прогнозирования риска его развития.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и клинические особенности нарушений дыхания во сне обструктивного генеза среди больных БА.
2. Оценить влияние курения на развитие СОАС у больных БА.
3. Выявить особенности изменений функции внешнего дыхания у лиц, страдающих БА и СОАС.
4. Изучить вклад структурных вариаций генов изоформ глутаматдекарбоксилазы GAD1 и GAD2 и субъединиц метаботропных ГАМК-рецепторов GABBR1 и GABBR2 в формирование СОАС у больных БА.
5. Разработать способ прогнозирования СОАС у больных БА, учитывающий индивидуальные генетические особенности больного и данные функциональных методов исследования.

Научная новизна

Описаны клинические особенности сочетания БА и СОАС. Показано что у пациентов БА СОАС встречается в 34% случаев, с преобладанием лёгких и среднетяжелых нарушений дыханий во сне; характеризуется неспецифичностью ночных симптомов и дневной сонливости; ассоциирован с увеличением числа сопутствующей патологии (ГБ, ИБС, СД).

Установлено влияние стажа курения (пачко-лет) на развитие СОАС у больных БА.

Получены новые данные об особенностях изменения функции внешнего дыхания **106** у больных БА и СОАС, характеризующиеся повышением реактивности дыхательных путей, вне зависимости от стимула, увеличением инспираторного сопротивления и диффузионной способности лёгких.

8

Впервые установлена важная роль полиморфизмов GAD1 rs3749034 и GABBR2 rs35400353 в формировании СОАС у больных БА.

Теоретическая значимость

Предложен один из механизмов пролонгирования эффектов эпизодов апноэ во сне на функциональное состояние лёгких пациентов с БА во время бодрствования. Выявлено негативное влияние полиморфизмов генов GAD1 и GABBR2 на риск развития СОАС. Сформулирована гипотеза о патогенном вкладе метаботропных рецепторов ГАМК-В на бронхиальную реактивность у лиц, страдающих БА.

Практическая значимость

На примере Амурской области описана высокая распространённость СОАС среди больных БА. Определены клинические и функциональные особенности сочетания БА и СОАС. Показана низкая эффективность использования ESS (ESS – Epworth sleepiness scale, шкала Эпворта) в качестве инструмента скрининга СОАС у больных БА. Разработаны методы прогнозирования СОАС с учетом клинических данных, результатов функциональных обследований и молекулярно-генетических особенностей пациентов.

Методология и методы исследования

Предмет исследования: клиничко-функциональные и генетические особенности БА с СОАС.

Объект исследования: больные БА.

Критерии включения: в исследование были включены больные **111** БА с диагнозом, установленным согласно критериям GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по бронхиальной астме **42**) [98].

Критерии исключения: в исследование не включались больные с

9  
обострением БА, а также обострением соматической патологии, которая могла бы повлиять на состояние респираторной системы.

Методы исследования: исследование включало комплекс методов: клинических, инструментальных и методов статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. СОАС – распространенное нарушение у больных БА, ассоциированное с наличием и выраженностью гиперреактивности дыхательных путей вне зависимости от стимула.
2. У больных с БА и СОАС отмечается увеличение диффузионной способности лёгких и инспираторное сопротивление дыхательных путей.
3. Полиморфизмы rs3749034 гена GAD1 и rs35400353 гена GABBR2 являются независимыми факторами, увеличивающими вероятность формирования СОАС у больных БА, после коррекции по полу, индексу массы тела (ИМТ) возрасту и функции внешнего дыхания.
4. Разработанные математические модели, использующие информацию об индивидуальных молекулярно-генетических особенностях, функциональном состоянии органов дыхания, анамнестические данные, позволяют прогнозировать вероятность наличия СОАС у больных БА и осуществлять отбор пациентов для дальнейшего уточнения диагноза путем проведения ночного кардиореспираторного мониторинга.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений в группах, постановкой цели и задач, строгими критериями включения в исследование, использованием в работе современных методов обследования пациентов пульмонологического профиля.

Полученные данные были статистически обработаны с применением пакета

10

прикладных программ STATISTICA 10.0.

Апробация работы

Материалы, основные положения и выводы диссертации были **6** доложены на заседаниях Ученого совета **5** ДНЦ ФПД (2013, 2014, 2015, 2018, 2019), VI Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием ( Благовещенск, 2015), научной конференции «Молодые ученые – науке» (Благовещенск, 2014, 2015, 2019), XV, **6** XVI региональные научно-практические конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск **5**, 2014, 2015), **6** XXIV Ежегодном Конгрессе Европейского респираторного общества ( **6** Мюнхен, 2014), XIX Ежегодном конгрессе Азиатско-Тихоокеанского респираторного общества (Бали, 2014), XXV Ежегодном Конгрессе Европейского респираторного



общества (Амстердам, 2015), III Ежегодном Конгрессе «Сон и дыхание» (Барселона, 2015), XXII Ежегодном конгрессе Азиатско-Тихоокеанского респираторного общества (Сидней, 2017).

#### Публикация результатов исследования

По теме диссертации выполнено 11 печатных работ, в том числе 3 – в

ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей

Аттестационной Комиссией **51** **46** для публикации основных научных результатов

диссертаций на соискание ученых степеней. **6**

Личный вклад автора **27**

Заключается в выполнении всего объема теоретического исследования, включая определение цели и задач исследования, разработку протокола обследования. Автор непосредственно принимал участие в клиническом осмотре пациентов, анализе опросников и тестов, проведении кардиореспираторного

11  
мониторирования и анализе полученных данных. Самостоятельно выполнена статистическая обработка результатов, на основе которых были сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты работы были оформлены в виде публикаций и докладов.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из **66** введения, 3 глав, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на

**123** страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц **46**, 12 рисунков и 9 **26**

формул. Список использованной литературы включает в себя 243 источника:

работы 17 отечественных и 226 зарубежных авторов **111**.

12

#### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

##### 1.1. Бронхиальная астма и её распространенность в популяции

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием,

характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием

респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в

груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются

вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [98]. Гетерогенность БА

проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно

выделить в обычной клинической практике. **22**

По данным ВОЗ 100-150 миллионов человек во всем **73** мире страдают от БА,

что приблизительно эквивалентно населению Российской Федерации, и это число

постоянно растет. Смертность от БА достигла более 180 000 **4** в год. По данным

десяти лет, около 8% населения Швейцарии страдает от БА, тогда как 25-30 лет

назад заболевание встречалось лишь у 2% жителей. В Западной Европе в целом

количество больных БА удвоилось в течение последних. В Соединенных Штатах

число больных БА возросло более чем на 60% с начала 1980-х годов, а смертность

увеличилась вдвое и составила до 5000 человек в год. Около 3 млн. человек

страдают БА в Японии, из которых 7% имеют тяжёлую и 30% среднетяжёлую

степень БА. В развивающихся странах заболеваемость значительно варьирует.

Например, в Индии насчитывается примерно 15-20 млн. больных БА. В Западной

части Тихого океана заболеваемость составляет 50% среди детей на Каролинских

островах и в Австралии, но практически отсутствует в Папуа-Новой Гвинее. В

Бразилии, Коста-Рике, Панаме, Перу и Уругвае распространенность симптомов

БА у детей варьирует от 20% до 30%. В Кении она приближается к 20% [240].

В России распространённость БА среди взрослого населения колеблется в

пределах 5,6-7,3% [16]. По результатам обзора ряда работ, эпидемиологию БА в

отдельных регионах иллюстрируют следующие данные. В Свердловской области

13

распространенность БА составила 5,7-6,5% в городах и 3,6% - в сельской местности. Отмечены такие общие тенденции, как рост заболеваемости и большая подверженность городского населения и женщин [3]. В Архангельской области общая заболеваемость БА за 2005-2010 годы составила 142,4 и 116,9 на 10000 населения (для детей и взрослых соответственно) [6]. Исследование динамики структуры общей заболеваемости БОД в Республике Башкортостан с 1999 по 2008 годы показало увеличение доли БА с 2,5% до 3,3%. Общая распространенность БА возросла в 2 раза (с 338,3 до 701,9 на 100 тыс. населения), первичная заболеваемость – в 3,5 раза (с 24,04 до 83,6 на 100 тыс. населения) [7].

Долгосрочной целью лечения БА является достижение контроля над симптомами и уменьшение риска обострений [98]. Несмотря на значительные успехи в лечении БА, проблема контроля остается нерешенной [4]. Так, по итогам многоцентрового исследования REALISE, проводимого в течение двух лет в 11 европейских странах, лишь 20,1% пациентов БА отмечали у себя полный контроль над течением заболевания, у 34,8% был отмечен частичный контроль, и 45,1% имели неконтролируемую БА [179].

В США отмечается несколько лучшая ситуация по контролю над течением БА – в ходе телефонного опроса 2500 больных 71% пациентов отмечали полный или частичный контроль и 29% пациентов - плохой контроль над течением БА [43].

В отечественном исследовании НИКА оценивали уровень контроля над течением БА у 1000 больных БА в 12 городах России. Полный контроль отмечен у 23% пациентов, частичный контроль – у 35%, и плохо контролируемая БА была у 42% [1].

Среди причин плохого контроля над течением БА выделяют недостаточную образованность пациентов, наличие внешних триггеров, неадекватно подобранную дозу лекарственных препаратов, отсутствие постоянного медицинского контроля над пациентами.

## 1.2. Бронхиальная астма и коморбидная патология

14

Многочисленные сопутствующие заболевания также могут быть связаны с худшим течением БА и влиять на ее клинические проявления. У взрослых с БА сопутствующих заболеваний значительно больше, чем у населения в целом [59]. По данным исследований одним из распространенных ассоциированных состояний у взрослых пациентов с БА были инфекции дыхательных путей. Кроме того, высокая встречаемость характерна для депрессии, ГБ, ИБС, СД, дегенеративных заболеваний суставов, сердечных аритмий, онкологических заболеваний, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и ХОБЛ. В целом 60% взрослых пациентов с БА имели, по крайней мере, одно ассоциированное состояние, а 12% имели три или более. Общая сумма диагнозов, связанных с [21] 23 основными системами и органами, была выше, чем в сопоставимой контрольной группе населения [163]. В исследовании Van Manen et al. заболевания опорно-двигательной мускулатуры, трудности со сном, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, мигрень, синусит, депрессия, онкологические заболевания и атеросклероз были значительно более распространенными у пациентов с БА и/или ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой [234]. В исследовании проведенном в Австралии, при опросе 834 взрослых больных с БА и 6609 лицах контрольной группы артрит, заболевания сердца, инсульт, рак и остеопороз были более распространены среди больных [21] БА чаще, после введения коррекции на возраст и пол [65].

Самой распространенной сопутствующей патологией у пациентов с БА является аллергический ринит. Он часто остается не диагностированным, однако его наличие связано с худшим контролем БА. Примерно у 20-50% пациентов с аллергическим ринитом имеется БА и более чем у 80% пациентов с БА имеется аллергический ринит [238, 73]. Не менее часто пациенты с БА предъявляют

жалобы, связанные с ГЭРБ. Влияние ГЭРБ на БА от пациента к пациенту различно, примерно 50-80% имеют соответствующие жалобы, при этом изменения пищевода pH обнаруживаются у 12-85% [101, 104]. Если есть подозрение, что проявления ГЭРБ ухудшают течение БА, вызывают ночные приступы удушья, следует проводить адекватное лечение сопутствующей патологии, а не усиливать

15

терапию БА. Ожирение, одно из важных ассоциированных состояний, наличие которого усиливает, а может быть причиной одышки, которую пациенты воспринимают, как проявления плохого контроля БА, и безуспешно пытаются купировать бронхолитиками. Важно верно идентифицировать жалобы пациентов для корректной терапии. Наличие психопатологий влияет на адекватное восприятие симптомов БА, соблюдение режима лечения и наблюдения. А такие заболевания, как респираторные инфекции, дисфункция голосовых связок, ХОБЛ, мешают диагностике БА, а также могут модулировать клиническую картину.

Особенное положение в структуре сопутствующей патологии при БА занимают нарушения дыхания во сне. Прежде всего, это объясняется тем, что их наличие часто связано с ожирением. В связи с этим специфическое влияние нарушений дыхания во сне, в частности СОАС, независимое от ожирения, все еще плохо изучено.

В любом случае, очевидна необходимость выявления и лечения коморбидных состояний при БА, поскольку часто это является более эффективной тактикой оптимизации контроля над течением заболевания, чем увеличение доз препаратов базисной терапии.

1.3. Синдром обструктивного апноэ сна у больных бронхиальной астмой

СОАС - это синдром, характеризующийся эпизодами нарушения, характеризующееся эпизодами полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей **2** во время сна с **64** прекращением легочной вентиляции (при сохраняющихся дыхательных усилиях, **64** сопровождающиеся гипоксемией, гиперкапнией, большими колебания внутригрудного давления (-120 мм рт. ст.) и системного артериального давления до 250/150 мм вод. ст, что вызывает пробуждения и фрагментацию сна до **100** эпизодов в час [64,126]. Одно из первых эпидемиологических исследований показало, что распространенность СОАС в **4**

16

США достигает 2-4% у женщин и 3-7% у мужчин [221], что сравнимо с распространенностью БА, а в отдельных исследованиях и превышает её, достигая 4-17% у женщин и 9-50% у мужчин в США [18, 19, 29, 181]. В других странах картина похожая: так, в Австралии частота встречаемости достигает 19% среди мужчин и 15% женщин [159], в Корее 27% и 16% соответственно [176]. По данным систематического обзора, составленного на основании 24 исследований, распространенность СОАС (индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) >5 эп/час) в общей популяции составляет от 9 до 38 %, а среди пожилых лиц достигает 90% среди мужчин и 78% у женщин **4** [172]. Крупных эпидемиологических исследований в России не проводилось.

Распространенность СОАС среди больных БА различна, в зависимости от дизайна исследования. Так, например, в работе Fitzpatrick M.F. et al., **11%** больных БА сообщали о частом храпе и засыпании при вождении автомобиля [208]. В другом исследовании храп отмечался у 54% пациентов с БА, а апноэ зарегистрировано у **16,7** **4** %, по сравнению с контрольной группой **111** (41,4 и 7% соответственно) [37]. Проведенный мета-анализ установил, что средняя распространенность СОАС среди больных БА приближается к 50% (49,5 95% ДИ(36,39-62,60)%). При этом количество больных с высоким риском СОАС и наличием различных нарушений дыхания во сне также велико (27,5 95% ДИ(19,31-35,69)% и 19,7 (14,84-24,46)% соответственно). Шанс наличия СОАС у

больных БА в 2,64 (95% ДИ (1,76-3,52)) раза выше, по сравнению с лицами, у которых БА отсутствует ( $p < 0,001$ ) [40]. В работе Teodorescu M. et al. обследовано 244 пациента с БА, среди которых 37% страдали храпом, и 44% продемонстрировали высокий риск наличия СОАС. Который возрастал со степенью тяжести БА, использованием ГКС и наличием ГЭРБ [168]. В другой работе, проведенной на основании анкетных данных среди 472 пациентов с БА, пациенты с неконтролируемым течением БА имели высокий риск СОАС, с отношением шансов (ОШ) 3,60 (95% ДИ (2,16-5,98),  $p = 0,0001$ ). При коррекции на ожирение и ГЭРБ ОШ оставалось увеличенным - 2,87 (95% ДИ (1,54-5,32),  $p < 0,05$ ) [39]. Кроме того описано увеличение частоты СОАС среди пациентов с

тяжелой БА, при сравнении 26 пациентов с тяжелой, 26 пациентов со среднетяжелой БА и 26 пациентов без БА того же возраста и ИМТ, 88% пациентов в группе с тяжелой БА, 58 и 31% со среднетяжелой БА и без БА соответственно, имели более чем 15 событий апноэ/гиппноэ в час одно интересное исследование посвящено изучению взаимосвязи СОАС и контролю БА, с оценкой режимов лечения. Обнаружен высокий уровень распространенности СОАС у пациентов с трудно контролируемой БА, получавших длительно и непрерывно стероидную терапию [76]. Помимо сказанного выше среди больных БА, увеличивается риск развития СОАС в 1,39 раза, по сравнению со здоровой популяцией [34].

Распространенность БА среди больных СОАС, также выше, чем в общей популяции. Из 606 пациентов с СОАС и средним возрастом  $40 \pm 14,5$  лет БА отмечена у 213 пациентов, что составило 35,1% [222].

Именно пациенты с БА примерно в 2 раза чаще, предъявляют жалобы на дневную сонливость и плохой сон, частые ночные пробуждения, ощущения нехватки воздуха, ночной кашель, давление в груди [194], в то время как коррекция лечения и отсутствие симптомов БА является важной задачей лечения пациентов с БА [98].

БА и СОАС – патогенетически связанные состояния. Предполагается, что их патофизиология имеет общие механизмы, поскольку обструкция дыхательных путей, воспаление и ряд других факторов вовлечены в развитие обоих заболеваний. Кроме того, СОАС и БА часто имеют общую сопутствующую патологию, такую как ГЭРБ, ожирение, риносинусит. Сосуществование и гипотетическая связь между ними получила название «CORE» синдром [119].

#### 1.4. Особенности факторов риска у больных бронхиальной астмой и синдромом обструктивного апноэ сна

Установлено, что БА и СОАС имеют некоторые общие факторы риска. Пожалуй, самым распространенным из них является избыточная масса тела и

курение. Для лиц с повышенной массой тела характерно увеличение частоты встречаемости обоих заболеваний и степени тяжести пропорционально увеличению массы тела. Так, выявлено увеличение частоты встречаемости БА у пациентов в группе с избыточной массой тела и ожирением (ОШ 1,38 95%ДИ (1,17-1,62)) [49]. Более того, исследования показывают, что избыточная масса тела увеличивает относительный риск развития БА [180]. Для СОАС ожирение является не менее значительным фактором риска [153]. Морбидное ожирение (с увеличением ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ ) имеется у 60-90% больных СОАС [174]. Кроме того, у пациентов со средней степенью СОАС увеличение массы тела на 10% от исходного веса сопровождается повышением риска утяжеления СОАС в шесть раз, и эквивалентно потеря веса уменьшает ИАГ на 20% [73].

В отличие от ожирения, такие факторы риска, как пол и возраст различны для СОАС и БА. Распространенность СОАС среди мужчин в 1,5-3 раза выше, чем у женщин, но этот гендерный разрыв сокращается после менопаузы [123]. Тем не менее, некоторые данные показывают худшую выживаемость при СОАС у

женщин [177]. Распространенность СОАС увеличивается с возрастом, в 2-3 раза выше среди пожилых людей (65 лет) по сравнению со средним возрастом (39-64 года) [170, 242]. При этом СОАС в пожилом возрасте имеет менее тяжелое течение, по сравнению с людьми, страдающими СОАС в среднем возрасте [242]. В аспекте расовых особенностей важную роль в возникновении СОАС играет черепно-лицевая структура и строение верхних дыхательных путей [32], что особенно значимо для азиатской популяции [62, 156]. Сюда входят аномалии скелета и мягких тканей, включая дисморфизм, связанные с расположением и размером нижней челюсти, сужение носовых ходов, гипертрофия миндалин, чаще всего такие изменения требуют хирургической коррекции [213]. Некоторые исследования показали повышенный риск СОАС в семьях пациентов с СОАС, хотя эта связь может отражать не столько генетическую предрасположенность, сколько совместный образ жизни [187]. Но с другой стороны, более высокая распространенность СОАС была обнаружена среди азиатского населения, по сравнению с европейцами [156].

19

В отличие от СОАС, для БА фактором риска является женский пол. Распространенность, тяжесть, частота обострений, госпитализаций и смертности от БА выше среди женщин, тем не менее, в детском возрасте частота обращений за неотложной помощью в связи с ухудшением БА выше среди мальчиков [112, 147, 169, 188, 218]. Причины гендерных различий точно не установлены, но скорее всего они связаны с иммунологическими и гормональными факторами. Помимо пола, для БА значима расовая принадлежность. Самые низкие показатели распространенности заболевания характерны для взрослого населения азиатской и латиноамериканской популяции, а самые высокие среди африканцев и коренных американцев (индейцев) [100]. С точки зрения возраста, данные о распространенности БА не имеют определенного тренда. Так, из 25,7 млн. людей, страдающих БА в США в 2010 году, 18,7 млн. были взрослые (3,1 миллиона в возрасте 65 лет и старше [111]), и 7,0 млн. были детьми [240]. По другим данным, 6,7 млн. или 9% детей в возрасте 0-17 лет в 2007 году в США имели БА, а распространенность в течение всей жизни достигала 13% [183]. В одном из исследований, максимальная распространенность БА приходится на возраст 50-59 лет, а минимальная на возраст до 18 лет [17]. Сложно оценить распространенность в пожилом возрасте, поскольку трудно отличить симптомы БА от симптомов других заболеваний.

1.4.1. Роль курения в развитии синдрома обструктивного апноэ сна и течении бронхиальной астмы

Отдельно стоит рассмотреть такой фактор риска как курение. Табакокурение является социальной проблемой для всего общества. По данным ВОЗ, во всем мире ежедневно выкуривается 15 миллиардов сигарет. С каждым годом растет не только количество курильщиков, но и количество заболеваний, связанных с курением [9]. Для БА курение является одним из значимых факторов риска плохого контроля и неблагоприятных исходов заболевания. Активное курение сигарет было связано с развитием БА в ряде [105, 109], но не во всех

20

исследованиях [63]. У бессимптомных подростков развитие типичных для БА симптомов в течение 6-летнего периода наблюдения было независимо связано с активным курением табака (ОШ 2,1 95%ДИ (1,2-3,8)) [109]. Обнаружено, что курение тесно связано с началом БА среди лиц, не страдающих атопией (5,7 (1,7-19,2)) [161], и является фактором риска развития астмы у пожилых людей (4,8 (2,3-10,1)) [105]. Следует отметить, что группа астматиков-курильщиков обладает особыми характеристиками, по сравнению с некурящими (например, повышенная заболеваемость и смертность, более тяжелые симптомы, гораздо более сложный контроль над БА, более высокая частота обострений, худшее качество жизни и

увеличение числа опасных для жизни приступов удушья) [98]. У этих пациентов также ускоряются темпы снижения функции легких [98], а риск персистирующей хронической обструкции воздушного потока возрастает. При неатопическом фенотипе БА курение утраивает риск бронхиальной обструкции [199]. Курение, а не БА как таковая, является основной причиной плохого прогноза при раке легкого, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и даже смерти у нынешних или бывших курильщиков с БА [47].

Степень взаимосвязи курения и СОАС недостаточно изучена. Имеющиеся данные не описывают оценки статуса курения у больных СОАС, а также нет рекомендаций об отказе от курения при ведении таких пациентов. Несмотря на это, многие исследователи предполагают наличие потенциальной возможности развития СОАС при курении. Вероятные механизмы включают изменение архитектуры сна, релаксацию мышц верхних дыхательных путей и изменение порога пробуждения ото сна и дыхательных путей. В нескольких исследованиях продемонстрировано ухудшение качества сна, более длительное время засыпания, короткое время сна и высокая плотность сна в REM стадии, что является промежуточным шагом на пути к СОАС [18]. Кроме этого, отмечается нарушение нервно-мышечных рефлексов верхних дыхательных путей – описано, что воздействие дыма приводит к стимуляции рефлекторных зон гортани, усилению дыхательного торможения, снижению частоты дыхательных движений (ЧДД) и большему количеству апноэ [84]. Другое исследование описывает увеличение

21

индекса возбуждения ЦНС и более длительное время сна с насыщением оксигемоглобина менее 90%, по данным полисомнографии, у активных курильщиков, однако, увеличения ИАГ не было обнаружено. Это говорит о том, что 111 текущее курение не вызывает коллапс верхних дыхательных путей, но после эпизода апноэ восстановление дыхательных усилий происходит медленнее [82].

Табак и другие ингредиенты сигаретного дыма способствуют воспалению, что вызывает увеличение сопротивления верхних дыхательных путей. По результатам биопсии слизистой оболочки верхних дыхательных путей среди 28 курильщиков и 29 некурящих, у всех больных с СОАС наблюдалась ее повышенная толщина и отек. Тем не менее, только у курильщиков был увеличен кальцитонин-ген-связанный пептид, способствующий прогрессированию воспаления [207]. Важно оценить, насколько отказ от курения будет влиять на показатели успешности терапии заболеваний. Одной из задач также является оценка влияния курения при сочетанном течении СОАС и БА. Не исключено, что на этом фоне курение будет приводить к увеличению тяжести заболеваний, повышению смертности и частоты госпитализаций.

#### 1.5. Патфизиологические механизмы сопряжения бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна

Описано несколько механизмов возможного влияния СОАС на БА, основными из которых являются воспаление и рефлекторный бронхоспазм [78, 184]. Воспаление играет важную роль в патогенезе БА и СОАС. Несмотря на различные механизмы воспаления, в обоих случаях процессы эти сложные и вероятно взаимосвязаны. Можно выделить несколько уровней воспаления, которые протекают и при БА, и при СОАС: системное и местное воспаление, последнее можно разделить на воспаление в верхних дыхательных путях и нижних дыхательных путях. Системный воспалительный ответ наблюдается в обоих случаях [142, 228]. Причины системного воспаления при БА не ясны. Системное воспаление может быть результатом диссеминации локального 2

22

воспаления в дыхательных путях [241], субклинической инфекции респираторного тракта [193], гипоксии тканей [133], контакта с аллергенами окружающей среды, а также курения [111], ожирения и старения [174]. Одним из признаков системного воспаления 2 при БА является увеличение изопростана-8 в

конденсате выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте и плазме крови [88].

Изопростан-8 считается маркером окислительного стресса, специфического для перекисного окисления липидов [239]. С-реактивный белок (СРБ) также очень чувствительный системный маркер воспаления, инфекции и повреждения ткани.

Несколько исследований показали повышение СРБ у больных БА [200], а также

увеличение СРБ при обострении БА [70]. У больных с СОАС воспаление

возникает вследствие неоднократных эпизодов гипоксии и реоксигенации, в

результате ночных эпизодов обструкции [137]. Продемонстрировано влияние

интермиттирующей гипоксии на образованию активных форм кислорода,

активацию лейкоцитов, эпителиальных клеток, провоспалительных медиаторов и

цитокинов (СРБ [2], IL-8, 6, TNF  $\gamma$ , IL-1 $\beta$  посредством синтеза транскрипции каппа

B), что способствует поддержанию воспалительного ответа [198, 201]. Кроме того,

СРБ, также как у больных БА, увеличился у пациентов с СОАС по сравнению с

контрольной группой [111] [114]. Традиционно считается, что в результате эпизодов

апноэ возникает перемежающаяся гипоксия, которая приводит к усилению

симпатического ответа и, в сочетании с окислительным стрессом, играет важную

роль в развитии [111] хронического системного воспаления при [8] СОАС. Несмотря на [8]

это, CPAP (constant positive airway pressure) -терапия в сочетании с ночной

кислородотерапией не приводят к каким либо изменениям в уровне

воспалительных цитокинов [69].

Для обоих состояний характерно местное воспаление, у больных с СОАС

процесс преимущественно локализован в верхних дыхательных путях, а в случае

БА в бронхах и мелких дыхательных путях [90]. Несмотря на различия, описана

взаимосвязь между воспалением верхних и нижних дыхательных путей, и

изучение этой взаимосвязи является ключевым для понимания общих

особенностей патогенеза и адекватного подхода к лечению при СОАС и БА. [3]

23

Продемонстрировано, что БА [3] сопровождается хроническим воспалением

даже при отсутствии постоянного контакта с аллергенами [46]. Комплекс

взаимодействий между многоклеточным воспалительным инфильтратом и

паренхимой лёгочной ткани, регулируется благодаря широкой, самостоятельно

организованной сети биологически активных медиаторов, включая цитокины,

антитела и факторы роста [120]. В силу своей способности синтезировать

широкий спектр провоспалительных медиаторов, наличие рецепторов к IgE и

близости к сосудам слизистой оболочки и гладкомышечным клеткам, тучные

клетки уже давно считаются ключевыми эффекторными клетками в патогенезе

БА. После синтеза IgE антитела циркулируют в крови, связываются с рецепторами

Fc $\epsilon$ R-1), присутствующими на тучных клетках и базофилах периферической

крови, и Fc $\epsilon$ RII на различных видах [215]. Взаимодействие рецепторов и

антигенов на поверхности этих клеток вызывает реакцию внутриклеточных

сигнальных механизмов [54]. Кроме того, тучные клетки являются источником

провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-4 (IL-4), влияющий на

аллерген-специфическую сенсibilизацию Т-клеток [54], и IL-5, способствующий

привлечению эозинофилов и их активацию [233].

Эозинофилы, как правило, преобладают при atopической БА, входят в

состав аллергического воспалительного инфильтрата. У пациентов с БА

эозинофилы присутствуют в увеличенном количестве в крови, встречаются в

мокроте [209] и бронхоальвеолярном лаваже [236]. Гистологические исследования

показали, что эозинофилы часто наблюдаются у пациентов, умерших от БА [108].

Эозинофилы в лёгких выполняют ряд функций, включая презентацию антигенов и

секрецию цитокинов (в том числе IL-13, IL-5, TGF- $\beta$ ), хемокинов, лейкотриенов

[135].

В недавних исследованиях было показано, что только 50% случаев БА

связаны с эозинофильным воспалением, а у оставшейся части пациентов

отмечается увеличение числа нейтрофилов и повышение уровня IL-8 в

дыхательных путях [150]. Привлечённые нейтрофилы проникают в эпителий дыхательных путей и подслизистые железы, от проксимальной к дистальной части

24

дыхательных путей. Ранее считалось, что роль нейтрофилов ограничивается фагоцитозом. Однако в настоящее время описано, что активация нейтрофилов приводит к выделению гранул, содержащих в себе ряд медиаторов, включая протеазы, в том числе нейтрофильную эластазу и реактивные формы кислорода [52]. Нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза способствуют бронхиальному воспалению и структурным изменениям, таким как перибронхиальный фиброз и эмфизема [148]. Помимо этого, нейтрофилы служат важным источником цитокинов и хемокинов, секретируя, в частности, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и лейкотриен B4 [196].

Альвеолярные макрофаги, одни из важных клеток иммунной системы, обнаруженные в дыхательных путях, участвуют в развитии и прогрессировании БА. Альвеолярные макрофаги являются уникальной разновидностью макрофагов, служащих первой линией защиты при воздействии негативных факторов на лёгочную ткань. Давно признано, что альвеолярные макрофаги модулируют сократительную способность гладкой мускулатуры бронхов, вызывают высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов [220], участвуют в образовании активных форм кислорода [85], усиливают холинэргическое влияние, образуя тромбоксан A2 [81]. Исследования участия макрофагов в развитии воспаления при БА находятся на зачаточном уровне, но имеются некоторые успехи. В настоящее время выделяют M1 и M2 a/b/c субтипы макрофагов. M1 макрофаги индуцируются воздействием Th1 цитокинов, в частности интерферона- $\gamma$  и липополисахаридов. M1 макрофаги участвуют в иммунной защите против внутриклеточных патогенов и опухолевых клеток [99]. В отличие от этого, M2 макрофаги образуются под воздействием IL-4 и IL-3, а также других Th2 цитокинов [227]. Недавно была показана их роль в моделях аллергического воспаления дыхательных путей [164], и также участие в апоптозе и фагоцитозе чужеродных патогенов [131]. При этом макрофаги очень пластичны из-за перекрывания фенотипов и способны превращаться из одного фенотипа в другой, в зависимости от воспалительной реакции [141]. Изучение воспаления при БА находится в постоянном динамическом развитии, новые данные позволяют глубже

25

понять механизмы воспалительных реакций, оценить взаимосвязь местного воспаления и системного ответа. Открываются все новые клетки-участники воспалительного ответа нижних дыхательных путей, в частности популяции лимфоцитов, базофилы, дендритные и эпителиальные клетки. Взаимодействие между всеми этими клетками, продукция ими медиаторов обуславливают хронический характер процесса.

Местное воспаление при СОАС изучено не так подробно, как при БА. В основном оно локализовано в верхних дыхательных путях и является результатом их постоянного механического раздражения и травматизации во время храпа, что активирует воспалительный каскад, который в конечном итоге приводит к ультраструктурным изменениям в слизистой оболочке глотки и гортани, мягком нёбе, чувствительных нервах и мышцах. В исследованиях показано, что у большинства пациентов отмечается инфильтрация слизистой оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами и интерстициальный отек [230]. Также в слизистой носа больных СОАС был обнаружен брадикинин и вазоактивный интестинальный пептид [145]. Воспаление слизистой оболочки приводит к нарушениям чувствительности [Ошибка! Источник ссылки не найден., 231] и снижению порога защитных рефлексов на отрицательное давление, возникающее в период обструкции [24]. На модели СОАС у грызунов было показано, что одна «ночь» храпа или обструктивного апноэ может инициировать воспалительные изменения в пределах глоточных тканей [229]. В результате, у людей с



анатомической отягощенностью в комбинации с механической травмой инициируется подобный воспалительный процесс, что приводит к изменениям в тканях, усугублению нейромышечного дефекта и ускоряет переход бессимптомного храпа в СОАС [139]. Продолжаются исследования, направленные на вскрытие механизмов поддержания воспаления и нарушения нейромышечных взаимоотношений. Однако было отмечено, что помимо воспаления в верхних дыхательных путях, где, казалось бы, сосредоточен основной патогенетический процесс при СОАС, были выявлены признаки повреждения и нижних дыхательных путей.

26

Выделено несколько теорий, позволяющих объяснить, как СОАС влияет на нижние дыхательные пути. Прежде всего, воспаление в нижних дыхательных путях может быть результатом механического повреждения, которое передается от верхних дыхательных путей с колебаниями давления, возникающего во время храпа и эпизодами обструкции. Другое объяснение заключается в развитии нейрогенного воспаления во время эпизодов апноэ, когда увеличивается трансдифрагмальное давление, которое передается на всю дыхательную систему, что механически вызывает раздражение нейронных рецепторов и выделение провоспалительных нейропептидов. Кроме того, гипоксемия может оказывать влияние на нижние дыхательные пути как часть системного ответа. Существуют доказательства того, что альвеолярная гипоксия и гипоксемия, как правило, сопровождаются воспалением микрососудов и дегрануляцией тучных клеток, с высвобождением цитокинов, миграцией клеток, образованием активных форм кислорода, и экстравазацией плазмы.

Интересно исследование Aihara K. et al., в котором было показано, что системное воспаление <sup>2</sup> у больных СОАС тесно связано с воспалением нижних дыхательных путей. Исследовались биомаркеры в сыворотке крови и индуцированной мокроте больных СОАС, преимущественно не страдающих ожирением (средний ИМТ 26,7 кг/м<sup>2</sup>). При этом исключались больные с перенесенными инфекциями, анамнезом курения, наличием респираторной патологии, лечением ГКС или иммунодепрессантами, состояниями, сопровождающимися системным воспалением и центральным апноэ сна. СОАС диагностировали с помощью полисомнографии. Уровень биомаркеров в сыворотке крови (лептин, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) был ассоциирован с окружностью талии, а уровни соответствующих маркеров в мокроте существенно коррелировали со степенью тяжести СОАС. Содержание IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и сосудистого эндотелиального фактора роста в мокроте было связано с количеством нейтрофилов. Значимой корреляции между уровнями биомаркеров в сыворотке и мокроте найдено не было. Исследователи предположили, что системное и локальное воспаление в нижних дыхательных путях при СОАС могут

27

иметь различные механизмы и быть связаны как с СОАС непосредственно, так и с сопутствующим ожирением [31]. При изучении маркеров воспаления молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), IL-8 и клеточного воспаления у больных СОАС с ожирением, больных СОАС без ожирения, больных с ожирением без СОАС и здоровых лиц были выявлены их повышенные уровни в плазме, конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и индуцированной мокроте у лиц с патологией. Уровни ICAM-1 и IL-8 в плазме и КВВ, а также количество нейтрофилов в индуцированной мокроте имели некоторый тренд к повышению у больных СОАС с ожирением, хотя достоверной разницы с больными СОАС, имеющими нормальную массу тела, или больными ожирением без СОАС найдено не было. Уровни исследованных маркеров и нейтрофилов значимо коррелировали с ИАГ, уровнем сатурации <90%, ИМТ, окружностью шеи. Таким образом, подтверждаются данные о наличии нейтрофильного воспаления нижних

дыхательных путей у больных с СОАС и ожирением, причем, в случае коморбидности (СОАС+ожирение) степень воспаления имеет тенденцию к увеличению [214]. У больных СОАС с ожирением отмечалось преобладание нейтрофилов и снижение количества макрофагов в мокроте по сравнению со здоровыми людьми. Уровни эозинофилов и лимфоцитов существенно не отличались между группами [27].

Ещё один патологический феномен, сопутствующий БА и СОАС –

избыточная реакция дыхательных путей на различные раздражители

(8 гиперреактивность дыхательных путей (ГДП)) – 8 является одним из важных симптомов БА и служит основой для эпизодов бронхоспазма [48]. По данным ряда работ, увеличение чувствительности и реактивности бронхов к метахолину, ацетилхолину и гистамину наблюдается у всех больных при обострении БА и до 80% в случае ремиссии [10].

Феномен ГДП реализуется посредством нескольких механизмов. Острое воспаление в дыхательных путях при контакте с триггером, хроническое ремоделирование стенок дыхательных путей и первичные или вторичные изменения в реакции гладких мышц на раздражитель [28]. Обструкция 2

28

дыхательных путей развивается в результате отека стенки дыхательных путей, сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей, и экссудации в просвет нижних дыхательных путей. Потенцирование любого из механизмов, в конечном итоге, приводит к ГДП 2. Гладкие мышцы сокращаются в ответ на прямую стимуляцию активирующими нервными окончаниями или опосредованно, при локальном выделении медиаторов, таких как гистамин. У пациентов с ГДП изменения гладкой мускулатуры включают увеличение количества гладкомышечных клеток (гиперплазия), увеличение скорости укорочения (сокращения) мышц, реорганизацию сократительных волокон, и появление трудно обратимых состояний, так называемой сократительной «защёлки», что подразумевает образование прочных связей между актином и миозином [122]. Воспалительные медиаторы, такие как лейкотриены и тахикинины способствуют отёку стенок дыхательных путей, экссудации плазмы и гиперсекреции. Эти явления не приводят к значительному сужению дыхательных путей сами по себе, но в сочетании с сокращением гладкой мускулатуры дыхательных путей способны приводить к чрезмерной обструкции [132]. Кроме того, вполне вероятно, что хронические структурные изменения в стенках дыхательных путей, такие как увеличение толщины коллагена в субэпителиальном сетчатом слое и увеличение сосудистой сети (так называемое ремоделирование) изменяют механические свойства стенок дыхательных путей, способствуя развитию ГДП [132]. Трудно определить, какой из механизмов ведущий у пациентов с ГДП, и отличаться ли они у пациентов с разными клиническими фенотипами [211].

Так же, как и при БА ГДП встречается и у пациентов с СОАС. Например, гиперреактивность на гистамин была обнаружена у 21 больного СОАС из 47.

Отмечалась отрицательная корреляция между PD20 и ИАГ, ИМТ и ESS. С другой стороны, ИАГ, ИМТ и баллы ESS были выше у пациентов с ГДП [57]. В исследовании Lin C. 4 из 16 больных СОАС имели гиперреактивность на метахолин, но у лиц с тяжелым храпом, без СОАС ГДП выявлено не было. Также не отмечено корреляции между степенью гиперреактивности и тяжестью СОАС [125]. ГДП на метахолин продемонстрирована у 3 из 16 больных СОАС с 2

29

ожирением, но не обнаружена в группе контроля [55].

Можно выделить несколько причин, бронхообструкция у лиц, страдающих СОАС. Наиболее значимые – это увеличение тонуса блуждающего нерва в ночное время в результате 2 его стимуляции при попытке произвести вдох с закрытой голосовой щелью, что приводит к снижению внутригрудного давления [71,186]. Повышение тонуса блуждающего нерва стимулирует мускариновые рецепторы,

расположенные в дыхательных путях, и вызывает бронхообструкцию [140<sup>4</sup>]. Еще одним механизмом ГДП, может быть рефлекторная бронхоконстрикция, на механическое раздражение рефлексогенных зон гортани. В пользу этого механизма говорят эксперименты Nadel J. et al., где было показано увеличение общего сопротивления дыхательных путей дистальнее гортани под наркозом у децеребрированных кошек [144]. Такую же реакцию мы видим при стимуляции каротидного синуса [178]. Также, об увеличении гипоксия-индуцированной бронхиальной реактивности на метахолин сообщали и у пациентов с БА [138].

Таким образом, наличие реакции на бронхопровокационные стимулы, хронического воспаления в нижних дыхательных путях делает возможным предположить ремоделирование нижних дыхательных путей при СОАС, что несомненно будет ухудшать симптомы БА, а возможно и предрасполагает к её развитию<sup>3</sup>.

1.6. <sup>8</sup> Генетические предпосылки к формированию бронхиальной астмы и синдрома обструктивного апноэ сна

Генетическая подверженность БА является установленным научным фактом.

Развитие болезни происходит под влиянием огромного числа генов, у каждого из которых такое же большое количество аллельных вариантов или их возможных комбинаций. Кроме того, значимость конкретного гена, различна в зависимости от популяции, ее генетического фона и особенностей окружающей среды [20, 152].

Не существует локуса гена, в результате мутации которого, БА развивается

непрерывно. В силу своей значительной генетической гетерогенности БА является<sup>1</sup>

30

заболеванием с полигенным наследованием<sup>1</sup> [210].

Идентифицировано более 100 генов<sup>1</sup>, участвующих в формировании предрасположенности к БА [151], и в настоящее время их количество продолжает расти [103].

СОАС, так же как и БА, является многофакторным заболеванием с существенным вкладом в этиологию наследственного компонента. В целом, наследуемость БА приближенно оценивается в 40-60% [134], а в некоторых исследованиях достигает 75% [123]. При исключении ожирения, как наиболее значимого наследуемого фактора, наследуемость СОАС составляет 25% [123], тогда как при учете ожирения может достигать 40% [187]. Есть свидетельства как прямого генетического вклада в восприимчивость СОАС, так и непрямого, через «промежуточные» фенотипы. Человек может наследовать СОАС так же, как он наследует физические особенности строения. Существуют генетические факторы, влияющие на черепно-лицевую структуру, строение мягких тканей верхних дыхательных путей, распределение жира в организме, нейронный контроль тонуса верхних дыхательных путей и центральную регуляцию дыхания. Таким образом, более глубокое понимание фундаментальных патофизиологических механизмов будет способствовать разработке более эффективных подходов к выявлению людей с высоким риском развития нарушений дыхания во сне.

У любого человека склонность к храпу и эпизодам обструкции верхних дыхательных путей определяется анатомическими и нейромышечными факторами, влияющими на размер и/или функцию верхних дыхательных путей, как было сказано выше. Самые существенные факторы риска для СОАС – это ожирение и мужской пол [212]. Другие факторы риска связаны с особенностями строения жестких и мягких тканей верхних дыхательных путей [67] и характеристиками вентиляторного контроля [158, 185]. Результаты исследований близнецов и родословных показывают, что от 40% до 70% дисперсии в показателях ожирения (ИМТ, жировая масса, толщина складок кожи и т.д.) в пределах популяции могут быть объяснены генетическими факторами [97]. Кроме того, сегрегационный анализ позволил предположить, что несколько генов могут

влиять на значительную долю этой дисперсии [68]. Генетические факторы, влияющие на скорость метаболизма, термогенез, отложение жира и пищевое поведение, связанные с аномалиями в вегетативной и эндокринной функции, в значительной степени способствуют развитию ожирения [97]. Генетические факторы также могут быть важны в аспекте влияния на региональное распределение жира в организме и объяснять до 25% индивидуальной изменчивости этого признака [53].

Генетика часто определяет структуру лица, что можно легко увидеть при взгляде на семейную фотографию. Лицевые профили бывают разных размеров и форм: от длинных и узких до коротких и круглых. Помимо ожирения, особенности черепно-лицевой морфологии, включая строение лицевого скелета, мягкого и твердого неба предрасполагают к СОАС вследствие уменьшения размеров верхних дыхательных путей [61]. Некоторые из этих черепно-лицевых синдромов являются генетическими, а другие возникают по неустановленным причинам или из-за травм. Генетические основы особенностей черепно-лицевой морфологии были показаны в близнецовых исследованиях. Nance et al. применили многомерные аналитические методы к анализу цефалометрических данных из 24 MZ и 21 DZ двойных пар одного и того же пола, в возрасте 10-17 лет [225]. Была получена высокая оценка наследуемости (>0,59) для всех восьми цефалометрических проанализированных параметров, включая несколько измерений, которые, как сообщается, идентифицируют пациентов с СОАС (расстояние между basion и nasio, общая длина основания черепа и угол nasion-sella-basion).

На проходимость дыхательных путей влияет множество взаимосвязанных процессов, включающих как контроль над движением грудной клетки, так и центральное влияние на нейро-мышечные механизмы дыхания. Потенциально унаследованные аномалии вентиляторного контроля могут предрасполагать к обструктивному или центральному апноэ во сне, или и к тому и к другому, влияя на вентиляцию во время сна и увеличивая склонность к коллапсу верхних дыхательных путей. Наследственные основы реакции вентиляции в ответ на

32

гипоксемию или гиперкапнию также подтверждены результатами нескольких исследований. Отклонения от нормальной чувствительности к гипоксемии и/или гиперкапнии были описаны в первой линии родственников пробандов с различными легочными заболеваниями или синдромами, в том числе с необъяснимой дыхательной недостаточностью [217], хронической обструктивной болезнью легких [92] и БА [107]. На сегодняшний день, одной из [111] основных задач молекулярных исследований является поиск общих генетических детерминант, влияющих на формирование сочетанной патологии, такой как БА и СОАС.

1.7. ГАМКергические механизмы в патогенезе бронхиальной астмы и [8] синдрома обструктивного апноэ сна [8]

Анализ существующей литературы позволяет предположить, что участие ГАМКергических сигнальных механизмов может играть важную роль в патогенезе сочетанного течения БА и СОАС, а наличие соответствующих молекулярно-генетических особенностей – способствовать генетической предрасположенности. В пользу этого предположения свидетельствуют несколько фактов. Одним из известных патогенетических механизмов СОАС признается сужение и коллапс верхних дыхательных путей, а одной из причин повышенной коллабируемости является нарушение соотношения релаксирующих и констрикторных влияний на поперечнополосатую мускулатуру глотки, языка и мягкого неба. Основное значение в поддержании тонуса мускулатуры дыхательных путей отдается нейротрансмиттерным системам, которые также контролируют такие функции центральной нервной системы (ЦНС), как обучение, память, цикл сна, мышечная активность, гормональная регуляция и многое другое. Можно выделить ряд центральных нейротрансмиттеров: ацетилхолин, катехоламины (допамин и

норадреналин), индоламин (серотонин), глутамат и ГАМК. К ключевым активирующим нейротрансмиттерам относятся серотонин и глутамата, медиаторы, подавляющие мышечный тонус, представлены гамма-аминомасляной кислотой и глицином. Снижение активирующих серотониновых влияний и

33

увеличение ГАМКергического ингибирования на мотонейроны приводит к общему снижению тонуса скелетной мускулатуры во время сна, в том числе снижается тонус мышц языка, мягкого неба, гортани и глотки, что имеет решающее значение в формировании преходящей обструкции верхних дыхательных путей. В подтверждение этому, баклофен - селективный агонист метаботропных ГАМКВ рецепторов, используемый как центральный мышечный релаксант, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании снижал ночную сатурацию кислорода и увеличивал частоту развития событий апноэ-гиппноэ среди больных храпом с легкими нарушениями дыхания во сне [130, 94, 93]. Также замечено, что прием габапентина – препарата, стимулирующего выработку ГАМК, приводит к существенному увеличению частоты ночных апноэ-гиппноэ у пожилых людей [93]. В другом исследовании среди детей, больных СОАС, была установлена повышенная концентрация ГАМК в утренней моче [232]. Исследование структурных вариаций гена GABBR1 обнаружило полиморфизмы, ассоциированные с СОАС и некоторыми параметрами сна [26]. А исследование 2016 года, проведенное в КНР, подтвердило ранее полученные результаты, в частности, также был обнаружен полиморфизм гена GABBR1, значимо ассоциированный с СОАС [36].

В случае БА, важность изучения роли ГАМК подтверждается следующим. Экспрессия как ГАМКА, так и ГАМКВ рецепторов (GABBR1 и GABBR2 субъединиц) была обнаружена в эпителии (на бокаловидных и ресничных клетках) и гладкой мускулатуре дыхательных путей [130, 94, 93]. Установлено, что эффект активации ГАМКВ рецептора сопряжен с ингибированием активности аденилатциклазы, фосфорилированием ERK и активацией каскада PLC>PIP2>IP3/DAN>Ca2+/PKC [93]. Кроме этого, установлено, что сам респираторный эпителий выступает в качестве важнейшего эндогенного источника ГАМК в респираторном тракте. В качестве основного фермента, отвечающего за синтез ГАМК в эпителии, была идентифицирована глутаматдекарбоксилаза 67 (GAD67) [26].

В наиболее ранней работе исследователями были зафиксированы случаи

34

развития бронхоспазма и бронхиальной гиперреактивности у лиц с бессимптомным течением БА в ответ на однократный прием баклофена [75]. Позже, в двойном слепом рандомизированном и плацебо-контролируемом исследовании был целенаправленно изучен эффект баклофена на бронхиальную гиперреактивность. 14-дневный прием баклофена больными стабильной БА сопровождался значимым увеличением гиперреактивности в 80% случаев [124]. Тем не менее, эффект активации ГАМК-рецепторов в респираторном тракте нельзя считать хорошо изученным. Так, по-видимому, ГАМКВ рецепторы могут опосредовать и полезные эффекты. Например, их активация баклофеном в условиях острого повреждения легких сопровождается подавлением выброса провоспалительных цитокинов TNFα и IL-1β, стимуляцией апоптоза нейтрофилов и снижением сосудистой проницаемости. Таким образом, по всей вероятности, ГАМКВ рецепторы также принимают участие в процессах репарации при повреждении легких [116].

Достоверно установлено участие ГАМК и ГАМК-рецепторов в активации гиперпродукции слизи в дыхательных путях – важнейшего патогенетического компонента многих респираторных заболеваний. Так, антагонист ГАМКА рецепторов – пикротоксин – эффективно снижал гиперсекрецию слизи эпителием дыхательных путей [21]. Полученный результат нашел подтверждение в более

позднем исследовании, однако сопоставимый по силе антагонистический эффект в отношении ГАМКА был обнаружен для флавоноида лютеолина. Лютеолин подавлял секрецию и гиперплазию бокаловидных клеток, а также угнетал продукцию цитокинов IL-4, -5, -13, и снижал гиперреактивность дыхательных путей в модели БА у животных [130]. К сожалению, подобных исследований ГАМКВ рецепторов не проводилось, однако есть основания полагать, что активация указанных ранее сигнальных механизмов может способствовать пролиферации эпителия, гиперсекреции слизи и нарушению мукоцилиарного клиренса [93].

Несмотря на очевидные предпосылки к участию ГАМК-опосредованных механизмов в патогенезе БА и СОАС, данный аспект не был в полной мере изучен

35

ни при одном из этих состояний, не говоря об их сочетанном течении при оверлап-синдроме. Необходимо сосредоточить внимание на ГАМКВ рецепторах, поскольку ГАМКА – являются гетеропентамерами, включающими 5 и 16 возможных субъединиц в различных сочетаниях, что обуславливает большую сложность их изучения ввиду наличия большого числа вариантов [94]. Кроме того, преобладающий субъединичный состав ГАМКА заметно отличается в зависимости от органа и типа экспрессирующих клеток (например, эпителий и миоциты легких экспрессируют преимущественно альфа 4-5 субъединицы, а нейроны ЦНС – альфа1-3). Напротив, ГАМКВ рецепторы являются гетеродимерами, субъединичный состав которых постоянен вне зависимости от места экспрессии. Данное обстоятельство делает ГАМКВ более подходящим вариантом при поиске общих звеньев патогенеза БА и СОАС.

Исследования в области лечения СОАС и БА активно продолжаются. В силу высокой распространенности, преждевременной инвалидности и преждевременной смертности, последствия от этих заболеваний ложатся тяжёлым бременем на бюджет здравоохранения и являются причиной серьёзных социально-экономических последствий для общества. Изобилие литературы, относящейся к неблагоприятным последствиям СОАС для здоровья, подчеркивает необходимость его раннего выявления и лечения [4]. Однако на настоящий момент нет исследований, полноценно описывающих пациента с сочетанием патологий, включающих подробный анамнез, весь арсенал функциональных методов исследования функции лёгких, а также лабораторные и дополнительные методы исследования. При этом уточнение характера взаимоотношений между СОАС и БА является важной областью исследований, поскольку может иметь большое значение для профилактики и подбора оптимальной терапии у больных с БА и СОАС.

Ввиду высокой стоимости и низкой доступности и полисомнографии, что является золотым стандартом диагностики СОАС, необходимы исследования, демонстрирующие эффективность стандартных шкал и опросников среди больных БА и возможность их использования с целью скрининга СОАС, что в [4]

36

конечном итоге позволило бы более эффективно использовать ресурсы здравоохранения.

Были описаны потенциальные механизмы взаимного влияния СОАС и БА, однако остаётся большое количество спорных вопросов: что же первично - БА или СОАС, какую тактику ведения пациентов выбирать при сочетании этих заболеваний, не раскрыты патофизиологические, генетические [4] и молекулярные механизмы сопряженности данных состояний. Ответ на эти вопросы позволит индивидуально прогнозировать развитие СОАС у конкретного пациента с БА, а также проводить своевременную профилактику и предотвращать пагубное влияние СОАС на качество жизни пациента. Все вышеизложенное демонстрирует актуальность затронутой темы и служит основанием для проведения исследовательской работы.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

### ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА

#### 2.1. Методы исследования

Обследование больных проводилось на базе пульмонологического

отделения и 6 консультативно-диагностического отделения клиники 25 ДНЦ ФПД в

2013-2018 гг. Все исследования были проведены с 9 учетом требований

Хельсинской декларации «Этические принципы проведения медицинских

исследований с участием людей в качестве субъектов 6 исследования», с поправкой

2013 г., и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики

в Российской Федерации», утвержденных Приказом 52 10 No 200н от 01.04.2016 МЗ РФ.

Работа 10 была одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике

(Протокол No78 от 12 ноября 2013г). У всех больных было получено письменное

информированное согласие на 57 участие в исследовании. В исследование были

включены амбулаторные и стационарные пациенты возрастом 18 лет и старше,

обоих полов, европеоидной расы, с ранее установленным диагнозом БА, при

условии отсутствия противопоказаний к выполнению полного объема

исследований.

Критериями исключения были невозможность воздержаться от приема

бронхолитиков в течение 4 часов до исследований функции дыхания, иные

хронические заболевания в стадии обострения, пневмония и другие острые

инфекции дыхательных путей, аномалии структур лицевого скелета,

положительный тест Дункан, клинически значимые изменения на ЭКГ, ХОБЛ,

ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>. На момент включения пациенты получали лечение согласно

рекомендациям GINA [98].

Было обследовано 190 пациентов с БА разной степени тяжести, 7 из них 65 111

мужчин (33%) и 125 женщин (66%) в возрасте от 18 до 111 77 лет (средний возраст 111

38

40,3±0,84 лет 111 ).

Исследование 105 проводилось с применением общеклинических,

функциональных, рентгенологических, аллергологических, лабораторных,

генетических и статистических методов. Все больные были консультированы

пульмонологом, аллергологом, отоларингологом, кардиологом, рентгенологом и

другими специалистами (по показаниям).

##### 2.1.1. Общеклинические методы и анкетирование

На первом визите все больные были опрошены: фиксировались жалобы, данные

анамнеза заболевания и жизни. Также был проведен объективный осмотр с

обязательным измерением роста, веса пациентов и расчетом ИМТ.

При сборе жалоб пациентов, особое внимание уделялось типичным

респираторным жалобам и жалобам, ассоциированными с нарушением сна:

количество приступов удушья (дневных, ночных);

слышимые (ощущаемые) хрипы при дыхании; 6

характер и интенсивность кашля; 6

частота использования бронхолитиков 6 короткого действия

наличие дневной сонливости, с указанием ее степени, условий

возникновения, с заполнением ESS;

эпизоды храпа, его интенсивность, продолжительность, наличие

остановок дыхания во сне;

другие жалобы (дискомфорт в грудной клетке при дыхании,

заложенность в груди, чувство нехватки воздуха, жалобы со стороны ЛОР-

органов).

Обязательно указывались: длительности респираторных симптомов,

продолжительности заболевания, наличие сопутствующей патологии.

Аллергологический анамнез включал в себя сбор информации о наличии и

типе аллергических реакций, а также стимулах, их вызывающих: бытовых,

39

пальцевых, пищевых и лекарственных.

Был собран анамнез курения с определением индекса курящего человека, оценкой интенсивности и продолжительности курения. Уровень контроля БА оценивался по результатам заполнения валидизированного теста **1** по контролю над астмой - Asthma Control Test (Quality Metric Inc., 2002). **6** Для оценки выраженности дневной сонливости использовалась анкета ESS.

Собирались данные о получаемой фармакотерапии: тип, длительность приема и суточные дозы препаратов базисной терапии **5**, а **6** также интенсивность использования бронхолитиков короткого действия.

Объективный осмотр включал оценку общего состояния, осмотр кожного покрова и слизистых оболочек **5** полости рта и носа **23**, оценивалось состояние миндалин, мягкого нёба, языка, а также форма грудной клетки **5** и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Методами пальпации, перкуссии и аускультации проводилась диагностика состояния органов дыхания **5** и **6** сердечно-сосудистой системы: подсчитывалась ЧДД и сердечных сокращений, определялись границы легких и сердца, выслушивались дыхательные шумы и сердечные тоны.

### 2.1.2. Функциональные методы исследования **6**

Спирометрия

Оценка функции внешнего дыхания проводилась методом спирометрии на аппарате Easy one-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) исходно, а также в динамике, после проведения бронходилатационной пробы с бронхолитиками, бронхопровокационных проб с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ **3**), **8** ингаляцией дистиллированной воды. Исследование проводилось в первой половине дня, за 8 часов исключался прием короткодействующих бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонисты, М-холиноблокаторы), за 12 часов – длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков (ДДБА), длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ); прием других **1**

40

препаратов, влияющих на бронхиальный тонус. Перед **1** исследованием **6** пациенты не курили, исключалась физическая нагрузка, пребывание на свежем воздухе в зимний период **1**.

Показатели вентиляционной функции легких оценивались по данным кривой «поток-объем» при форсированном выдохе; рассчитывались **6** параметры:

- 6** Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)
- Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)
- Пиковая объемная скорость выдоха (ПОС)
- Максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС50)
- Максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС75)
- Индекс Тиффно (ИТ), как отношение ОФВ **1** к ЖЕЛ

Полученные количественные результаты сопоставляли с должными показателями.

Бронхолитические пробы

Для определения обратимости бронхиальной обструкции больным проводились бронходилатационные пробы с ингаляцией короткодействующим  $\beta_2$ -адреномиметиком (КДБА) 200 мкг фенотерола и действующим антихолинергическим препаратом (КДАХ) 40 мкг ипротропия бромидом. Спирометрия проводилась исходно и спустя 15 минут после введения фенотерола и 30 минут ипротропия бромидом. Рассчитывалось изменение фактических показателей в процентах к исходным величинам.



Бронходилатационный эффект расценивался как положительный в случае прироста показателя ОФВ1 более, чем на 12% от исходного, или абсолютного прироста более, чем на 200 мл [1]. В остальных случаях проба считалась отрицательной [10].

Бронхопровокационные пробы

Методика проведения бронхопровокационной пробы с дистиллированной водой.

41

Для оценки реакции дыхательных путей на гипоосмотический стимул выполнялась ингаляция аэрозоля дистиллированной воды (ИДВ [37]). Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор Вулкан-3 («Утес», Россия).

Исследование включало две ингаляции длительностью 3 минуты каждая.

Ингаляции проводились при произвольном спокойном дыхании пациента в положении сидя. Первую ингаляцию выполняли со стерильным изотоническим (0,9 [37] %) раствором натрия хлорида, для второй использовали аэрозоль дистиллированной воды. Объем, температура и уровень pH ингалируемых растворов [20] были стандартизованы для всех исследований. [20]

Измерение параметров функции внешнего дыхания проводили при спирометрическом исследовании. Разница между абсолютными значениями до бронхопровокации и после от исходной величины, демонстрировала вентиляционную функцию легких. Контрольные спирометрии выполнялись до провокации, а также после ингаляции 0,9% [17] раствора натрия хлорида, и на 1 и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции дистиллированной воды [8]. [20]

Исследование реактивности дыхательных путей на холодный воздух

Для [1] изучения реакции дыхательных путей на холодной стимул проводилась проба с ИГХВ.

Охлажденную воздушную смесь готовили с использованием генератор холодного воздуха (патент РФ №93249 «Генератор холодного воздуха для проведения холодных бронхопровокационных проб», выдан 14.12.2009). В мешок объемом 150 литров [1] добавляли углекислый газ, для создания смеси с повышенной концентрацией CO<sub>2</sub> (5%). Воздух, из мешка поступал в теплообменник, где происходило его охлаждение до -20°C и высушивание. Pco<sub>2</sub> воздушной смеси поддерживалось на изокапническом уровне во избежание бронхоконстрикторного влияния гипоксии. В потоке воздуха у рта устанавливался температурный датчик, позволявший непрерывно отслеживать температуру воздуха.

Уровень вентиляции при проведении пробы соответствовал 60% от должной [14]

42

максимальной вентиляции легких (МВЛ), рассчитываемой по формуле 1:

должная МВЛ = должная ОФВ1 × 35. (1)

ЧДД и глубина дыхания подбирались индивидуально каждому пациенту, Частота задавалась с помощью метронома, а глубина – на экране осциллографа, соединенного с пневмотахографом. Испытуемый самостоятельно визуально контролировал глубину дыхания по амплитуде пневмотахограммы на экране осциллографа одновременно с навязываемой частотой [14]. [20]

В соответствии с требованиями предъявляемыми [111] к проведению бронхопровокационных проб, все испытуемые за 2 часа находились в теплом помещении и исключали контакт с холодной водой. За 8 часов прекращался прием короткодействующих бронхолитиков, за 12 часов до пробы – ДДБА [1], 24 часа – ДДАХ. Контролировался прием других препаратов, влияющих на бронхиальный тонус [1]. [6]

До ингаляции холодного воздуха выполнялась спирометрия. Затем, в течение [37] 3 минут с заданным уровнем вентиляции производилась ингаляция охлажденной до -20°C воздушной смеси, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Носовое дыхание

исключалось наложением носового зажима. Сразу после окончания гипервентиляции проводилось повторное исследование функции внешнего дыхания.

Проба считалась положительной, если сразу после ингаляции холодного воздуха отмечалось снижение ОФВ1 более, чем на 10% от исходной величины [13]. [8].

Бодиплетизмография

Воздухополненность легких и ее производные: оценивали при бодиплетизмографии на аппарате «Power Cube BODY+» (Ganshorn, Германия).

Определялись параметры: Raw total – общее бронхиальное сопротивление, Raw ex – бронхиальное сопротивление на выдохе, Raw in – бронхиальное сопротивление на вдохе, Reff ex – бронхиальное сопротивление эффективное на выдохе, Reff in – бронхиальное сопротивление эффективное на вдохе, TLC – общая ёмкость лёгких, TGV – торакальный газовый объём, RV – остаточный объём лёгких, RV/TLC – отношение остаточного объёма лёгких к общей ёмкости лёгких, TGV/TLC – [2]

43 отношение внутригрудного объёма газа к общей ёмкости лёгких [2]. Выполнялись как минимум три попытки, которые контролировались визуально на экране аппарата.

Наличие разницы измерений, превышающей 5%, расценивалось как технически неприемлемое и являлось критерием исключения результата из анализа в соответствии с критериями приемственности и [19] воспроизводимости

Американского торакального общества (American Thoracic Society) [129]. Как и при спирометрии, интерпретация результатов основывалась на их сравнении с должными значениями. При анализе легочных объемов использовали должные значения, рекомендованные Рабочей группой Европейского сообщества Угля и

Стали в 1993 г. Результаты выражались в процентах от должного значения (полученное значение/должное значение×100%), нижней границей нормы [32] считали 80% от должных величин. При [28] оценке показателей бронхиального сопротивления фактическое полученное значение сравнивали с верхней границей нормы (0,3 кПа\*с/л [32]) [129].

Диффузионная способность лёгких

Определение диффузионной способности лёгких проводилось методом одиночного вдоха, позволяющим оценить способность лёгких к газообмену на аппарате «PowerCube-Bodi/CO-Diffusion» (Ganshorn, Германия). Обследуемый вдыхал и задерживал в лёгких минимум на 8-10 секунд, на уровне, близком к ЖЕЛ, тестовый газ, содержащий в низкой концентрации окись углерода и гелий, в норме не присутствующие в организме. В течение последующего выдоха исследуемый альвеолярный воздух собирался и анализировался для обоих газов.

Измеряли следующие параметры:

TLCО - диффузионная емкость легких по CO, ммоль/мин/кПа;

KCO - трансфер-фактор для CO;

VA - альвеолярный объем, л;

TLCO/VA - ммоль/мин/кПа/л.

Тест считался выполненным, если получены как минимум два технически приемлемых измерения. Разница между значениями не превышала 3 мл\*мин<sup>-1</sup>\*мм рт. ст.<sup>-1</sup> или 1 ммоль\*мин<sup>-1</sup>\*кПа<sup>-1</sup> (единицы измерения в системе СИ). Интервал [55]

44 между исследованиями составлял не менее 5 мин [55] [77].

Кардиореспираторный мониторинг

Для оценки нарушений дыхания во сне пациентам выполняли ночной кардиореспираторный мониторинг на аппарате Weinmann SOMNOlab 2 (PG)

Polygraphy system. Анализ и систематизацию результатов диагностики осуществляли вручную с использованием фирменного программного обеспечения SOMNOlab (Weinmann).

Фиксировались параметры:

Электрокардиограмма;

Объем и скорость воздушного потока, храп;

Сатурация;

Частота пульса;

Торакальные и абдоминальные дыхательные усилия;

Положение тела и движение нижних конечностей.

При кардиореспираторном мониторинге измеряли различные переменные сна, основными из которых для нас были ИАГ и/или индекс дыхательных расстройств (ИДР), индекс десатурации (ИД) и продолжительность храпа.

ИАГ представляет собой сумму эпизодов апноэ и гипопноэ за один час сна.

При этом апноэ определяется как отсутствие воздушного потока на уровне рта и носа в течение  $\geq 10$  секунд, а гипопноэ – как уменьшение **53** респираторных усилий не менее чем, на 50% со снижением сатурации на  $\geq 4\%$ . ИДР определяется как сумма апноэ, гипопноэ и аномальных респираторных событий в час сна. Часто два термина используются взаимозаменяемо. Далее мы использовали термин ИАГ. ИД – среднее число эпизодов апноэ за час сна со снижением насыщения крови кислородом более чем на 4% от исходной (определяется по данным пульсоксиметрии **53**).

Критерии степени тяжести СОАС:

До 5 апноэ/час - синдрома СОАС нет

45

5-15 апноэ/час - легкая степень СОАС

15-30 апноэ/час - средняя степень СОАС

Выше 30 апноэ/час - тяжелая степень СОАС

Степень гипоксемии оценивали по среднему уровню насыщения крови кислородом (сатурации) с помощью пульсоксиметрии, также оценивали минимальную сатурацию крови, продолжительность эпизодов десатурации, и рассчитывали ИД.

### 2.1.3. Лабораторные методы исследований

Индуцированную мокроту, с целью оценки воспаления в нижних дыхательных путях, получали по стандартной методике. До начала процедуры больному выполняли ингаляцию КДБА. До и после каждого сеанса проводили измерение функции внешнего дыхания на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария). **10** Проводили ингаляцию гипертоническим раствором в течении 7 минут, общая продолжительность ингаляции не превышала 30 минут. Аэрозоль генерировали с помощью ультразвукового ингалятора "Thomex L-2" (Польша). Каждые 7 минут, повышалась концентрация гипертонического раствора на 1%, если регистрировалось снижение ОФВ1 на 10% концентрацию гипертонического раствор не повышали, ингаляция прекращалась если регистрировалось падении ОФВ1 на 20% или при появлении выраженных респираторных симптомов. После каждого сеанса ингаляций пациенты полоскали рот и глотку дистиллированной водой и собирали мокроту. Не позднее 2 часов после получения материала проводилось исследование мокроты. При необходимости хранения или транспортировки образцы находились при температуре 4°C. В камере Горяева подсчитывалось количество клеток в единице нативного материала стандартным методом. Для уточнения клеточного состава 50 мкл **17** мокроты наносились на предметные стекла, нагретые до температуры 37°C. **17** Исследование микропрепаратов мокроты проводили по общепринятой методике при помощи **50**

46

светооптической иммерсионной микроскопии с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических **50** част. Для исследования отбирались образцы с минимальным содержанием плоскоклеточного эпителия (менее 20% плоских эпителиоцитов от всех клеток). **17** Количественный состав нейтрофильных лейкоцитов, эозинофильных лейкоцитов, макрофагов,

лимфоцитов и клеток бронхиального эпителия выражали в процентах.

#### 2.1.4. 17 Эхокардиография

Всем пациентам выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ), для оценки структуры и функции сердца. Исследование проводили на фоне базисной терапии на аппарате Philips CX50, в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и режиме доплерэхокардиографии. Обследование больных проводили по стандартной методике из парастернального (по длинной и короткой осям) и апикального

доступов 16 [12]. Расчет среднего давления в легочной артерии производился (СрДЛА) по времени ускорения потока (АТ) (формула Kitabatake, 1983 г.):

$$\text{Ср. ДЛА, мм рт. ст.} = (0,0068 \times \text{АТ}) + 2,1, (2)$$

где АТ – время ускорения потока. Измерение АТ проводили в импульсно-волновом доплеровском режиме.

#### 2.1.5. Молекулярно-генетические методы исследования

Забор крови осуществляли из локтевой вены в объеме 10 мл 1 в пробирки

Vacutainer, содержащие консервант (EDTA). После взятия, образцы крови 1 замораживали и хранили при -20°C. Выделение геномной ДНК проводили из венозной крови коммерческими наборами «ДНК-Экстран-1» (10 ООО «Синтол», Россия) согласно 10 инструкции производителя.

С целью генотипирования были отобраны полиморфизмы генов двух изоформ глутаматдекарбоксилазы (GAD1/GAD67 и GAD2/GAD65) – основного фермента, осуществляющего биосинтез ГАМК из глутамата, а также

47 полиморфизмы генов двух субъединиц метаболитных ГАМК-В рецепторов (GABBR1 и GABBR2). При отборе полиморфизмов, имеющих потенциальную функциональную значимость, принимались во внимание данные прежде проведенных ассоциативных исследований. К настоящему времени, перечень подобных исследований достаточно велик, и включает исследования ассоциации генов ГАМКергической системы с такими состояниями, как депрессия, хроническая усталость, шизофрения, алкогольная, никотиновая и наркотическая зависимость, ожирение, а также изменения кортикоспинальной возбудимости при транскраниальной магнитной стимуляции. Тем не менее, у больных с СОАС было выполнено только два ассоциативных исследования (одно из них в китайской популяции), в которых были изучены единичные полиморфизмы гена GABBR1. Помимо учета литературных данных, для полиморфизмов регуляторных участков (5' фланкирующий и нетранслируемый регионы, в т.ч. область промотора) выполняли in silico анализ на предмет возможного влияния на связывание с факторами транскрипции, используя систему RegulomeDB [189].

Таким образом, были отобраны полиморфизмы:

GAD1 (rs1978340, rs3749034, rs12185692);

GAD2 (rs2839668, rs992990);

GABBR1 (rs29220, rs29225, rs29230, rs2267633);

GABBR2 (rs35400353, rs10985765, rs11789969, rs10121587, rs2900512, rs3750344).

Генотипирование всех полиморфизмов, кроме GABBR2 rs35400353, производили методом асимметричной LATE-ПЦР с анализом плавления 10 олигонуклеотидных зондов типа «molecular 10 beacons». Реакционная смесь для ПЦР

включала: ДНК-матрица 100 нг, 1х ПЦР-буфер, MgCl<sub>2</sub> – 2,5 мМ, dNTP 0,25 мМ,

праймеры и 10 флуоресцентно-меченые зонды в концентрациях: лимитирующий праймер – 0,02 мкМ, избыточный праймер – 0,5 мкМ, зонд – 0,5 мкМ, Hot Start

Тақ-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. 10

Аmplификацию проводили в режиме: 18 предварительная денатурация – 95°C/2,5 мин., первый блок (25 циклов) – денатурация 95°C/1 сек., отжиг/элонгация при 60- 18

48 68°C/15 сек 18 . (в зависимости от полиморфизма), второй 18 блок (45 циклов) –

денатурация 95°C/1 сек., отжиг/элонгация при 56-62°C/15 сек **18** . (в зависимости от

полиморфизма). Анализ плавления зондов выполнялся по протоколу:

предварительная денатурация при 90°C/3 мин., гибридизация - 40°C/3 мин.,

плавление с градиентным повышением температуры от 30°C до 70°C с шагом **18**

0,5°C/12 сек. На графиках, отражающих зависимость -dF/dT (изменение уровня

флуоресценции от температуры), регистрировались кривые плавления.

Наблюдаемые пики плавления либо их комбинации отражали наличие отдельных

аллельных вариантов гена. **10** Амплификацию и детекцию кривых плавления

проводили на приборе ДТ-96 (ООО «ДНК-технология», Россия).

Использованные для генотипирования последовательности праймеров и

олигонуклеотидных зондов:

GAD1 rs1978340: прямой 5'- GTGCCTGTCTACTCACCTTGACTGACC-3',

обратный 5'- GCCCACAATGCCCTTTAT-3', зонд 5'-FAM-

CGTCGTTAGGCGTGAAGATCGACG-BHQ1-3';

GAD1 rs3749034: прямой 5'- CTCCTCACTCTGCCCCGCCTACC-3',

обратный 5'- AAGTCCAGGTGGTCGCTA-3', зонд 5'-FAM-

CCGGAGATTACGCCTGTCCGG-BHQ1-3';

GAD1 rs12185692: прямой 5'- CAGCAGTACTGTGAGGAGGAGGA-3',

обратный 5'- ATCTTCAGCACGAAGGA-3', зонд 5'-FAM-

CTGGGCTATTGGCGGAACCCAG-BHQ1-3';

GAD2 rs2839668: прямой 5'- CACTGGCTGCCTCTTTGTGAATAA-3',

обратный 5'- GGTAATTTGCTTTGTAATGACTTT-3', зонд 5'-FAM-

CCGGTCTCTTTGTTATCTCCACCG-BHQ1-3';

GAD2 rs992990: прямой 5'- TCTGAGAGGAGGTGGGACAGAGAAT-3',

обратный 5'- TTTGTGAGCTTGGTGACA-3', зонд 5'-FAM-

CTGGCTGAGTTTATCCGAATGCCAG-BHQ1-3';

GABBR1 rs29220: прямой 5'- CGTTGAGCGTTACCCTGCACTAAG-3',

обратный 5'- AGTCTCATAGAAAAGTCCCA-3', зонд 5'-FAM-

CGAACAAAGCTGTGAAGTTCG-BHQ1-3';

49

GABBR1 rs29225: прямой 5'- GACTTCAACTACAACAACCAGACCAT-3',

обратный 5'- AAGTAACTGAGAAAACAGAGAATG-3', зонд 5'-FAM-

CGCAACTCTTCGTCCTTTGCG-BHQ1-3';

GABBR1 rs29230: прямой 5'- CCTGAACAACCTGACTGCTGTGGG-3',

обратный 5'- GGGCAGAGAATCATAATCAT-3', зонд 5'-FAM-

CGGTCGTTTCCTTCGTCGACCG-BHQ1-3';

GABBR1 rs2267633: прямой 5'- CCCAACAAGTGCTTTTCCA-CCCCAA-3',

обратный 5'- ATGTGTGCTGAGCGTGA-3', зонд 5'-FAM-

CGGACCTCTATACTTTCTGTCG-BHQ1-3';

GABBR2 rs35400353: прямой 5'-GCACTCCGCTCGCTCCACCC-CTTC-3',

обратный 5'-GGGCTAGGGTTCGGCTCGGCTCAG-3';

GABBR2 rs10985765: прямой 5'- CACCTCGATCAAATCCCC-AGCTACAG-

3', обратный 5'- GTGACGTATTTCTTTCAGTT-3', зонд 5'-FAM-

CCGGAACACAACAGAGCCGG-BHQ1-3';

GABBR2 rs11789969: прямой 5'- CCCCTCTACATGACAGC-TCTCT-3',

обратный 5'- TTCACTTGATTAACAGTTCATT-3', зонд 5'-FAM-

CGGCGTCTACACCTCTCCAGCCG-BHQ1-3';

GABBR2 rs10121587: прямой 5'- AGGAAGACAGCACATCAC-3', обратный

5'- GCTACTTATACCTCACGAAACCCCAAG-3', зонд 5'-FAM-

CGGCTCTTTTACCACCCCGG-BHQ1-3';

GABBR2 rs2900512: прямой 5'- CCATATTGACATGAGGAGACA-3',

обратный 5'- TTAGGGTAAGAAGTGTTCCTGCTGAT-3', зонд 5'-FAM-

CTCGAACCGCCTTTAATTCGAG-BHQ1-3';

GABBR2 rs3750344: прямой 5'- GAGGAAAGATTTGTTGTTGGGCTCAT-

3', обратный 5'- GTAGCTCAGACCTTACCT-3', зонд 5'-FAM-

CCGGTTCTACGATGCAATCCGG-BHQ1-3'.

Генотипирование инсерционно-делеционного полиморфизма GABBR2

rs35400353 производили путем непосредственной визуализации продуктов ПЦР

после электрофоретического разделения в 8% полиакриламидном геле и

окрашивания бромистым этидием. Реакционная смесь для ПЦР включала: ДНК- 10

50

матрица 100 нг, 1x ПЦР-буфер, MgCl<sub>2</sub> – 2,5 mM, dNTP 0,25 mM, праймеры – 0,2 10

мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода

– до 12,5 мкл. 10 Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация

– 95°C/2,5 мин 18, денатурация – 95°C/10 сек., отжиг/элонгация – 70°C/20 сек. В

случае DD генотипа в геле фиксировалась одна полоса продукта размером 108

п.н., в случае гетерозиготности (ID) – две полосы – 108 п.н. и 111 п.н. Генотипы,

гомозиготные по инсерции (II), не были обнаружены.

#### 2.1.6. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов 6 проводилась с использованием

программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc. 2003), NCSS (Hintze. J. 2007), SPSS for

Windows версия 17.0.0 (SPSS Inc 1, 2008). 7 Рассчитывались такие статистические

характеристики как: M – средняя арифметическая, σ – стандартное отклонение, m

– ошибка средней, Me – медиана 25% нижний и 75% верхний квартили. Были

использованы параметрические и непараметрические методы статистики. В

качестве критического уровня значимости α принималось значение 0,05.

Нормальность распределения проверялась с использованием критериев

Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, при их значимости предположение о

нормальности отвергалось. Равенство дисперсий проверялось критерием Левина.

Для оценки наличия связей между показателями использовали

корреляционный анализ: для параметрических переменных – анализ по

Пирсону(r), для непараметрических – по Спирмену (ρ).

При нормальном распределении переменной и равенстве дисперсий в

выборках для парных независимых сравнений был применен t-тест (критерий)

Стьюдента, а в зависимых парный t критерий, множественные сравнения

выполняли с использованием дисперсионного анализа 34 (ANOVA) с апостериорным

критерием Ньюмана-Кейлса. При сравнении переменных, отличавшихся от

нормального распределения пользовались непараметрической статистикой, а

именно ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для множественных 10

51

сравнений и 10 тест Манна-Уитни для парных сравнений.

Прогнозная модель строилась методом биномиальной логистической

регрессии. Модель может быть представлена в виде уравнения линейной

регрессии:

$$z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_j x_j, (3)$$

где  $\beta_0$  – свободный член («точка пересечения»),  $\beta_1, \dots, \beta_j$  – коэффициенты регрессии

(факторы риска)  $x_1, \dots, x_j$ .

При подстановке значения (z) в уравнение логистической функции:

, (4)

где e – основание натурального логарифма, получают количественный прогноз,

представленный в виде 1 вероятности развития изучаемого события 1.

Для описания в численном выражении то, на сколько отсутствие или

наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием

определённого фактора в конкретной статистической ситуации, использовался

статистический показатель отношения шансов (ОШ). Для переменных,

включенных в модель 1, ОШ рассчитывался как  $\text{Exp}(\beta_j)$  и интерпретировался как

возрастание шанса развития признака при увеличении значения

соответствующего 1 предиктора на единицу, при условии, что значения других

предикторов 1 остаются неизменными.

Показатель ОШ для других переменных рассчитывался на основе 1 таблиц

сопряженности; значимость оценивалась с помощью критерия **1** Мантеля-Хензеля.

Качество метода оценивалось в ходе ROC-анализа с построением **1** графика и

вычислением его количественной интерпретации (AUC), а также **1** других

операционных характеристик.

## 2.2. Клиническая характеристика обследованных **1** пациентов

Все обследованные пациенты имели удовлетворительное состояние, не отмечалось признаков острого инфекционного процесса, температура тела была в

52

пределах нормы. В состоянии покоя отсутствовали признаки дыхательной недостаточности, сатурация крови была не ниже 93%. При сравнительной перкуссии границы легких были в пределах нормы у 98% пациентов, определялся лёгочный звук у 91% пациентов, у 7% пациентов был лёгочный звук с коробочным оттенком, у 2% перкуторно отмечался коробочный звук. При аускультации примерно с одинаковой частотой отмечалось везикулярное и жёсткое дыхание (48% и 52% соответственно). У большинства пациентов выслушивались сухие рассеянные хрипы на выдохе 68%.

Диагноз БА выставляли согласно Международной классификации болезней **10-го** пересмотра (МКБ-10) в соответствии с критериями **7** GINA [98], российским клиническим рекомендациям за 2013, 2016 г [11].

Доминировали пациенты со смешанной формой БА (93% – 176 человек), больных с аллергической БА было 14 человек (7%) . Среди обследованных **69** человек (37%) имели легкую персистирующую БА, **115** (60%) – среднюю степень тяжести заболевания **1** и **6** (3%) – **7** тяжёлую БА. Большинство обследованных больных (152 человек – 80%) имели неконтролируемое течение БА, 23 человека (12%) и 15 человек (8%) отмечали частичный и полный контроль соответственно. **60** пациентам диагноз БА был установлен впервые. Средний уровень контроля среди больных неконтролируемой БА согласно опроснику АСТ составил **14,6** (12; 18) баллов. Для больных с частичным контролем соответствующий показатель достигал **21,47** (20; 23) баллов. **7**

Для описания курения мы пользовались термином стаж курения. Показатель рассчитывался как, количество выкуриваемых сигарет в день умноженное на продолжительность курения в годах, полученное произведение делили на 20 и выражался в пачко-лет. Среди обследованных лиц **137** (72%) пациентов были не курящие, **53** (28%) курили в настоящий момент. Средний стаж курения для всех пациентов составил **15,5** (6; 20) пачко-лет.

По результатам кардиореспираторного мониторинга, пациенты были **111** разделены на две основные группы **111** : с наличием СОАС (5 и более эпизодов апноэ/гипопноэ во сне в час (группа I)) и отсутствием СОАС (с частотой эпизодов **4**

**53** апноэ/гипопноэ **4** менее 5 (группа II)). В результате в группу I вошли **64** пациента (34%), во вторую – **126** (66%). Среднее значение ИАГ в группах I и II составили соответственно **10,5** (5,3-13,5) и **2,1**, (0,9;2,6) эп/час.

При анализе половой структуры групп, преобладали лица женского пола, что в целом характерно для больных БА [98], однако в группе с СОАС мужчины встречались чаще – их доля составила 46%, по сравнению с группой пациентов с бронхиальной астмой, но без СОАС (Таблица 1).

Таблица 1 – Половая структура исследуемых групп

Пол	Группа I	Группа II	Значимость
Мужчины	30 (46%)	35 (27%)	$\chi^2=6,2$
Женщины	35 (54%)	90 (73%)	$p=0,01$

Полученные данные соответствуют ряду других популяционных исследований, где также было выявлено преобладание лиц мужского пола среди больных СОАС [50, 159, 221]. Несмотря на то, что причины гендерных различий

достоверно не установлены, на сегодняшний день существует несколько **111** гипотез, объясняющих преобладание СОАС у мужчин. Во-первых, это особенности распределения жировой ткани: для мужчин характерен чаще андронидный (верхний) тип распределения жира. Во-вторых, специфика морфологии верхних дыхательных путей (более короткий и гибкий фарингальный сегмент ротоглотки, больше и толще язык) [87]. В-третьих, влияние нейрохимического контроля: вентиляторная стабильность у мужчин более восприимчива к влиянию химических факторов, гиперкапнический вентиляторный ответ на эпизоды десатурации у мужчин выраженнее, что приводит к снижению концентрации  $H^+$ , вентиляционному торможению и усугублению эпизодов апноэ [202]. Все это создаёт у мужчин предрасположенность к обструкции верхних дыхательных путей во сне.

Средний возраст в группе с СОАС был значимо выше и составил  $45,63 \pm 1,45$

54

лет, а в группе без СОАС -  $37,66 \pm 0,9$  лет ( $p < 0,001$ ). В Таблице 2 представлена возрастная структура обследованных, где видно, что в I группе преобладают лица среднего возраста, а также присутствуют лица пожилого и старческого возраста **111**.

Состав же II группы представлен в основном лицами молодого возраста.

Кроме того, отмечена положительная достоверная корреляция между ИАГ и возрастом ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,001$ ). Многочисленные исследования продемонстрировали, что распространенность СОАС неуклонно растет с возрастом, достигая плато после 60 лет [170]. Следует отметить, что у женщин распространенность СОАС максимально высока в период постменопаузы, при отсутствии гормонзаместительной терапии [177].

Таблица 2 – Половая структура исследуемых групп

Возрастной период Группа I Группа II Значимость

Молодой возраст

(18-44 года) 26 (40%) 88 (70%)

$\chi^2 = 18,6$

$p < 0,001$

Средний возраст

(44-66 лет) 37 (57%) 37 (30%)

Пожилой возраст

(66-75 лет) 1 (1,5%) 0%

Старческий возраст

(75-89 лет **65**) 1 (1,5%) 0 (0%)

В нашей выборке средний возраст среди женщин, больных СОАС, был несколько выше и составил  $49 \pm 1,58$  лет, по сравнению с мужчинами ( $41 \pm 2,39$  лет,  $p = 0,06$ ). Предложены возможные механизмы, объясняющие увеличение распространенности СОАС с возрастом. Один из них включает увеличение количества жира в парафарингеальной области - этот признак не зависит от ИМТ и не связан с полом. Другой механизм - удлинение мягкого неба, что особенно актуально для женщин. Кроме этого, важный вклад в коллабируемость верхних дыхательных путей с возрастом вносит снижение порога чувствительности рефлекса отрицательного давления, позволяющего мышцам верхних дыхательных

55

путей компенсировать эпизоды обструкции [165].

Как уже указывалось, у всех пациентов диагноз БА был выставлен согласно рекомендации GINA, с обязательным уточнением степени тяжести и уровня контроля [98]. В нашем исследовании в обеих группах превалировали пациенты с БА средней степени тяжести, с незначительным преобладанием в группе I, что не было статистически значимо (Таблица 3).

Оценка уровня контроля течения БА, согласно данным опросника АСТ, не обнаружила существенной разницы в соотношении контролируемого, частично-



контролируемого и неконтролируемого течения заболевания в обеих группах: вне зависимости от наличия СОАС преобладали пациенты с неконтролируемым течением БА (Таблица 4).

Таблица 3 – Степени тяжести БА в исследуемых группах

Степень тяжести БА Группа I Группа II Значимость

Легкая

персистирующая БА 22 (34%) 47 (38%)

$\chi^2=0,3$ ,

БА средней степени 41 (63%) 74 (59%)  $p=0,8$

Тяжелая БА 2 (3%) 4 (3%)

По результатам исследований ряда авторов, существует положительная связь между нарушениями дыхания во сне и тяжестью БА. Например, в исследовании Goldstein N.A. et al. было отмечено, что процент храпящих пациентов увеличивается с ростом тяжести БА (33%, 38% и 43% случаев у пациентов с лёгкой, средней и тяжелой формой БА соответственно) [223].

Таблица 4 – Уровень контроля БА в исследуемых группах

Уровень контроля БА Группа I Группа II Значимость

Контролируемая БА 7 (11%) 8 (6%)  $\chi^2=1,7$

Частично-контролируемая 6 (11%) 17 (14%)  $p=0,42$

56

БА

Неконтролируемая БА 52 (74%) 100 (80%)

Баллы АСТ 16,3 (12; 20) 17,4 (14; 21)  $p=0,25$

Исследования Ross K. et al. показали, что количество пациентов с храпом и десатурацией выше при тяжелой БА (55%), в сравнении с пациентами с БА средней степени тяжести (20%) [197]. Что касается контроля, Zidan M. et al. продемонстрировали в своей работе, что среди больных СОАС процент пациентов с хорошо контролируемой БА составил 5,6%, с частично-контролируемой – 61%, а с неконтролируемой БА – 33,3% [243]. Полученные нами данные отличаются от представленных выше. Возможной причиной отличий являются особенности выборки пациентов: пациенты отбирались не с диспансерного наблюдения, а с приема врача пульмонолога, куда обращались по поводу плохого контроля, либо из стационара, где получали лечение по поводу ухудшения течения БА.

Что касается отсутствия различий по степени тяжести БА в исследуемых группах, то это может объясняться малочисленностью выборки и небольшим количеством больных с тяжелой БА.

Основным клинически важным симптомом СОАС является дневная сонливость, поскольку именно последствия чрезмерной дневной сонливости представляют собой важную проблему здравоохранения. Золотым стандартом для ее измерения остаются тест на задержку сна (MSLT - Multiple Sleep Latency Test) и тест на поддержание бодрствования (MWT - Maintenance of Wakefulness Test), однако они крайне трудоёмки и непрактичны в исполнении. Нами была использована более доступная методика оценки дневной сонливости, предложенная в 1991 г. Она представлена анкетой, содержащей вопросы о вероятности засыпания в 8 различных ситуациях, которая в каждом случае оценивается в баллах от 0 (никогда бы не задремал) до 3 (очень высокий шанс задремать или заснуть), получившей название ESS. Хотя тест является очень субъективным, и пациенты часто недооценивают свою сонливость, опубликовано

57

много работ о корреляции между ESS и MSLT [117, 118]. Нами проводилось анкетирование пациентов при первом обращении на прием, до коррекции терапии БА. В нашем исследовании не было зафиксировано статистически значимой разницы в баллах ESS между группами, однако имелась некоторая тенденция к увеличению суммы баллов в группе СОАС (Рисунок 1). Кроме этого, была отмечена слабая положительная корреляция между ИАГ и баллами ESS ( $p=0,2$ ,

$p=0,02$ ). Дополнительно, мы оценили диагностическую ценность опросника – оказалось, что шкала сонливости имеет низкую чувствительность 29% и недостаточно высокую специфичность 79%. Прогностическая ценность и диагностическая точность также оказались не высоки (47% и 60% соответственно). Таким образом, полученные данные не позволяют рекомендовать врачам использовать ESS в качестве скрининговой анкеты СОАС у пациентов с БА, так как она не является достаточно точной.

Рисунок 1 – Среднее количество баллов по данным ESS в исследуемых группах.

Самой типичной жалобой у всех пациентов был кашель – он присутствовал у 82% опрошенных. Приблизительно с одинаковой частотой встречались эпизоды дневных приступов удушья и необходимость в ингаляторах короткого действия (около 50%). Несколько реже пациенты предъявляли жалобы на ночные приступы удушья (Таблица 5).

Из анамнестических данных пациентов оценивался аллергологический статус – у пациентов обеих групп аллергологический анамнез был отягощен приблизительно с равной частотой (в I группе аллергия была отмечена 30,8% человек, во II – у 29,7%,  $p=0,8$ ).

Особое внимание уделялось курению. Раннее исследование хорошо изучили влияние табака и табачного дыма на течение БА и продемонстрировали, что наличие курения в анамнезе связано с высоким риском обострений БА [98]. Относительно роли курения при СОАС нет однозначного мнения, однако  $p=0,06$

58

большинство исследователей сходятся в том, что курение является независимым предиктором СОАС [206].

Предполагается, что употребление никотина способно вызывать изменение архитектуры сна, в частности его фрагментацию, повышение порога пробуждения ото сна, миорелаксацию верхних дыхательных путей.

Таблица 5 – Жалобы со стороны органов дыхания, предъявляемые пациентами в исследуемых группах

Симптомы Группа I Группа II Значимость

Дневные приступы

удушья

есть 38 (59%) 65 (51%)  $\chi^2=1,6$ ,

нет 27(42%) 62(49%)  $p=0,2$

Ночные приступы

удушья

есть 18 (28%) 24 (19%)  $\chi^2=1,9$

нет 47 (72%) 103(81%)  $p=0,16$

Кашель

есть 53 (82%) 104(82%)  $\chi^2=0,003$

нет 12 (18%) 23 (18%)  $p=0,9$

Слышимые хрипы

есть 25 (39%) 40(35%)  $\chi^2=0,27$ ,

нет 40 (62%) 83 (65%)  $p=0,6$

Использование

быстродействующих

ингаляторов

да 35 (54%) 61 (48%)  $\chi^2=0,58$ ,

нет 30 (46%) 66 (52%)  $p=0,44$

А местное воздействие от вдыхания сигаретного дыма способствует развитию воспаления дыхательных путей на всем протяжении, при этом увеличивается число нейтрофилов в бронхиальном секрете, а также, вследствие отека, происходит сужение верхних дыхательных путей, что предрасполагает к их

коллапсу [207]. В настоящем исследовании процент курильщиков в первой и второй группах 111 был одинаковым (Таблица 6), однако имелись статистически значимые отличия в стаже курения (пачко-лет) (Рисунок 2). Кроме того отмечалась слабая, но достоверная положительная корреляция между ИАГ и ИК ( $p=0,3$ ,  $p<0,05$ ).

Курение остается также одним из факторов риска СОАС и у пациентов с БА.

59

Особенностью нашего исследования, на которую стоит обратить внимание, является обнаруженная связь между стажем курения (пачко-лет) и СОАС, при этом настоящий статус курения не имел значения. Необходимо развивать исследования в данной области: оценить насколько положительно сказывается на СОАС отказ от курения, какая продолжительность экспозиции табака и поллютантов является критичной, возможно ли обратное развитие изменений в верхних дыхательных путях при отказе от курения, и будет ли сохраняться обнаруженная тенденция в общей популяции.

Таблица 6 – Анамнез курения в исследуемых группах

Статус курения Группа I Группа II Значимость

курящие 22 (34,38%) 31 (24,03%)  $\chi^2=6,26$

не курящие 43 (65,63%) 94 (75,97%)  $p=0,012$

Рисунок 2 – Средний стаж курения (пачко-лет) в исследуемых группах

( $p=0,05$ ).

60

В проведенных ранее исследованиях отмечается однозначная взаимосвязь между СОАС и БА, при этом механизмы взаимодействия данных заболеваний сложны и до конца не изучены. Мы предположили, что определенное значение может иметь длительность БА. Средняя продолжительность заболевания в группах, статистически значимо отличалась и составил 5,9 (1; 8) лет для I группы и 3,1 (0; 4) года для II группы ( $p=0,001$ ). Также между продолжительностью БА и ИАГ имела слабая положительная корреляция  $r=0,23$  ( $p=0,001$ ). В случае длительности БА 5 лет и более, шанс развития СОАС был в 4,109 (ДИ 95% 2,16-7,08) раз выше по сравнению с меньшим стажем заболевания. Возможным объяснением могло бы стать влияние ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), оказывающих воздействие не только на нижние, но и на верхние дыхательные пути [18]. Однако исследования продемонстрировали разнородное влияние флутиказона пропионата на верхние дыхательные пути [83].

В нашем исследовании мы разделили пациентов на три группы, в зависимости от 111 терапии: (1) не получающие лечение ИГКС (большую часть этой группы составили пациенты с впервые установленным диагнозом БА); (2) получающие лечение эпизодически при появлении симптомов (чаще всего короткие курсы комбинированной терапии (ИГКС/ДДБА)); (3) получающие лечение регулярно низкими дозами ИГКС и комбинированными препаратами. У пациентов получающих регулярную терапию, включающую ИГКС, оценили длительность приема препаратов. Полученные данные представлены в Таблице 7. При этом между пациентами с наличием и отсутствием СОАС не было обнаружено статистически значимых различий ни в режимах лечения, ни в продолжительности приема ИГКС.

Таблица 7 – Варианты терапии в исследуемых группах

Параметры БА с СОАС БА Значимость

Не получающие

лечение 20 (30%) 43 (35%)

Лечение эпизодически 14 (22%) 21(17%)  $p=0,9$

61

Лечение низкими  $\chi^2=0,74$

дозами ИГКС 23 (35%) 44(35%)

Лечение  
комбинированными  
препаратами  
включающими ИГКС

8(13%) 17(13,6%)

Конечно, исследование имело определенные ограничения: малый объем выборки, включение пациентов с впервые выставленным диагнозом БА, невозможность отследить лечение пациентов на дому. По этим причинам сделать однозначные выводы о влиянии терапии на формирование СОАС невозможно, однако мы можем предположить, что длительность БА влияет на развитие СОАС вне зависимости от получаемой терапии.

Другим важным вопросом было оценить влияние ожирения, как важного фактора, предрасполагающего к развитию СОАС у обследованных пациентов [127]. Главным критерием оценки был ИМТ, который рассчитывался по формуле 5.

$ИМТ = ВЕС (кг) / РОСТ (м)^2$ . (5)

Среднее значение ИМТ для I группы составило  $30,1 \pm 0,69$ , а для II –  $26,4 \pm 0,48$  ( $p < 0,001$ ).

Также была найдена умеренная положительная корреляция между ИМТ и ИАГ ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, у пациентов с максимально высоким ИМТ одновременно отмечались самые высокие значения ИАГ. Полученные результаты аналогичны данным литературы. Следует отметить, что у пациентов с легкой степенью СОАС при увеличении массы тела на 10% от исходной риск прогрессирования СОАС увеличивается в шесть раз. В то же время эквивалентная потеря веса в среднем приводит к 26% снижению ИАГ [127].

Неблагоприятные исходы заболевания, плохое качество жизни пациентов и стойкая потеря трудоспособности у лиц, страдающих БА, часто обусловлены сопутствующей патологией. На наш взгляд, одним из 111 значимых состояний является патология ССС. По данным исследовании большинство больных БА, 34 62

получавших стационарное лечение, имели в анамнезе сопутствующую кардиальную патологию. Чаще всего встречалось сочетание БА с ГБ и ИБС (в 28,3% случаев), реже – только с ИБС (17,1%) или с ГБ (14,6 34 %) [13]. В недавно опубликованном когортном исследовании представлены доказательства того, что пациенты с БА, имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, и связанную с этим смертность, по сравнению с лицами без БА [44].

Предполагается, что у пациентов с БА нарушается функция антикоагулянтной системы, ослаблен фибринолиз и увеличен уровень тромбоцитов [51]. Кроме того, было четко продемонстрировано, что аллергическая БА ускоряет атеросклероз, регулируя баланс эффекторных и регуляторных Т-клеток у мышей с дефицитом апополипротеина Е, что связано с увеличением количества Th2 и Th17, но не Th1 клеток [51]. Лекарственные средства, используемые при лечении астмы, такие как агонисты бета-адренорецепторов и пероральные или ингаляционные глюкокортикоиды, могут увеличить частоту сердечно-сосудистых катастроф [35, 237]. Мы проанализировали структуру сопутствующей патологии у лиц с БА и сочетанием БА с СОАС. Сопутствующая патология встречалась у 85% обследованных и была представлена патологией ЛОР-органов, дыхательных путей, сердечнососудистой, патологией желудочно-кишечного тракта, заболеваниями щитовидной железы и аллергическими заболеваниями кожи. Заболевания в период обследования были компенсированы (Таблица 8).

Таблица 8 – Сопутствующая патология в исследуемых группах больных БА

Заболевание 1 Группа I Группа II Значимость

Хронический ринит 22 (35%) 40 (32%)  $p = 0,6$

Хронический фарингит 20 (32%) 39 (31%)  $p = 0,8$

Хронический синусит 13 (21%) 32 (25%)  $p=0,4$

Хронический бронхит 1 24 (38%) 40 (32%)  $p=0,8$

Заболевания ЖКТ 4 (6%) 4 (3%)  $p=0,3$

Гипертоническая

болезнь 29 (46%) 27 (21%)  $p<0,001$

63

Заболевания

щитовидной железы 5 (8%) (6%)  $p=0,6$

Сахарный диабет 8 (13%) 4 (3%)  $p=0,01$

Стенокардия 10 (16%) 4 (3%)  $p=0,01$

Аллергические

заболевания кожи 2 (3%) 7 (6%)  $p=0,4$

Преобладающей патологией в обеих группах были заболевания верхних дыхательных путей, а также хронический бронхит – они отмечались примерно у трети пациентов, и встречались с одинаковой частотой в группе с СОАС и без.

Такие заболевания как сахарный диабет [41, 157, 205], гипертоническая болезнь и ИБС встречались достоверно чаще в I группе, что соответствует данным литературы [106,204]. Как видно из таблицы, частота ГБ и ИБС у пациентов с СОАС была в два раза выше, по сравнению с группой без СОАС.

Это неудивительно, ведь именно кардиологи впервые заинтересовались проблемой апноэ сна, было выполнено множество исследований, демонстрирующих увеличение эпизодов апноэ у пациентов с ССЗ, такими как ГБ (30-83%) [106], ХСН (12-53%) [175], ИБС (30-58%) [204], а также инсульты (43-91%) [191].

Существуют убедительные экспериментальные доказательства того, что эпизоды апноэ вызывают повышение АД у собак – у подопытных развивалась артериальная гипертензия во сне и во время бодрствования, при этом давление нормализовалось после прекращения эксперимента [154]. В одном из исследований было показано увеличение шансов развития гипертонии в связи с СОАС, независимо от ожирения [166], в другом пациенты с ИАГ $>15$ , по сравнению с лицами, у которых отсутствовали эпизоды апноэ-гипопноэ, имели в 2,89 (95% ДИ 1,46–5,64) раз больший шанс развития ГБ через 4-8 лет [182]. У пациентов с ИБС наличие СОАС ассоциировано с более высокой смертностью (38% по сравнению с 9%,  $p=0,018$ ) [192], более частыми нарушениями коронарного кровоснабжения (24% по сравнению с 5%,  $p=0,002$ ) и частотой

64

рестенозов после чрескожных коронарных вмешательств (37% по сравнению с 15%,  $p=0,026$ ) [110]. Предполагается что вызванная эпизодами апноэ гипоксия, отрицательное внутригрудное давление и гипертония провоцируют несоответствие потребление кислорода миокардом и ишемические изменения на ЭКГ, которые улучшаются после начала специфического лечения СОАС [110].

Циклы гипоксии и реоксигенации вызывают колебания в симпатически-опосредованной периферической вазоконстрикции, дополнительно увеличивая постнагрузку на левый желудочек путем повышения системного артериального давления. Эта тенденция сохраняется и в бодрствовании, вызывая, помимо повышения АД, нарушения variability сердечного ритма [226]. В добавление ко всему перечисленному, гипоксемия вызывает образование активных форм кислорода, стимулируя повреждение сосудистого эндотелия [79]. Таким образом, СОАС усугубляет течение БА, увеличивая частоту сердечнососудистой патологии. Что примечательно, при устранении апноэ посредством CPAP-терапии, такие неблагоприятные последствия СОАС достаточно быстро устранялись [80]. Как видно по результатам проведенных ранее работ и полученных нами данных, наличие СОАС увеличивает риск ССЗ, а также способствует увеличению частоты использования КДБА, что для пациентов с БА является катастрофичным. Наше исследование демонстрирует, насколько важным является выявление СОАС и

разъяснение пациентам необходимости проведения специфической СРАР-терапии, несмотря на ее немалую стоимость.

65

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Особенности гиперреактивности дыхательных путей при синдроме

обструктивного апноэ сна у больных бронхиальной астмой 8

Следующим этапом в нашем исследовании была оценка функционального состояния лёгких, включающая ряд исследований, каждое из которых проводилось в отдельный день. Самым доступным и информативным методом в описании вентиляционной функции легких (ВФЛ) является спирометрия. Мы сравнивали как количественные показатели в %, так и качественное описание спирометрии. Полученные результаты представлены в Таблицах 111 9,10. Нами не отмечено статистически значимой разницы в количественных показателях между группами.

Таблица 9 – Показатели ВФЛ на момент включения пациентов в исследование

Показатели	Группа I	Группа II	Значимость
ОФВ1, %	92 (81; 102)	89 (76; 103)	p>0,05
ФЖЁЛ, %	101 (89; 110)	100,3 (91; 112)	p>0,05
МОС50, %	66 (46; 77)	63 (44; 80)	p>0,05
МОС75, %	56(40; 67)	54 (35; 69)	p>0,05
ПСВ, %	92(81; 104)	88 (74; 105)	p>0,05
ИТ, %	91,7 (79; 98)	87 (78; 96)	p>0,05

Аналогичным образом не выявлено отличий в степени вентиляционных нарушений по качественным заключениям спирометрии. Нормальные показатели отмечались у 48% первой и 42% пациентов второй группы.

Для оценки признаков гиперреактивности дыхательных путей, которая

66

является неотъемлемой составляющей БА, выполнялись бронхопровокационные и бронходилатационные пробы.

Бронходилатацию оценивали в ответ на воздействие бронхолитиков. В ответ на ингаляцию 2 доз (200 мкг) фенотерола пациенты I группы, чаще имели положительный ответ (Рисунок 3).

Таблица 10 – Заключение спирометрического исследования в группах больных БА

Заключение	Группа I	Группа II	Значимость
------------	----------	-----------	------------

Показатели ВФЛ в пределах

нормы 31 (48%) 52 (42%)

$\chi^2=2,7$

p>0,05

Нарушение проходимости

на уровне дистальных

бронхов

12 (18%) 23 (18%)

Умеренные нарушения 1 ВФЛ

по обструктивному типу 17 (26%) 43 (34%)

Значительные нарушения

ВФЛ по обструктивному

типу

1 (2%) 1 (1%)

Умеренные нарушения ВФЛ

по рестриктивному типу 2 (3%) 4 (3%)

Умеренные нарушения ВФЛ

смешанному типу 2 (3%) 2 (2%)

$p=0,0006$ ,  $\chi^2=14,6$

67

Рисунок 3 – Структура реакций в ответ на ингаляцию фенотерола.

Кроме того, в целом у пациентов с сочетанной патологией отмечался несколько

большой прирост: 12,5%, по сравнению с 10,2% в группе только с БА ( $p=0,06$ ).

Частота положительного ответа на введение 2 доз (40 мкг) ипратропия бромида

также была выше у больных с СОАС (52% против 36%,  $p=0,1$ ).

В ответ на бронхопровокацию ИГХВ в I группе пациентов снижение

показателей внешней функции лёгких было более выраженным, по сравнению со

II группой (Рисунок 4). Кроме того отмечалось значимое увеличение числа

положительных реакций у пациентов в I группе (Рисунок 5). В ответ на

осмотический стимул прослеживалась похожая тенденция (таблица 11).

Нарастание гиперреактивности дыхательных путей при СОАС представляется

клинически важным, поскольку, наряду с воспалением, является ключевым

механизмом в патогенезе БА.

Рисунок 4 – Снижение показателей ОФВ1, % от исходной величины, в ответ

на воздействие холодового стимула в исследуемых группах ( $p=0,09$ ).

68

Наличие у пациентов ГДП связано с более выраженным снижением

функции легких [56] (даже у пациентов с бессимптомной ГДП [224]),

повышенным риском развития БА [56] и вероятностью сохранения одышки с

детства до зрелого возраста [22].

Рисунок 5 – Структура реакций в ответ на оздедействие ИГХВ.

Таблица 11 – Структура реакций в ответ на воздействие осмотического

стимула

Группа I Группа II Значимость

Дистиллированная

вода -7,9 (1,7;12) -7,2 (1,0; 13)  $P=0,1$

положительная 23(43,4%) 26 (26%)

$P=0,06$

отрицательная 30 (56,6%) 74 (73%)  $\chi^2=5,3$

парадоксальная 1 (1%)

Кроме того, тяжесть ГДП связана с увеличением риска обострений [167],

усилением тяжести астмы согласно симптомам, а также худшим ответом на ИГКС

[58]. В нашем исследовании пациенты с СОАС продемонстрировали увеличение

частоты положительных проб вне зависимости от стимула. Однако

корреляционной связи между ИАГ и изменением ОФВ1 на введение фенотерола

( $p=0,09$   $r=0,2$ ) и ингаляцию холодного воздуха ( $p=0,3$   $r=0,7$ ) выявлено не было,

что не противоречит данным литературы [125]. Полученные нами данные

демонстрируют, что эпизоды апноэ вносят свой вклад в усиление

гиперреактивность дыхательных путей и традиционная терапия не купирует ее.

Возможно, общей мишенью в терапии СОАС и БА могут стать мускариновые

рецепторы, поскольку именно они опосредует нейромеханический бронхоспазм

[71,140, 186]. Понимание факторов, влияющих на наличие и тяжесть ГДП,

является важным условием для улучшения контроля над БА и возможности

$p=0,002$ ,  $\chi^2=12,2$

69

препятствовать прогрессированию заболевания.

3.2. Оценка показателей бодиплетизмографии и диффузионной способности у

больных бронхиальной астмой с синдроме обструктивного

апноэ сна

Важным этапом в оценке функции легких было выполнение бодиплетизмографии,

с помощью которой оценили структуру общей ёмкости лёгких, а также

аэродинамическое сопротивление дыхательных путей. При исследовании определялись статические лёгочные объемы. В обеих группах отмечалось увеличение функциональной остаточной ёмкости лёгких; внутригрудной объём и общая ёмкость лёгких находились на верхней границе нормы и значимо не отличались в зависимости от наличия СОАС. В обеих группах отмечалось увлечение сопротивления в дыхательных путях, однако в I группе эффективное сопротивление дыхательных путей на вдохе было значимо выше, чем во II группе ( $p=0,05$ ) (Рисунок 6). Кроме этого длительность храпа положительно коррелировала с величиной аэродинамического сопротивления дыхательных путей при спокойном выдохе  $R_{aw\ ex}$  ( $r=0,26$ ,  $p=0,005$ ) и  $Reff\ ex$  ( $r=0,26$ ,  $p=0,005$ ), и отрицательно – с  $TGV$  ( $r=-0,26$ ,  $p=0,005$ ) и  $TGV/TLC$  ( $r=-0,3$ ,  $p=0,001$ ). Средняя ночная сатурация также была связана с  $Reff\ in$  ( $r=-0,21$ ,  $p=0,007$ ),  $TGV$  ( $r=0,28$ ,  $p=0,002$ ) и соотношением  $TGV/TLC$ . В последнем случае взаимосвязь была достаточно сильной и прослеживалась особенно хорошо ( $r=0,49$ ,  $p<0,001$ ). К увеличению сопротивления дыхательных путей может приводить несколько причин: это увеличение их длины, изменение физических свойств газов, проходящих по дыхательным путям, а также уменьшение диаметра дыхательных путей.

Рисунок 6 – Показатели бодиплетизмографии в исследуемых группах.

70

Несомненно, что у пациентов, страдающих БА и СОАС, причиной повышения сопротивления в дыхательных путях являются отек и воспаление в результате повреждения эпителия дыхательных путей, а также бронхоконстрикция, как проявление БА, поэтому увеличение сопротивления дыхательных путей – закономерный результат. Интересно то, что было выявлено статистически значимое увеличение эффективного сопротивления в дыхательных путях у пациентов с СОАС, отличительной чертой которого является способность отражать сопротивление центральных дыхательных путей в большей степени [115]. Именно центральные отделы дыхательных путей в первую очередь страдают от вибрации при храпе и перепадов давления в результате эпизодов обструкции во время сна. Полученные результаты дают возможность предположить, что изменение сопротивления центральных дыхательных путей может являться важным диагностическим признаком СОАС у пациентов с БА. В пользу этого говорят и другие небольшие исследования, в частности, у пациентов с ХОБЛ и СОАС также зарегистрировано увеличение сопротивления дыхательных путей [128].

Для оценки вентиляционно-газообменных нарушений нами выполнялось определение диффузионной способности лёгких. Разумно предположить, что пациенты с эпизодами апноэ сна, проводящие большую часть ночи с повышенным (отрицательным) внутригрудным давлением, при котором отмечается увеличение внутрилёгочного кровотока, в ответ на гипоксию и колебания внутригрудного давления, должны иметь более высокую диффузионную способность лёгких. Действительно диффузионная способность лёгких была выше у пациентов с БА и СОАС, при одновременном отсутствии значимой разницы в показателях концентрации гемоглобина и эритроцитов (Таблица 12).

Имеется лишь одно крупное исследование, в котором проводилась оценка функции лёгких, включая диффузионную способность, но выборка включала пациентов, страдающих изолированным СОАС, без сопутствующей обструктивной патологии лёгких, а также не курящих. По данным этого исследования не было обнаружено никакой связи между показателями

71

диффузионной способности и апноэ во сне. Считается что, увеличение диффузионной способности происходит лишь непосредственно в момент развития ночных апноэ, но не пролонгируется на время бодрствования [128].

Таблица 12 – Показатели диффузионной способности лёгких на момент



обследования

Показатели ДСЛ Группа I Группа II Значимость

TLCO 102,7±3 90 ± 2,4 p=0,0035

KCO 99,7 ±4 80,4±2,7 p<0,001

Для больных БА же в целом характерно увеличение диффузионной способности лёгких, одной из главных причин которого принято считать повышение перфузии верхних зон лёгкого. Лучшая перфузия верхушек является результатом двух механизмов. С одной стороны – это увеличение легочного артериального давления: лёгочная сосудистая сеть очень реактивна и может реагировать вазоконстрикцией на гипоксию, а при БА вазоконстрикция также провоцируется воспалением. С другой стороны – это увеличение объема капиллярной крови в малом круге кровообращения, возникающее в результате чрезмерного отрицательного плеврального давления, создаваемого во время вдоха, как следствие сужения бронхов [235]. Keens T.G. et al. продемонстрировали, что дополнительное увеличение сопротивления вдоха приводит к увеличению TLCO здоровых испытуемых [86]. По-видимому, у пациентов с СОАС механизм тот же, только реализуется он вследствие обструкции верхних дыхательных путей. Таким образом, БА и СОАС имеют общие факторы, приводящие к увеличению диффузионной способности лёгких. Можно сделать предположение, о том, что 111 эффекты, возникающие у пациентов с СОАС во время сна, способны пролонгироваться у пациентов с сочетанием СОАС и БА в силу общих патофизиологических механизмов, в частности – усиления бронхоконстрикции, увеличения объема крови в малом круге кровообращения, повышения системного

72

артериального давления, а также воспаления. Вероятно, увеличение диффузионной способности лёгких у пациентов с БА может служить маркером СОАС.

Учитывая низкую диагностическую ценность опросников, отсутствие специфических жалоб, наличие обязательных функциональных исследований ФВД у пациентов с БА, мы разработали метод прогнозирования вероятности наличия СОАС, основываясь на объективных данных. Для разработки модели использовался способ логистической регрессии, в качестве предикторов выступили продолжительность БА, качественная оценка пробы с ИГХВ и показатель диффузионной способности (KCO):

$F = -5,6162 + 0,0407 * KCO + 0,19848 * \text{продолжительность БА} + 1,02156 * \text{ИГХВ}$ ,

(6)

где KCO - показатель диффузионной способности (% от должного), продолжительность БА - продолжительность заболевания БА (годах), ИГХВ – переменная, принимающая значение «1» при снижении показателя ОФВ1 более чем на 10% от исходного после ингаляции холодным воздухом и «0» в остальных случаях.

Вероятность развития СОАС (P), рассчитывают по формуле:

$P = 1 / (1 + e^{-F})$ , (7)

где e – основание натурального логарифма (2,718), F – значение, полученное вычислением по формуле (6).

Полученную вероятность P соотносят с граничным значением 0,4. При

$P > 0,4$  прогнозируют повышенный риск наличия СОАС у пациента.

Для определения прогностической значимости разработанного способа и с целью определения оптимального значения отсечения был проведен анализ ROC-кривых. Представленная на рисунке 6 ROC-кривая для полученной

математической модели демонстрирует ее эффективность относительно «бесполезного»

метода прогнозирования, дающего случайный результат

(диагональная линия) (Рисунок 7). Дополнительно определен параметр площади

под кривой (AUC), составивший 0,86 95%ДИ (0,69; 0,94), что представляет

относительно **высокое значение по сравнению с идеальным методом (AUC  $\hat{1}$  =1).**

Рисунок 7 – ROC-кривая прогнозной модели развития СОАС у больных БА.

При выбранном пороге отсечения (0,4) рассчитаны другие операционные характеристики модели: максимальная точность прогнозирования, определенная как отношение правильно определенных случаев к их общему числу, составила 85%; чувствительность, представленная отношением количества правильно определенных положительных случаев (наличие СОАС) к сумме истинно-положительных и ложно-отрицательных **решений, равная 84%; специфичность или отношение истинно-отрицательных случаев к сумме истинно-отрицательных и ложно-положительных, достигала 85%. Полученные значения операционных характеристик можно в целом  $\hat{1}$  охарактеризовать как хорошие, а сам метод считать достаточно эффективным  $\hat{5}$ .**

3.3. Фенотипические особенности воспаления нижних дыхательных путей у больных бронхиальной астмой с синдромом обструктивного апноэ сна  
Патофизиология БА классически включает в себя воспаление, в том числе

дыхательных путей как центральных, так и периферических. Именно воспаление должно быть мишенью любой терапевтической стратегии БА. Поэтому оценка воспаления нижних дыхательных путей была включена в план обследования пациентов в нашей работе. Проблема воспаления для пациентов с БА достаточно изучена. Чаще всего имеется эозинофильный фенотип воспаления – по данным исследований он встречается более, чем у половины лиц, страдающих БА [91]. Это относительно благоприятный фенотип, хорошо поддающийся лечению ИГКС. Помимо эозинофильного, выделяют нейтрофильный фенотип воспаления, он чаще встречается при аутопсии умерших в результате обострения БА [237]. Наличие нейтрофильного фенотипа воспаления всегда связано с худшим ответом на терапию ИГКС и системными глюкокортикостероидами (ГКС) [30, 162]. Также встречается малогранулоцитарный фенотип воспаления, он менее изучен и характеризуется нормальным количеством воспалительных клеток, возможно, это нетрадиционный тип воспаления, развивающийся в результате активации резидентных клеток [237].

В нашем исследовании адекватные образцы индуцированной мокроты были получены у 60% пациентов. В обеих группах преобладал эозинофильный фенотип воспаления. Следует отметить, что количество эозинофилов было выше во II группе, по сравнению с I, и составило 18,5% и 11,3% соответственно ( $p=0,04$ ). Пациенты с СОАС характеризовались увеличением числа нейтрофилов в мокроте (41% в I группе и 34,3% во II группе,  $p=0,1$ ). Кроме того, в I группе чаще встречался нейтрофильный фенотип воспаления. Примерно с одинаковой частотой (около 10%) в обеих группах встречались малогранулоцитарный и смешанный фенотипы воспаления мокроты (Рисунок 8).

При этом не отмечалось значимых различий в содержании эозинофилов периферической крови и общего иммуноглобулина E (Ig E) (Таблица 13).

Рисунок 8 – Фенотипы воспаления в исследуемых группах.

Таблица 13 – Содержание IgE общего и эозинофилов в периферической

крови

Показатель Группа I Группа II Значимость

Ig E общий 221 (36; 318) 240 (28;273)  $p=0,7$

Эозинофилы периферической

крови (%) 2,3 (1;3) 2,1 (1;3)  $p=0,4$

Исследований, посвященных паттернам воспаления у больных с СОАС и сочетанием патологий не так много. Тем не менее, лица, страдающие СОАС, демонстрируют увеличение нейтрофилов индуцированной мокроте [203,146].

Существует несколько различных путей, участвующих в развитии системного и

местного воспаления: механическое повреждение, интермиттирующая гипоксемия, ожирение, а также активация нервных рецепторов провоспалительными нейропептидами и пептидами, вызывающими бронхиальный отек. Об этих механизмах сказано ранее, но стоит подробнее остановиться на эпизодах десатурации и реоксигенации.

Описано, что эпителиальные клетки дыхательных путей, подвергаясь *in vitro* хронической прерывистой гипоксии, продуцируют IL-8, способствуя хемотаксису нейтрофилов [25]. В исследованиях выявлена значительная взаимосвязь между IL-8 и выраженностью апноэ во сне и десатурацией кислорода, однако не было продемонстрировано линейной связи между ИАГ и нейтрофилами в индуцированной мокроте [203]. У пациентов в нашем исследовании также не было отмечено зависимости между количеством нейтрофилов в мокроте и ИАГ ( $p=0,17$ ,  $p=0,06$ ), однако при сравнении средней сатурации крови за ночь и нейтрофилов индуцированной мокроты у всех пациентов отмечена слабая, но достоверная обратная корреляция ( $p=-0,3$ ,  $p=0,002$ ). При исключении курящих пациентов, как основной причины нейтрофилии, корреляция становилась сильнее ( $p=-0,4$ ,  $p<0,001$ ). Можно предположить, что в развитии нейтрофильного воспаления большее значение имеет не интермиттирующая гипоксия, а хроническое воздействие дефицита кислорода.

Стоит отметить, что по данным исследований количество нейтрофилов в мокроте у лиц, страдающих СОАС, близко к тем, которые обычно

76

обнаруживаются у курящих лиц с ХОБЛ [113]. Нами также было отмечено увеличение количества нейтрофилов у пациентов с сочетанной патологией, по сравнению с большими БА, однако оно не было таким высоким, как в большинстве прежде проведенных исследований. В работе M. Theodorescu нейтрофильный фенотип составил 43% в группе у пациентов с БА и высоким риском СОАС, эозинофильный фенотип – всего 6%, смешанный – 31% и малогранулоцитарный – 20% [146]. Расхождения с данными литературы возможно из-за неравнозначности выборок – в нашем исследовании практически отсутствовали пациенты с тяжелой БА и был высокий процент неконтролируемой БА. Кроме того, в нашем исследовании диагноз СОАС был достоверно установлен при кардиореспираторном мониторинге, а в приведенной работе оценивался лишь риск СОАС. В другом исследовании, также по данным биопсии бронхов количество эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток и лимфоцитов было одинаковым в группе с СОАС и без [160]. Тем не менее, мы обнаружили увеличение нейтрофилов в индуцированной мокроте, что может расцениваться как неблагоприятный фактор в течении БА, способствующий более тяжелому и трудно поддающемуся терапии заболеванию. У лиц, страдающих исключительно СОАС, данные особенности воспалительной реакции не служат показанием для проведения противовоспалительной терапии, но в сочетании с БА и ГДП склонность к нейтрофильному воспалению будет играть важную роль в выборе тактики лечения пациентов.

По данным литературы не было продемонстрировано снижения числа нейтрофилов в индуцированной мокроте после 4-недельного курса СРАР-терапии, более того, отмечалось увеличение частоты неспецифической реактивности дыхательных путей к метахолину ( $PD_{20} \leq 1$  мг) до 15%, по сравнению с 4% до лечения. Предполагается, что персистирующее воспаление может быть либо результатом индукции СРАР-терапией специфического воспалительного каскада, либо 4-недельный курс лечения недостаточен для подавления воспалительной реакции [203]. Таким образом, данный аспект требует дальнейшего изучения: если СРАР-терапия способствует гиперреактивности дыхательных путей и индуцирует

77

нейтрофильное воспаление, ее применение действительно может быть

нежелательным у пациентов с БА. Следует разработать четкие показания и режимы для CPAP-терапии у больных БА, возможно, значение также будет иметь давление, создаваемое в маске и уровень влажности. Оценка ГДП на неспецифические стимулы должна войти в алгоритм обследования пациентов БА с СОАС, а также производиться в динамике на фоне CPAP-терапии.

#### 3.4. Особенности эхокардиографической структуры сердца у пациентов с бронхиальной астмой и синдромом обструктивного апноэ сна

Органы дыхания тесно связаны с органами кровообращения, их слаженная работа обеспечивает адекватный газообмен органам и тканям. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической лёгочной патологией, **приводящее к изменению его геометрии, нарушению сократимости в конечном итоге определяет прогноз и качество жизни пациентов [4].** Проблемой хронического легочного сердца (ХЛС) **занимаются достаточно давно, однако остается много вопросов в понимании его патогенеза. Это относится и к возможности формирования ХЛС при БА [14].** В настоящее время нет единого мнения по поводу характера нарушений в правых и левых отделах сердца, развивающихся при БА, и их взаимоотношений с функциональным состоянием эндотелия сосудов [60]. Сохраняется **противоречивость данных о генезе и последовательности структурных и функциональных изменений сердца при БА. Но несмотря на причины, мы видим ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с БА, что влияет на качество жизни, эффект от терапии и исход заболевания. А зная патофизиологию изменений при СОАС, оценка функционального состояния кардиогемодинамики имеет важное значение** **16** для прогноза у пациентов с сочетанной патологией.

Изменения «правого» сердца при СОАС традиционно рассматриваются как результат апноэ и прерывистой гипоксии во время сна. Однако недавние исследования показывают, что ни один из этих факторов не имеет достаточно сильной корреляции с давлением в легочной артерии. Имеющиеся данные

78

позволяют предположить, что легочная гипертензия (ЛГ) в условиях СОАС в значительной степени обусловлена дисфункцией «левого» сердца с сохранением или уменьшением фракции выброса. Повышенное давление наполнения левого сердца в конечном итоге приводит к легочной венозной гипертензии. Сочетание гипоксической легочной вазоконстрикции и повышения давления в малом круге кровообращения с аномальной продукцией медиаторов воспаления приводят к пролиферации сосудистых клеток и абберрантному ремоделированию сосудов, и в итоге к ЛГ [121]. Следует отметить, что тяжелая ЛГ обычно не наблюдается у пациентов с СОАС в отсутствие других коморбидных состояний, таких как ожирение и ХОБЛ [136].

Учитывая вышесказанное, всем пациентам для оценки кардиогемодинамики выполнялась ЭХОКГ. При ультразвуковом исследовании сердца не отмечалось патологии у 67% пациентов в первой группе и 50% во второй группе. Самой частой находкой была гипертрофия левого желудочка, которая встречалась у 14% пациентов в группе с сочетанной патологией и у 10% пациентов без СОАС ( $p > 0,05$ ). Патология правых отделов сердца выявлялась в 25% случаев и 18% в группе с СОАС и без СОАС соответственно ( $p > 0,05$ ). Признаки лёгочной гипертензии регистрировались в 8% случаев у пациентов с БА и СОАС и вдвое реже у лиц без СОАС ( $p = 0,4$ ). Размеры правых отделов сердца и значения СрДЛА представлены в Таблице 14. Важно отметить, что размеры правых отделов сердца у пациентов первой группы были значимо больше, чем во второй группе. Кроме того отмечена достоверная корреляция ИАГ и показателями ЭхоКГ: ИАГ и толщина передней стенки МПП  $r = 0,2$ ,  $p = 0,07$ , ИАГ и диастолический размер ПЖ  $r = 0,2$ ,  $p = 0,05$ , ИАГ и диастолический размер ППСax  $r = 0,3$ ,  $p = 0,01$ , ИАГ и диастолический размер ПП Lax  $r = 0,004$ ,  $p = 0,3$ . Более выраженные изменения со стороны размеров правого предсердия, свидетельствуют о перегрузке его объемом, развивающемся в результате дополнительного тока крови, из полых вен

в результате снижения внутригрудного давления.

Таблица 14 – Некоторые параметры сердца измеренные при ЭхоКГ

79

Размеры структур сердца, мм Группа I Группа II Значимость

Диастолический размер ПЖ 29,3 (27; 32) 27,8 (25; 30)  $p=0,02$

Толщина передней стенки ПЖ 4,3 (4,5) 4,1 (3;4)  $p=0,1$

Диастолический размер ПП Sах 35,3 (33;38) 34 (31;36)  $p=0,03$

Диастолический размер ПП Lах 46 (43;47) 43,6 (40;46)  $p=0,01$

СрдЛА, мм рт. ст 15,3 (9,4; 17) 13,9 (9,4;16,8)  $p=0,1$

Поскольку признаки ремоделирования сердца у пациентов с БА всегда говорят о более тяжелом течении заболевания с постепенным развитием дисфункции миокарда, а в ряде случаев и сердечной недостаточности, необходимы дополнительные долгосрочные исследования, позволяющие определить вклад СОАС в развитие ХЛС и ЛГ у пациентов с БА.

### 3.5. Генетические факторы предрасположенности к синдрому

обструктивного апноэ сна у больных бронхиальной астмой

Несмотря на то, что о сочетании БА и СОАС хорошо известно, нет полного представления о патогенетических механизмах, способствующих сочетанному течению патологий. В этом аспекте особый интерес могут представлять ГАМК и ГАМКергические рецепторы. По данным литературы ГАМК рецепторы широко распространены в организме человека и оказывают свое влияние, в том числе, на тонус поперечно полосатой мускулатуры мягкого неба, глотки, языка, гладкой мускулатуры нижних дыхательных путей, а также секреторную активность эпителия дыхательных путей. Мы оценили частоту встречаемости вариаций последовательности генов ферментов, синтезирующих ГАМК – изоформ глутаматдекарбоксилазы 67 кДа (GAD1) и 65 кДа (GAD2), а также генов двух субъединиц метаболитных ГАМК-рецепторов (GABBR1 и GABBR2) у пациентов в группах с сочетанием патологий или только с БА.

Частоты генотипов для всех полиморфизмов, кроме rs35400353 и **10**

80 **10**

rs10121587, находились в равновесии Харди-Вайнберга (**10** Таблица 15). Необходимо отметить, что для rs35400353 расчетные частоты генотипов в референсных популяциях проекта «1000 геномов» также не соответствуют равновесию, если предполагать отсутствие гомозигот по инсерционному (I) аллелю. Причиной отклонения для rs10121587 являлась недостаточная частота гетерозигот на фоне увеличенной частоты гомозигот по А аллелю. Для сравнения, частоты генотипов данного полиморфизма в европейской популяции, зафиксированные в проекте «НарМар», составили: AA – 0,80, AG – 0,18, GG – 0,02.

При ассоциативном анализе с наличием СОАС значимые результаты были получены для двух вариаций: полиморфизма rs3749034 гена GAD1 и rs35400353 гена GABBR2.

Таблица 15 – Частоты генотипов и соответствие равновесию Харди-Вайнберга

Ген

Полиморфизм

(идентификатор

в базе NCBI)

Генотипы и их частота

Отклонение от

равновесия Харди-

Вайнберга (p)

GAD1

rs1978340 CC – 0,42, CT – 0,46, TT –

0,12 >0,05

rs3749034 CC – 0,62, CT – 0,35, TT –

0,03 >0,05  
rs12185692 CC – 0,43, AC – 0,46, AA –

0,11 >0,05

GAD2

rs2839668 AA – 0,86, AG – 0,13, GG –

0,01 >0,05

rs992990 CC – 0,57, AC – 0,39, AA –

0,04 >0,05

GABBR1

rs29220 GG – 0,51, CG – 0,44, CC –

0,05 >0,05

rs29225 TT – 0,84, CT – 0,15, CC –

0,01 >0,05

rs29230 AA – 0,71, AG – 0,27, GG –

0,02 >0,05

rs2267633 AA – 0,81, AG – 0,19, GG – >0,05 **10**

81

**0** **10**

GABBR2

rs35400353 DD – 0,69, ID – 0,31, II – 0 <0,05

rs10985765 TT – 0,74, CT – 0,23, CC –

0,03 >0,05

rs11789969 TT – 0,69, CT – 0,28, CC –

0,03 >0,05

rs10121587 AA – 0,88, AG – 0,10, GG –

0,02 <0,05

rs2900512 CC – 0,61, CT – 0,33, TT –

0,06 >0,05

В ходе предварительного анализа также было установлено, что полиморфизм rs3749034 был достоверно взаимосвязан с полом.

Генотип CC преобладал среди женщин (69% против 50%), тогда как носительство T аллеля (генотипы СТ+ТТ) чаще встречалось у мужчин (p=0,01) (Рисунок 9). Без учета половых различий ассоциация rs3749034 с СОАС не была значимой, но при анализе в подгруппах по половому признаку rs3749034 существенно влиял на наличие СОАС среди мужчин.

Ассоциации сохраняли значимость в общей и рецессивной (CC против СТ+ТТ, ОШ 3,9 95%ДИ (1,36-11,67), p=0,01) моделях наследования. У женщин никаких тенденций к взаимосвязи не прослеживалось.

Рисунок 9 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизма GAD1 rs3749034 в зависимости от наличия СОАС среди мужчин

Среднее значение ИАГ было выше у мужчин, носителей генотипа CC, по сравнению с носителями генотипов СТ+ТТ: 5,1 (2,9; 7,2) против 1,5 (0,9; 5,0), p=0,001 (Рисунок 10). При этом, полиморфизм не оказывал влияния на другие параметры, такие как минимальная и средняя сатурация или длительность храпа. При анализе с помощью логистической регрессионной модели в общей выборке полиморфизм GAD1 rs3749034 являлся независимым фактором, увеличивающим вероятность наличия СОАС, после коррекции по полу, ИМТ, p=0,001

82

возрасту и функции внешнего дыхания (ОФВ1) (скорректированное ОШ 1,9 95%ДИ (1,23; 3,15), p=0,005).

Полиморфизм rs35400353 гена GABBR2, представляющий трехнуклеотидную делецию (с.-161\_-159delCGC), демонстрировал тенденцию к взаимосвязи с СОАС среди женщин. Гомозиготный по делеции генотип (DD) преобладал у больных с СОАС (81% против 65%, p=0,1), тогда как гетерозиготный

генотип являлся протективным. ИАГ, вне зависимости от пола, был более высоким среди носителей генотипа DD, по сравнению с носителями ID генотипа (2,8 (1,4; 5,3) против 2,1 (0,8; 4,6),  $p=0,06$ ).

Рисунок 10 – Различия индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) в зависимости от пола и генотипа по ОНП rs3749034

Кроме этого, носители DD генотипа характеризовались более низкими значениями минимального уровня ночной сатурации (86,5 (83,0; 90,0)% против 88,5 (83,0; 91,0)%,  $p=0,12$ ). После коррекции на пол, возраст, ИМТ, уровень вентиляционной функции легких с помощью логистической регрессионной модели эффект rs35400353 на формирование СОАС становился значимым (ОШ 1,5 95%ДИ (1,1; 2,3),  $p=0,04$ ).

Нами не было отмечено связи между полиморфизмами и тяжестью течения, симптомами или уровнем контроля БА. Несмотря на ассоциацию с предрасположенностью к СОАС, генотип CC полиморфизма rs3749034 демонстрировал положительное влияние на функцию легких у больных БА – его носительство сопровождалось более высокими значениями показателей ВФЛ, по сравнению с носительством генотипов, содержащих T аллель (ОФВ1  $92,1 \pm 1,63\%$  против  $85,4 \pm 2,17\%$  у носителей CC и СТ+ТТ носителей соответственно,  $p=0,01$ ) (Рисунок 11). Более того, была выявлена тенденция взаимосвязи rs3749034 с реакцией на бронхолитик – в случае отрицательной реакции носительство генотипа CC отмечалось в 71% случаев, тогда как при положительной – в 59%  $p=0,001$

83

\*

( $p=0,11$ ). Тенденция сохранялась после проведения коррекции на исходный ОФВ1 и наличие СОАС ( $p=0,1$ ).

Рисунок 11 – Эффект полиморфизма rs3749034 гена GAD1 на показатели вентиляционной функции легких у больных БА

Полиморфизм rs35400353, в отличие от rs3749034, не влиял на функцию легких, но оказывал эффект на реактивность дыхательных путей в ответ на бронхолитик фенотерол. Носительство DD генотипа чаще встречалось среди больных БА с положительной реакцией (73% против 61%,  $p=0,09$ ). Тенденция сохранялась после коррекции на исходное значение ОФВ1 и наличие СОАС ( $p=0,1$ ).

Дополнительно, некоторые аспекты влияния на функцию легких и гиперреактивность дыхательных путей в ответ на бронхолитик прослеживались для полиморфизма GAD1 rs12185692. Показатели вентиляционной функции легких были выше у больных с генотипом AA, и не отличались между носителями генотипов AC и CC (ОФВ1  $96,9 \pm 3,84\%$  и  $88,6 \pm 1,41\%$ ,  $p=0,04$ ; МОС50  $82,2 \pm 9,59\%$  и  $63,9 \pm 2,07\%$ ,  $p=0,007$ ; для носителей AA и AC+CC генотипов соответственно). Аллель C имел более высокую частоту в группе больных с положительной реакцией на бронхолитик, по сравнению с пациентами, которые на бронхолитик достоверно не реагировали (71,2% против 59,6%,  $p=0,03$ ). Различия были значимы также для аддитивной модели наследования ( $p=0,04$ ).

Проанализированные полиморфизмы не были достоверно ассоциированы с курением или ожирением. Также нам не удалось воспроизвести ассоциацию полиморфизма гена первой субъединицы метаболитных ГАМК-рецепторов rs29230 и СОАС, ранее выявленную в китайской популяции [36], даже при анализе в подгруппах в зависимости от пола и наличия ожирения.

При этом полученные данные в целом согласуются с предположением о негативной роли ГАМК в патогенезе СОАС. Полиморфизм GAD1 rs3749034,

\*

84

расположенный в промоторном регионе гена глутаматдекарбоксилазы 67,

осуществляющей биосинтез ГАМК в центральной нервной системе и дыхательных путях, ранее изучался на предмет взаимосвязи с шизофренией и паническим расстройством [96, 171]. Указанные нарушения достоверно чаще встречались в случае носительства аллеля Т, тогда как в проведенном исследовании аллелем риска СОАС являлся аллель С. Учитывая, что шизофрения и паническое расстройство обычно сопровождаются угнетением ГАМКергической активности, можно предположить, что аллель Т снижает экспрессию GAD1 и выработку ГАМК. При носительстве более частого аллеля С выработка ГАМК, напротив, не страдает, чем и обусловлена более высокая распространенность СОАС среди больных с СС генотипом.

Носительство частого гомозиготного (DD) генотипа по полиморфизму rs35400353 служило фактором предрасположенности к СОАС, тогда как гетерозиготность сопровождалась снижением вероятности наличия заболевания, также как и в случае с полиморфизмом rs3749034. По всей видимости, полиморфизм rs35400353 оказывает свои эффекты за счет влияния на экспрессию второй субъединицы ГАМКВ рецепторов. Об этом свидетельствует его локализация в промоторном регионе GABBR2 и предсказанное *in silico* влияние на эффективность связывания локуса с белками, изменяющими транскрипцию гена. Следуя изложенной гипотезе, вероятно снижение транскрипции GABBR2 в случае носительства гетерозиготного генотипа. Интерес также представляет полное отсутствие гомозигот по инсерции (II) среди обследованных пациентов, что может объясняться высокой патогенностью данного генотипа, и служить дополнительным доказательством функциональной значимости rs35400353.

Еще одним интересным аспектом стал установленный эффект полиморфизмов rs3749034 и rs35400353 на функцию легких у больных БА. Несмотря на увеличение риска СОАС, генотип СС полиморфизма rs3749034 позитивно влиял на показатели ВФЛ и ГДП в ответ на бронхолитик. Этот результат согласуется с данными ранее проведенного исследования, в котором ингаляция аэрозоля ГАМК снижала ГДП на метахолин [81]. На фоне полученных

85

данных ассоциация гиперреактивности в ответ на бронхолитик с DD гомозиготным генотипом по полиморфизму rs35400353, при котором экспрессия метаботропных рецепторов ГАМК, предположительно, увеличена, кажется противоречивой. Но необходимо помнить, что влияние ГАМК в респираторном тракте опосредуется не только метаботропными, но и ионотропными рецепторами, а в случае относительного преобладания экспрессии последних суммарный эффект ГАМК на функцию легких и ГДП может быть скорее положительным. Вместе с тем, ранее было зафиксировано неблагоприятное влияние селективного агониста ГАМКВ рецепторов – баклофена – на функцию легких и ГДП. В одном из исследований однократный прием баклофена вызвал бронхоспазм у больного БА и появление гиперреактивности дыхательных путей на метахолин у молодой женщины, прежде отмечавшей лишь хрипы и одышку при физической нагрузке [74]. Проведенное впоследствии рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование подтвердило негативный эффект баклофена на индуцированную метахолином гиперреактивность [75]. Таким образом, возможно, что, несмотря на преимущественно бронходилатирующий эффект ГАМК, в целом, специфическая активация метаботропных рецепторов действительно может сопровождаться бронхоконстрикцией. Данный феномен заслуживает дальнейшего изучения, поскольку приведенное объяснение является в значительной степени механистическим и не рассматривает особенности локализации и функциональной роли различных типов рецепторов ГАМК в центральной нервной системе и респираторном тракте.

С целью прогнозирования наличия СОАС при помощи биномиального логистического регрессионного анализа разработана математическая модель,



отражающая зависимость вероятности наличия СОАС от возраста, ИМТ и генотипа по полиморфизму rs35400353 гена GABBR2.

Выведенное уравнение регрессии имело вид:

$$F = -3,74708 + 0,74805 * CAD1 + 0,90983 * ХГДП + 0,69195 * РБ + 0,09459 * ИМТ, (8)$$

где GAD1 – переменная генотипа по полиморфизму rs3749034 принимающая

86

значение «1» – при генотипе СС, и «0» - при генотипе СТ и ТТ; ХГДП – переменная, отражающая статус ХГДП, и принимающая значение «1» – при наличии ХГДП и «0» – при её отсутствии; РБ – переменная статуса реактивности на бронхолитик фенотерол, принимающая значение «1» – при наличии ГДП на фенотерол и «0» – при её отсутствии; ИМТ – значение ИМТ в кг/м2.

Вычисление вероятности наличия СОАС производится по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-F}), (9)$$

где  $e$  – основание натурального логарифма (2,718),  $F$  – значение, полученное вычислением по формуле (8).

Полученную вероятность  $P$  соотносят с граничным значением 0,5. При

$P > 0,5$  прогнозируют повышенный риск наличия СОАС у индивида.

Для определения прогностической значимости разработанного способа и с целью определения оптимального значения отсечения был проведен анализ ROC-кривых. Параметр площади под кривой (AUC), составил 0,81 95%ДИ (0,71; 0,87) (Рисунок 12).

При выбранном пороге отсечения (0,5) рассчитаны другие операционные характеристики модели: максимальная точность прогнозирования, составила 73%, чувствительность 84%; специфичность 69%. Полученные значения операционных характеристик можно в целом охарактеризовать как хорошие, а сам метод считать достаточно эффективным.

87

Рисунок 12 - ROC-кривая прогнозной модели развития СОАС у больных БА

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА остается одним из самых распространенных хронических респираторных заболеваний во всем мире. Она является проблемой общественного здравоохранения не только в странах с высоким уровнем дохода, но и в развивающихся странах, на которые приходится 80% случаев смерти от БА. Несмотря на снижающееся число госпитализаций и летальных исходов, вызванных БА, данное заболевание оказывает большую финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Основной ущерб наносят плохой контроль и обострения БА.

88

Изучению патофизиологических процессов при БА посвящено много работ, основной целью которых, является поиск молекулярных мишеней, посредством влияния на которые можно подавить воспаление и улучшить клинико-функциональные показатели. Результатом многолетнего труда ученых-исследователей, стало выделение коморбидной патологии, затрудняющей достижение контроля заболевания. По данным GINA, к ней относятся аллергический ринит, пищевая аллергия, ГЭРБ и ожирение [98]. Представленные заболевания имеют общие патогенетические механизмы с БА, влияют на диагностику, тяжесть, прогноз, особенности ее течения, а также определяют тактику ведения пациентов.

Накопленные за последнее время данные позволяют выделить СОАС в качестве новой коморбидной патологии у больных БА. По этой причине изучение точек патогенетического сопряжения этих заболеваний и описание клинических особенностей является весьма актуальным, что предопределило цель данного исследования.

В результате проведенной работы были получены новые сведения о распространённости СОАС среди больных БА в Российской Федерации, демонстрирующие высокую встречаемость сочетанной патологии: 33% пациентов, страдающих БА, имели ИАГ более 5, что сопоставимо с результатами исследований с похожим дизайном.

Такие доказанные факторы риска СОАС как курение, пол, возраст и ожирение, сохраняли свое значение у пациентов с БА в настоящем исследовании. Стоит отметить, что для пациентов с БА при формировании СОАС стаж курение (пачко-лет) имел большее значение, по сравнению с настоящим статусом потребления табачной продукции. Результаты прежде проведенных исследований о взаимосвязи курения и СОАС отличаются противоречивостью. Например, в одной из работ, отмечено, что люди, курящие по крайней мере две пачки сигарет каждый день, имели наибольший риск развития СОАС (ОШ 6,7; 95% ДИ 1,2–38). Тем не менее, курение в прошлом не было достоверно связано с риском развития СОАС (ОШ, 1,3; 95% ДИ, 0,8-2,3) [206]. В другом исследовании, бывшие

89

курильщики чаще встречались среди пациентов с СОАС и ИАГ более 5 эп./час, в сравнении с активными курильщиками [42]. Особенностью нашей работы было то, что оценивался стаж курения (пачко-лет), вне зависимости от текущего статуса курения. По-видимому, даже отказ от курения, при наличии большого стажа (пачко-лет), не оказывает влияния на шанс развития СОАС. В ходе дальнейших исследований необходимо установить, является ли обнаруженная взаимосвязь специфичной для пациентов с БА. Кроме этого, важно выяснить, какой стаж курения (пачко-лет) является критичным, а также, если действие сигаретного дыма обратимо, то, какое время необходимо на редукцию вызванных изменений. Еще одной особенностью анамнеза, на которую необходимо обращать внимание, является продолжительность БА. В прежних исследованиях влияние длительности БА на СОАС рассматривалось исключительно в аспекте длительности приема ИГКС, которые, как известно, оказывают негативный эффект на верхние дыхательные пути. В настоящей работе была обнаружена взаимосвязь между длительностью БА и СОАС вне зависимости от проводимой терапии. Предполагается, что хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей при БА может приводить к уменьшению площади поперечного сечения верхних дыхательных путей, тем самым способствуя эпизодам ночной обструкции [72]. Другой возможной причиной может служить нарушение архитектоники сна, после неоднократных ночных эпизодов удушья [66]. Более масштабные исследования должны помочь определить, какая продолжительность заболевания ассоциирована с существенным увеличением риска развития СОАС. Эти данные, наряду с ИМТ, окружностью, стажем курения (пачко-лет), должны быть включены в скрининг-анкету СОАС у пациентов с БА. Дневная сонливость считается наиболее распространенным и заметным симптомом СОАС. На практике для ее оценки чаще всего пользуются шкалой сонливости Эпворта. Проведенная работа продемонстрировала, что среди пациентов, страдающих БА, данные о дневной сонливости, полученные посредством ESS, не позволяли достаточно точно выявлять СОАС. По этой причине мы не рекомендуем ESS в качестве ценного инструмента скрининга у

90

больных БА. Еще одной типичной жалобой лиц, страдающих СОАС, являются эпизоды ночных пробуждений. Однако, схожие симптомы характерны и для пациентов с БА. Таким образом, пациенты, страдающие СОАС и БА одновременно, часто не способны разграничивать эпизоды апноэ и приступы удушья. В связи с этим необходимым является проведение просветительской работы среди пациентов с разъяснением разницы между эпизодами удушья и апноэ во сне, прежде всего, для рационального использования бронхолитиков.

В структуре сопутствующей патологии у лиц с БА и СОАС, чаще встречались заболевания ССС и сахарный диабет, что сопоставимо с данными литературы.

Отдельная часть нашей работы была посвящена оценке функции органов дыхания. Впервые проводилась сравнительная оценка реактивности дыхательных путей на различные стимулы, емкостных характеристик лёгких, а также параметров газообмена в популяции больных БА в зависимости от наличия СОАС. Полученные данные демонстрируют увеличение гиперреактивности дыхательных путей как в реакции на бронхолитик, так и на бронхопровокационные стимулы. При этом одновременное наличие двух типов гиперреактивности (холодовой и осмотической) сопровождалось наиболее высокими значениями ИАГ, по сравнению с наличием только одного типа гиперреактивности или полным ее отсутствием. Указанное наблюдение имеет клиническое значение, поскольку наличие ГДП является фактором худшего течения и контроля БА. ГДП при СОАС и БА может быть результатом местного обратимого воспаления или изменений в структуре и функции гладких мышц, из-за явлений системного воспаления, реоксигинации или механического повреждения. Вне зависимости от причин, выраженная ГДП является дополнительным маркером наличия СОАС.

Еще одним интересным наблюдением, сделанным в ходе исследования, стало обнаружение увеличения диффузионной способности лёгких у больных с сочетанным течением СОАС и БА. Диффузионная способность позволяет оценить

91

непосредственно способность органов дыхания осуществлять свою основную функцию – 26 перенос кислорода из атмосферного воздуха в кровь. 26 Именно нарушение транспорта газов влечет за собой самые тяжелые последствия заболеваний легких. Хотя эти исследования не являются рутинными, они отражают патологические механизмы при СОАС и имеют значительную диагностическую ценность в выявлении СОАС.

Учитывая дороговизну исследований, позволяющих выявить СОАС, и неэффективность опросников, крайне актуальной задачей является разработка методов, позволяющих по имеющимся данным заподозрить наличие СОАС. С этой целью нами была разработана прогностическая модель, использующая данные анамнеза и функциональных методов исследования, и позволяющая с достаточно высокой точностью прогнозировать наличие СОАС у больных БА. Ключевым звеном в патогенезе БА, помимо бронхиальной обструкции, является воспаление. Особенности местного воспаления могут являться критерием при классификации фенотипов БА. В нашем исследовании мы описали фенотипы воспаления у пациентов с достоверно установленным диагнозом СОАС. У больных БА в целом преобладает эозинофильный фенотип воспаления, однако пациенты с СОАС чаще склонны к нейтрофилии мокроты. Более того, увеличение числа нейтрофилов в индуцированной мокроте было ассоциировано со снижением средней сатурации крови во время сна. Поскольку БА с нейтрофильным воспалением хуже поддается терапии ИГКС, СОАС может способствовать неконтролируемому течению и неблагоприятному прогнозу БА. Неотъемлемой частью в выполнении функции газообмена является и сердечно-сосудистая система. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном ремоделировании сердца при сочетании патологий, что является неблагоприятным фактором в течении БА.

Из-за многогранности и взаимосвязанности патогенетических процессов при СОАС и БА трудно выделить, какая патология первична, при каких условиях наличие одного заболевания неизбежно приводит к развитию другого. Данные литературы и собственные результаты свидетельствуют о том, что 111 СОАС влияет

92

на БА, воздействуя на ключевые механизмы патогенеза (вызывает ГДП, способствует воспалению в нижних дыхательных путях, системному воспалению, увеличению сопротивления дыхательных путей), однако механизмы влияния БА на СОАС изучены не так хорошо. Так, эффект могут оказывать ночные эпизоды удушья, нарушающие архитектуру сна. Помимо этого, возможно развитие отека и уменьшение проходимости верхних дыхательных путей во время эпизодов бронхоспазма. Опосредованно может оказывать влияние терапия ГКС, сопровождающаяся отложением жира в стенке глотки, а также атрофией поперечно-полосатой мускулатуры дыхательных путей.

Дополнительно, в настоящем исследовании мы рассмотрели гипотезу о наличии общих генетических механизмов БА и СОАС, влияющих на регуляцию тонуса мускулатуры дыхательных путей. Было подтверждено участие ГАМКергических механизмов в патогенезе СОАС и впервые установлена важная роль полиморфизмов GAD1 rs3749034 и GABBR2 rs35400353 в формировании СОАС у больных БА. После дополнительной верификации выявленные генетические ассоциации могут быть использованы для индивидуального прогнозирования риска СОАС, а также служить отправной точкой для дальнейшего исследования экспрессии рецепторов ГАМК в респираторном тракте и разработки персонализированных подходов в терапии с использованием ГАМК у больных БА.

В ходе проведенного исследования была дана всесторонняя характеристика пациентов с сочетанным течением БА и СОАС. Данное исследование отличается новизной, поскольку включает широкий арсенал методов изучения функции органов дыхания, что несомненно вносит свой вклад в понимание патологических механизмов при сочетанной патологии. Кроме того, что было подтверждено влияние известных факторов (ИМТ, курение, возраст и пол) на развитие СОАС у пациентов в популяции больных БА, мы также обнаружили, что длительность БА, вне зависимости от получаемой терапии, способствует развитию СОАС.

Полученные данные позволяют предполагать, что частым спутником СОАС у пациентов с БА будут гиперреактивность дыхательных путей и нейтрофильный

93  
фенотип воспаления мокроты. Особенности, обнаруженные с помощью специальных методов исследования, такие, как изменение диффузионной способности легких и показателей бронхиального сопротивления, могут использоваться для прогнозирования СОАС на практике и имеют фундаментальное значение для понимания общих патологических механизмов БА и СОАС.

Впервые было показано влияние генов GAD1 и GABBR2 в развитии СОАС и разработан способ прогнозирования СОАС у пациентов с БА с использованием молекулярно-генетических предикторов, что позволяет сузить выборку пациентов для кардиореспираторного мониторинга или полисомнографии.

94

## ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая распространенность СОАС среди больных БА в Амурской области, которая составила 34%, а также показана его связь с продолжительностью основного заболевания (при длительности БА 5 лет и более, шанс развития СОАС был в 4,109 (ДИ 95% 2,16-7,08) раз выше). Не установлено преобладание дневной сонливости у больных БА и СОАС (при использовании ESS специфичность метода составила 79%, а чувствительность 29%).

2. Стаж курения (пачко-лет) оказывает существенное влияние на формирования СОАС у больных БА.

3. Наличие СОАС у больных с БА сопровождается усилением реактивности дыхательных путей вне зависимости от стимула, увеличением инспираторного сопротивления центральных дыхательных путей, а также диффузионной способности лёгких.

4. Полиморфизмы GAD1 rs3749034 (генотип CC) и GABBR2 rs35400353 (генотип DD) являются независимыми факторами предрасположенности к формированию СОАС у больных БА.

5. У больных БА вариант CC полиморфизма GAD1 rs3749034 ассоциирован с более высокими показателями ВФЛ и сниженной ГДП, а генотип DD полиморфизма GABBR2 rs35400353 предрасполагает к реактивности дыхательных путей на бронхолитик.

95

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным БА курящим или имеющим курение в анамнезе, мужского пола, с избыточной массой тела, положительным ответ на бронхолитик, необходимо проведение обследования для исключения СОАС, ввиду его высокой распространенности у данной категории пациентов.

2. Для повышения точности диагностики и активного раннего выявления СОАС у больных БА, рекомендовано использовать разработанную формулу.

$$F = -5,6162 + 0,0407 * KCO + 0,19848 * \text{продолжительность БА} + 1,02156 * \text{ИГХВ}, (6)$$

где KCO - показатель диффузионной способности (% от должного), стаж БА - продолжительность заболевания БА (годах), ИГХВ - переменная, принимающая значение «1» при снижении показателя ОФВ1 более чем на 10% от исходного после ингаляции холодным воздухом и «0» в остальных случаях.

Вероятность развития СОАС (P), рассчитывают по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-F}), (7)$$

где  $e$  - основание натурального логарифма (2,718), F - значение, полученное вычислением по формуле (6).

Полученную вероятность P соотносят с граничным значением 0,4. При

$P > 0,4$  прогнозируют повышенный риск наличия СОАС у пациентов, что служит основанием для проведения углубленного обследования (кардиореспираторного мониторинга или полисомнографии).

3. Для оценки риска формирования СОАС у больных БА может быть рекомендовано генетическое исследование с определением генотипов по полиморфизмам GAD1 rs3749034 (генотип CC) и GABBR2 rs35400353, что позволит разработать персонализированные рекомендации по предупреждению СОАС.

$$F = -3,74708 + 0,74805 * CAD1 + 0,90983 * XГДП + 0,69195 * PБ + 0,09459 * ИМТ, (8)$$

где GAD1 - переменная генотипа по полиморфизму rs3749034 принимающая значение «1» - при генотипе CC, и «0» - при генотипе CT и TT; XГДП - переменная, отражающая статус XГДП, и принимающая значение «1» -

96

при наличии XГДП и «0» - при её отсутствии; PБ - переменная статуса реактивности на бронхолитик фенотерол, принимающая значение «1» - при наличии ГДП на фенотерол и «0» - при её отсутствии; ИМТ - значение ИМТ в кг/м<sup>2</sup>.

Вычисление вероятности наличия СОАС производится по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-F}), (8)$$

где  $e$  - основание натурального логарифма (2,718), F - значение, полученное вычислением по формуле (8).

Полученную вероятность P соотносят с граничным значением 0,5. При

$P > 0,5$  прогнозируют повышенный риск наличия СОАС у индивида.

97

98

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА - бронхиальная астма

ВФЛ - вентиляционная функция лёгких

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГБ – гипертоническая болезнь

ГДП – гиперреактивность дыхательных путей

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат

ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИГХВ – изокапническая гипервентиляция холодным воздухом

ИМТ – индекс массы тела

ИТ – индекс Тиффно

КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха

КДАХ – коротко действующий антихолинергический препарат

КДБА – коротко действующие  $\beta_2$ -адреномиметики

ЛГ – легочная гипертензия

МВЛ – максимальная вентиляция легких

МОС – максимальная **объемная скорость выдоха** 49

ОФВ – объем форсированного выдоха 49

ПЖ – правый желудочек

ПОС – пиковая объемная скорость выдоха

СД – сахарный диабет

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна 62

СРБ – С реактивный белок

99

СрдЛА – среднее давление в легочной артерии

ССЗ – сердечнососудистые заболевания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких

ХЛС – хроническое легочное сердце 68

ЭхоКГ – эхокардиография

ПП – правое предсердие

CPAP – constant **positive airway pressure**, постоянное 110 **положительной** 62

давление в дыхательных путях 110

ESS – Epworth sleepiness scale, шкала Эпворта

GINA

– Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по

бронхиальной астме 42

IgE – immunoglobulin E, иммуноглобулин E

ICAM-1

– intercellular adhesion molecule 1, молекула межклеточной адгезии

1

IL – интерлейкин

KCO – carbon monoxide transfer coefficient, трансфер-фактор по CO

Raw ex – airway resistance expiratory, бронхиальное сопротивление на

выдохе

Raw in – airway resistance inspiratory, бронхиальное сопротивление на

вдохе

Raw total – airway resistance total, общее бронхиальное сопротивление

Reff ex – effective airway resistances expiratory, бронхиальное

сопротивление эффективное на выдохе

Reff in – effective airway resistances inspiratory, бронхиальное

сопротивление эффективное на вдохе

RV – residual volume, остаточный объем лёгких

TGV – thoracic gas volume, внутригрудной объем газа

100

TLC – total lung capacity, общая ёмкость лёгких

TLCO – transfer factor for carbon monoxide, диффузионная емкость легких по CO

TNF – tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли

VA – alveolar volume, альвеолярный объем

101