



# КОНТРОЛЬ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ, ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Г. Приходько, д-р. мед. наук, Ю.М. Перельман, член-корр. РАН, Н.В. Ульянычев, канд. физ.-мат. наук

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000 г. Благовещенск, ул. Калинина 22.

**Введение** Современный уровень исследований позволяет взглянуть на гиперреактивность дыхательных путей как на ведущее патофизиологическое нарушение при бронхиальной астме (БА). Многообразие причин, формирующих бронхоспастическую реакцию, а также гетерогенность этой реакции обусловлены рядом генетических факторов и молекулярных механизмов, предрасполагающих к появлению индивидуальной гиперчувствительности и гиперреактивности респираторного тракта. Так, например, уделяется большое внимание катионным каналам семейства TRPM8, TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV4, которые обладают особой чувствительностью к воздействию физических и химических факторов окружающей среды, таких как температура и влажность. В настоящее время установлено, что экспрессия гена холодочувствительных рецепторов TRPM8 у больных БА ассоциирована с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) [1,2], а полиморфизмы генов TRPV4 и TRPV2 модифицируют риск развития респираторных реакций в ответ на гипоосмотический стимул [1,3]. Кроме того, ранее нами было показано, что характер реакции и частота появления гиперреактивности дыхательных путей на тот или иной триггер может варьировать в течение года, с частичной аттенуацией признака в процессе долговременного наблюдения за больным [4,5].

**Цель исследования** заключалась в изучении контроля заболевания, функции внешнего дыхания и реактивности бронхов у больных БА с персистирующей ХГДП при долговременном динамическом наблюдении.

**Материал и методы** Исследование носило ретроспективный характер. Критерии включения: больные с подтвержденным клиническим диагнозом персистирующей БА, в возрасте 18-65 лет, обоих полов, объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на момент тестирования более 70% должной величины. Критерии исключения: фоновая патология, способная влиять на проведение функционального исследования, холододовая аллергия.

Проведен анализ карт 226 больных БА, многократно проходивших обследование в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания в разные периоды времени в промежутке 2007-2019 гг. с целью верификации ХГДП, контроля заболевания и назначенной терапии. Из 148 больных с выявленной ХГДП в настоящем исследовании анализу подверглись 78 больных БА с персистирующей формой холодной гиперреактивности, подтвержденной инструментально. В группу включены 39 женщин и 39 мужчин, в возрасте от 24 до 42 лет (средний возраст 34,8±1,3 года), рост 169,2±1,1 см. Больные находились на поддерживающей комбинированной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами в сочетании с β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия (ИКС/ДДБА), объем которой соответствовал тяжести заболевания. Проводилось изучение клинических симптомов и тяжести заболевания с помощью вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002); анализ функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) с оценкой параметров бронхиальной проходимости в ответ на ингаляцию β<sub>2</sub>-агониста короткого действия для выявления обратимого компонента обструкции (ΔОФВ<sub>1<sub>об</sub></sub>); анализировались параметры бронхиальной проходимости до и после (ΔОФВ<sub>1<sub>хв</sub></sub>) бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C, 5% СО<sub>2</sub>) воздухом (ИГХВ).

Спирометрический контроль до и после проведения пробы ИГХВ осуществлялся на аппаратах «Flowscreen» (Эрих Егер, Германия), Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) по стандартной методике [6,7]. Проба ИГХВ считалась положительной при снижении ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10% от исходной величины [4]. Все инструментальные исследования больным выполнялись в условиях лаборатории функциональной диагностики с соблюдением протоколов международных согласительных документов [6,7] и одобрения локального Комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД. Обследование проводилось на добровольной основе с предоставлением полной информации и подписанием протокола информированного согласия.

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием про-граммы «Автоматизированная система диспансеризации» [8] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали параметрический критерий (t) Стьюдента (парный), в случаях асимметричных (негауссовых) распределений использовали парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического (M±m), а также медианы и квартилей (Me(Q1; Q3)). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
2. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Роль полиморфизмов гена TRPM8 в формировании фенотипа бронхиальной астмы с холодной гиперреактивностью дыхательных путей // Бюл. физиол. патол. дыхания. 2017. Вып. 65. С. 16-23.
3. Наумов Д.Е., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Влияние полиморфизмов гена TRPV4 на формирование осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Доклады Академии наук. 2016. Т. 469, №2. С. 252-255.
4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
5. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни лёгких. Владивосток: Дальнаука, 2006. 184 с.
6. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 26. P. 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 26. P. 319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
8. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

**Результаты** На момент первичного тестирования обращает на себя внимание (табл. 1), что больные плохо контролировали своё заболевание по результатам оценки вопросника Asthma Control Test (16 (10;19) баллов), лишь у 15% больных суммарный ответ на вопросы АСТ превышал 20 баллов. Тем не менее, у 60% больных базовая функция лёгких находилась в пределах нормы, у 40% параметры ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ регистрировались ниже границ нормальных значений. Прослеживалась тесная связь между ОФВ<sub>1</sub> и АСТ (r=0,30; p=0,0096) и обратная - зависимость с ΔОФВ<sub>1<sub>об</sub></sub> (r=-0,35; p=0,0026).

Таблица 1. Основные клинико-функциональные параметры при долговременном динамическом наблюдении (M±m)

Показатель	Первый визит	Исходно/ 6 месяцев	Исходно/ 1 год	Исходно/ 2 года	Исходно/ 3 года	Исходно/ 4 года	Исходно/ 5 лет и >
АСТ, баллы	14,9±0,6	14,9±0,9 16,7±1,0	15,4±0,9 19,4±0,9***	13,2±1,0 15,8±1,1	14,6±1,3 17,7±1,4	15,3±1,4 17,9±1,4	14,5±1,4 17,7±1,5
ОФВ <sub>1</sub> , %	87,7±1,9	87,9±2,6 97,6±2,1***	85,8±2,6 93,1±2,6*	82,9±2,4 86,2±2,6	84,6±3,4 91,0±3,1	85,5±3,6 93,6±4,3	90,5±3,2 89,0±3,5
ИТ, %	70,1±1,1	69,2±1,6 73,4±1,1*	69,6±1,5 74,0±1,4*	69,4±1,7 71,5±1,4	68,0±2,0 72,9±1,7	68,2±2,2 72,4±2,5	73,0±2,0 72,3±1,7
ΔОФВ <sub>1<sub>хв</sub></sub> , %	-19,2±1,4	-19,4±1,5 -18,3±1,8	-19,3±1,6 -16,2±1,8	-22,8±2,3 -20,6±2,4	-22,5±3,5 -20,4±2,3	-20,7±2,3 -14,0±2,9	-17,2±2,0 -12,2±2,1
ΔОФВ <sub>1<sub>об</sub></sub> , %	15,0±1,7	16,5±2,7 10,4±2,1	16,2±2,8 11,5±1,8	17,3±3,4 14,0±2,9*	26,3±4,1 6,5±1,9**	18,7±4,6 16,1±3,5	14,5±1,4 17,4±4,2

Примечание: Звёздочка – достоверность различий показателя (парный метод) в сравнении с первым визитом (\* p>0,05; \*\* p>0,01; \*\*\* p>0,001).

Жалобы на затруднение дыхания и длительные эпизоды дыхательного дискомфорта в зимний период времени при контакте с холодом предъявляли 59% больных. В условиях лаборатории при проведении острой пробы ИГХВ у больных отмечалось значимое ухудшение проходимости бронхов после ингаляции холодного воздуха (ΔОФВ<sub>1<sub>хв</sub></sub>). При этом у 8% падение ОФВ<sub>1</sub> превышало 40% и более, что свидетельствовало о тяжёлом бронхоспазме, требующем назначения неотложной ингаляционной терапии кортикостероидами и β<sub>2</sub>-агонистами короткого действия.

Следует отметить, что не все больные соблюдали рекомендованные врачом интервалы посещения клиники с целью контроля назначенной терапии. Тем не менее, в ближайшие 12 месяцев прослеживалось отчётливое улучшение бронхиальной проходимости, связанное с применением ИКС/ДДБА на регулярной основе и большей приверженностью больных к лечению, что подтверждалось данными АСТ (табл. 1,2). Была обнаружена тесная связь АСТ с ОФВ<sub>1</sub> (r=0,34; p<0,05) и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (r=0,29; p<0,05). На рис. 1 отражена вариабельность основных показателей функции дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) при многолетней динамике, выраженная в процентах от исходного значения.

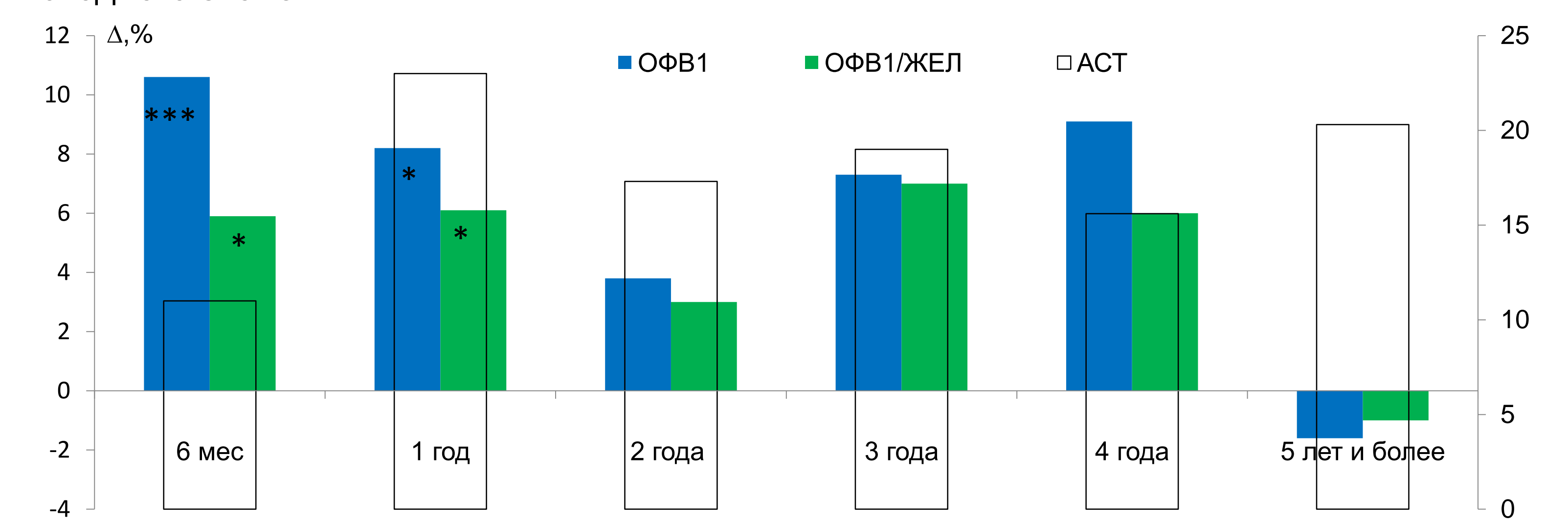


Рис. Разность средних значений (Δ, %) ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, АСТ в динамике (по отношению к первому визиту).

Обращает на себя внимание, что на протяжении всех лет наблюдения больные имели высокую лабильность бронхов по данным бронходилатационной пробы с β<sub>2</sub>-агонистом короткого действия. В первые 2 года наблюдения реакция на бронхолитик (ΔОФВ<sub>1<sub>об</sub></sub>) существенно зависела от исходных значений бронхиальной проходимости (табл. 2). Так, коэффициенты корреляции с ОФВ<sub>1</sub> составили r=0,37±0,58 (p<0,001), с ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ r=0,51±0,70 (p<0,0001), затем, в промежутке 3-5 лет связь терялась.

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи между АСТ, функцией внешнего дыхания и реактивностью дыхательных путей при долговременном наблюдении

Показатель	1 визит		6 месяцев		1 год		2 года		3 года		4 года		5 лет и >	
	ОФВ <sub>1</sub>	ИТ	ОФВ <sub>1</sub>	ИТ	ОФВ <sub>1</sub>	ИТ	ОФВ <sub>1</sub>	ИТ	ОФВ <sub>1</sub>	ИТ	ОФВ <sub>1</sub>	ИТ	ОФВ <sub>1</sub>	ИТ
АСТ	+	+	+	+	+	+	нет	нет	нет	нет	+	нет	+	+
ΔОФВ <sub>1<sub>хв</sub></sub>	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
ΔОФВ <sub>1<sub>об</sub></sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	нет	нет	нет	нет	нет	нет

Примечание: плюс (+) – прямая; минус (-) обратная корреляционная зависимость

При анализе реакции бронхов на ингаляцию холодного воздуха не было найдено статистически значимых различий в сравнении с первичным исследованием (табл. 1). Больные продолжали активно реагировать на острую холодную бронхопровокацию на протяжении всех лет. По результатам полученных средних значений, ответ бронхов на пробу ИГХВ (ΔОФВ<sub>1<sub>хв</sub></sub>) был достаточно ровным и не зависел как от исходных значений бронхиальной проходимости, так и от уровня контроля над астмой (табл. 2). Все это свидетельствовало о нестабильном течении заболевания и, в какой-то степени, недостаточной эффективности проводимой терапии.

**Заключение** Таким образом, многолетнее наблюдение показало, что для больных БА с персистирующей ХГДП характерна высокая реактивность дыхательных путей, которая приводит к нестабильному течению заболевания и низкому контролю астмы. У этих больных прослеживается тесная взаимосвязь между уровнем контроля над заболеванием и исходной проходимостью дыхательных путей, которые не зависят от выраженности реакции бронхов на холодный стимул.