

На правах рукописи

ЗАЙКИНА

Мария Васильевна

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Пермь 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО
«Кировский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Киров

Чичерина Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор,
зав. кафедрой факультетской терапии с курсами
эндокринологии, клинической фармакологии,
профессиональных болезней
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, г. Рязань

Урясьев Олег Михайлович

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Защита состоится « » 2017 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу г.Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом на сайтах: www.vak.ed.gov.ru и www.pmsa.ru.

Автореферат разослан « » 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Согласно «новому» определению (Доклад рабочей группы GINA 2014), бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся, как правило, наличием хронического воспаления дыхательных путей, вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе и таких симптомов как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди, кашель, выраженность которых изменяется со временем. Несмотря на внедрение национальных и международных рекомендаций по лечению БА и достигнутые успехи в фармакотерапии, ее распространенность остается чрезвычайно высокой, а порядка 250 000 больных ежегодно умирает. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 300 млн. человек в мире страдают БА и, согласно прогнозам, к 2025г. этот показатель может увеличиться на 100 млн. Согласно результатам исследований, проведенных в Институте иммунологии, в России зарегистрировано 1,3 млн. больных БА. Однако, по данным эпидемиологических исследований, этот показатель значительно выше – 6 млн. Отсутствие контроля над заболеванием приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения, росту непрямых затрат, обусловленных временной утратой нетрудоспособности, инвалидизацией и летальностью [Базуева Е.В., 2013; Гаджиева Т.А., 2011; Демко И.А., 2007; Иванова Е.В., 2015].

Немаловажное значение в компенсации первично возникших нарушений функционального состояния органов дыхания при БА отводится сердечно-сосудистой системе. В силу тесной анатомической и функциональной связи они рассматриваются как объединенная кардиореспираторная система [Акрамова Э.Г., 2014; Рябова А.Ю., 2013; Яковлева О.А., 2016]. Определенную сложность может представлять выявление начальных функциональных изменений дыхательной и сердечно-сосудистой систем у молодых мужчин, особенно при легкой степени тяжести и небольшой длительности заболевания с контролем клинических проявлений. Данная возрастная категория является наиболее востребованной и перспективной среди трудоспособного населения, что позволяет отнести вопросы оптимизации диагностики и лечения таких пациентов, направленные на профилактику потенциальной кардиоваскулярной дисфункции при БА, в ряд важнейших медико-социальных проблем.

Степень разработанности темы исследования. Повсеместно продолжающаяся урбанизация, бурное развитие химической и фармацевтической индустрии, миграция населения, увеличение количества экзоаллергенов повышают потенциальный риск возникновения БА в популяции. В литературе накоплен большой материал, свидетельствующий о неуклонном росте заболеваемости БА, неблагоприятной динамике

ее эволюции и глобальном подъеме летальности [Гаджиева Т.А., 2011; Иванова Е.В., 2015; Козулина И.Е., 2014; Мачарадзе Д.Ш., 2005; Овсянников Н.В., 2012; Шамгунова Б.А., 2011]. Тем не менее, практически отсутствуют данные о региональных особенностях и многолетних тенденциях течения этого заболевания с учетом специфики промышленного производства, климата, образа жизни и бремени сопутствующей патологии.

У больных БА часто регистрируются изменения сердечно-сосудистой системы с развитием легочной гипертензии, поражением преимущественно правых отделов с формированием хронического легочного сердца, развитием ишемии миокарда и нарушениями сердечного ритма. В литературе активно обсуждаются вопросы сочетанного течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и БА [Белан О.В., 2014; Гринберг Н.Б., 2012; Рябова А.Ю., 2013; Соловьева И.А., 2016; Яковлева О.А., 2016]. Существует точка зрения, согласно которой БА не является фактором риска развития ССЗ. В то же время, описано и их взаимоотношающее влияние, особенно в рамках метаболического синдрома [Бубнова М.Г., 2014; Васильева Т.С., 2013]. Кроме того, в патогенезе бронхообструктивного синдрома значительная роль принадлежит изменениям вегетативной нервной системы (ВНС) [Пашкова О., 2011]. Количество информации о суточной вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных обструктивными заболеваниями легких в комплексной оценке с параметрами структурно-функционального состояния кардиореспираторной системы и маркерами аллергического воспаления недостаточно.

В последнее время особое внимание в изучении доклинического атеросклеротического поражения сосудов привлекает состояние адвентиции, особенно у пациентов с БА. Тучные клетки, населяющие адвентицию, где они дегранулируют, выделяя протеазы и цитокины, играют важную роль в воспалительном каскаде, сопровождающем формирование бляшки. Тем не менее, трактовка фактов, накопленных к настоящему моменту, далеко не однозначна. Отработка клинико-лабораторных и инструментальных приемов, позволяющих объективно оценить степень сердечно-сосудистого ремоделирования, определить возможные факторы риска кардиоваскулярной патологии у больных БА, является насущной проблемой «внутренней медицины».

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

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости, распространенности и смертности от БА в Пермском крае за последние 5 лет, обозначить многолетние тенденции,

касающиеся госпитализированных больных, на примере Пермской краевой клинической больницы (ПККБ).

2. Изучить основные клинические, лабораторные, инструментальные характеристики пациентов с легкой интермиттирующей (ЛИ) и легкой персистирующей (ЛП) БА с оценкой их прогностической значимости для развития и прогрессирования заболевания.
3. Оценить ультразвуковые параметры структурно-функционального состояния сердца и каротидных артерий, вариабельность сердечного ритма, а также показатели липидограммы и маркеры латентного воспаления у молодых мужчин с легкими формами БА в сравнении со здоровыми ровесниками.
4. На основе корреляционного анализа полученных данных, характеризующих состояние кардиореспираторной системы, обосновать неблагоприятное влияние БА в отношении сердечно-сосудистого ремоделирования.

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

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

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

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

В сравнительном аспекте показано, что регламентированные клинические критерии контроля БА не в полной мере соответствуют лабораторно-инструментальным признакам ее ремиссии; сохраняющиеся признаки латентного, в том числе, аллергического, воспаления могут выступать предикторами прогрессирования заболевания. Полученные в ходе работы результаты в перспективе могут быть использованы для совершенствования критериев контроля БА.

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

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

Положения, выносимые на защиту:

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

каротидного атеросклероза увеличивается. Наблюдаемые изменения взаимосвязаны с показателями воспаления.

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

Степень достоверности и апробация результатов. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. Выполнены сравнительный, корреляционный и регрессионный анализы, а также оценка мощности исследования. Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (г.Казань, 2014г.), на IX Национальном конгрессе терапевтов (г.Москва, 2014г.), XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г.Москва, 2014г.), 14 Европейском конгрессе терапевтов (г. Москва, 2015г.), IV и V Международных форумах кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2015г., 2016г.), XIX Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» (г.Сочи, 2015г.), III Съезде терапевтов Приволжского федерального округа (г.Н.Новгород, 2015г.), Научной сессии молодых ученых Пермского государственного медицинского университета (2015г.), ежегодной «Казанской школе терапевтов» (г.Казань, 2016г.).

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

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 13 печатных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

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

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика собственных наблюдений и методы обследования пациентов. Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, аллергологического отделения ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермской краевой клинической больницы» в период с 2013 по 2016 гг. Для проведения исследования было получено разрешение этического комитета при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №11 от 26.10.2016г.). Объем наблюдений составил 102 человека, все - мужчины. Исследование было открытым, одномоментным, выборочным. Критерии включения: возраст от 16 до 40 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: коморбидные состояния (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и другие заболевания, которые могли бы повлиять на течение БА), злокачественные новообразования, острые инфекционные процессы в момент предполагаемого исследования или перенесенные за 2 недели до него, психические заболевания, аномалии развития грудной клетки. С учетом всех критериев

были сформированы 3 группы: I - пациенты с ЛИ БА – 40 человек; II группа – пациенты с ЛП БА – 39 человек; III – группа сравнения, которую составили 23 условно здоровых – студенты VI курса лечебного факультета ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. Условно здоровыми считали лиц, не имевших в анамнезе каких-либо указаний на наличие хронических заболеваний, а также характерных объективных и документально



Рисунок 1. Дизайн исследования.

подтвержденных признаков БА. Схематично дизайн исследования представлен на рис. 1. Пациенты между собой были сопоставимы по возрасту, распространенности и стажу курения, длительности заболевания (в среднем, 6,0 и 7,0 лет), семейному анамнезу по БА и проводимому ранее лечению БА (таблица 1).

Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование органов и систем. БА диагностировали согласно Международной Классификации Болезней X пересмотра (МКБ-10), а также с использованием рекомендаций GINA. Обязательным признаком БА являлось наличие документально подтвержденных приступов и обострений в анамнезе. Для выделения ЛИ и ЛП формы использовали наиболее удобную в клинической практике классификацию тяжести БА по клиническим симптомам [Чучалин А.Г., 2011]. Достижение адекватного контроля над течением БА осуществляли с помощью медикаментозной терапии, назначаемой с учетом рекомендаций GINA, и включавшей в себя прием β_2 -агонистов короткого действия

(сальбутамол) по потребности, низкие дозы ингаляционных ГКС (беклометазон 400-500 мкг/сутки). Другие препараты для лечения БА не использовали.

Ретроспективный анализ распространенности БА, структуры и частоты встречаемости различных форм БА в Пермском крае выполняли по данным Регистра и ежегодной статистической отчетности; в аллергологическом отделении ПМКБ использовали данные историй болезни, журналов учета приема больных и отказов в госпитализации. Лабораторные методы включали общий и биохимический анализы крови. Периферическую кровь исследовали на содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, реакцию осаждения эритроцитов. Из биохимических показателей определяли уровень глюкозы, общего билирубина, активность аланиновой и аспарагиновой трансфераз, С-реактивного протеина (СРП) суперчувствительным методом, фибриногена, общего иммуноглобулина Е (IgE), а также концентрацию общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПНП, триглицеридов (ТГ), с расчетом индекса атерогенности (ИА). Специальное аллергологическое обследование проводили, используя водно-солевые растворы бытовых, эпидермальных, пыльцевых аллергенов. Исследование функции внешнего дыхания (ИФВД) выполняли с расчетом основных объемных и скоростных показателей, проведением бронхолитической пробы с сальбутамолом. В связи с высоким риском получения недостоверных результатов, суточную вариабельность ПСВ не оценивали. Оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы осуществляли по данным длительного мониторирования ЭКГ (ДМ ЭКГ) с определением параметров суточной ВРС посредством временного анализа. Анализ структурных изменений миокарда проводили по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) с изучением толщины ЭЖ. Всем исследуемым было выполнено дуплексное сканирование магистральных (сонных) артерий (ДСМА) с оценкой ТА и ТИМ.

Полученные данные обрабатывали с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. Учитывая ненормальное распределение признаков, использовали непараметрические методики расчетов: в случае проведения множественных сравнений – метод Kruskal-Wallis, различия между двумя независимыми группами определяли с использованием U критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov two-sample test). Для исследования связи двух признаков вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Вид зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков определяли с помощью множественного регрессионного анализа. Проверку адекватности полученной регрессионной модели осуществляли при помощи коэффициента

множественной детерминации R² и визуальной оценки графиков остатков. Описательные данные для количественных признаков с ненормальным распределением представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25; 75]); для качественных признаков – в виде абсолютной частоты проявления признака (количество обследованных), частоты проявления признака в процентах (%). Статистически значимыми во всех расчетах считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническому этапу научного исследования предшествовала ретроспективная оценка распространенности БА в Пермском крае в 2011-2015 гг. На 1 января 2016 года в Пермском крае зарегистрировано (по обращаемости) 36574 больных БА старше 18 лет, что на 6000 человек больше, чем в 2011 г. Динамика распространенности БА в Пермском крае за период 2011-2015 гг. представлена на рис. 2 и 3.

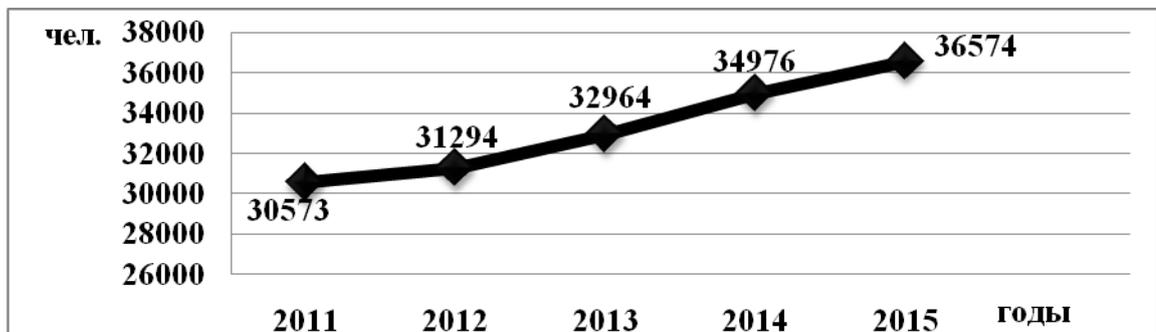


Рисунок 2. Количество больных БА, состоящих на учете.

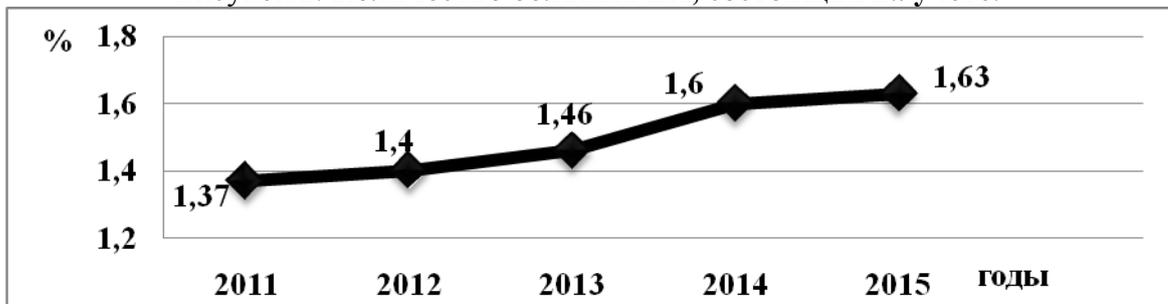


Рисунок 3. Доля БА в структуре общей заболеваемости населения Пермского края.

Удельный вес аллергической БА составляет 43,1%, 31% имеют астму легкого течения. Большинство случаев приходится на среднетяжелую форму (57,3%), что сопоставимо с данными других российских исследователей [Астафьева Н.Г., 2015; Вишнева Е.А., 2015; Гущин М.Ю., 2011]. Такое соотношение отчасти может быть связано с «недодиагностикой» легких форм, как по вине врача, так и по вине пациентов, не придающих значения редким, преходящим симптомам.

Смертность от БА в России – одна из самых высоких в мире. Занимая 18-е ранговое место по числу смертей от БА в возрасте от 5 до 34 лет, РФ находится на 2-м месте после Китая (28,6 на 100 тыс.) по частоте летальных исходов в популяции больных астмой

[Гаджиева Т.А., 2011]. В Пермском крае анализ летальности больных БА проводится ежегодно. В 2008 г. от БА умерли 47 больных. В последующие годы прослеживалась тенденция к снижению летальных исходов, и в 2011г. БА стала причиной смерти в 34 случаях, из них 6 – в стационаре. В 2013 году этот показатель составил 23 случая, из них 4– в стационаре. Среди умерших преобладали мужчины (55,1%) с явлениями хронической необратимой тяжелой бронхиальной обструкции. В каждом случае имела место коморбидная патология, значительно отягощающая течение БА, наиболее часто встречались ГБ, ХОБЛ, ИБС. Признаки обострения БА перед смертью зафиксированы лишь у 13,8% больных, в других случаях причиной летального исхода служили тяжелые сопутствующие заболевания. Выявленной особенностью стал высокий процент смертей на дому, как следствие, уменьшение числа вскрытий и формулировка причины смерти на основании предшествующих прижизненных наблюдений, что, скорее всего, обусловило завышение показателя смертности от БА.

Анализ пятилетних данных, касающихся работы краевой Астма-школы и пациентов с БА, госпитализированных в краевую клинику, позволил установить значительную долю лиц молодого возраста, преимущественно мужского пола; среди женщин преобладали пациентки среднего и пожилого возраста. В среднем ежегодно с диагнозом БА лечилось 310 мужчин (средний возраст $29,9 \pm 7,4$ г.) и 286 женщин (средний возраст $48,6 \pm 9,2$ г.). В первую очередь это связано с проведением экспертной оценки состояния здоровья мужчин-призывников. Однако, несмотря на эту известную многолетнюю особенность краевого стационара, в последние годы появилась тенденция к «омоложению» БА. С диагнозом ЛИ БА госпитализировались, в среднем, 179,8 человек в год (30,9% от числа всех госпитализаций с БА), с ЛП БА – 82 человека в год (14,2%). С диагнозом ЛИ БА ежегодно лечились, в среднем, 92,4% мужчин и 7,6% женщин. С диагнозом ЛП БА, в среднем, поступали 59,2% мужчин и 40,8% женщин (рис. 4).

К сожалению, число госпитализированных из сельской местности на протяжении последних пяти лет превышает число городских жителей (в среднем, на 10%), что, на наш взгляд, объясняется отсутствием специализированной помощи на селе и дефицитом современных лекарственных средств в отдаленных от краевого центра районах. Факт урбанизации в данном случае, как оказалось, играет меньшую роль. Тем не менее, все же происходит постепенное увеличение количества больных, получающих адекватную базисную терапию, вероятно, благодаря этому удастся снизить процент госпитализаций и длительности пребывания в стационаре по поводу обострений. Так, в 2011г. в стационарном лечении нуждались 19,5% больных БА, в 2012г. – 17,1%, резкий спад

наблюдался в 2014г. – только 10% были госпитализированы. В 2015г. зафиксирован минимальный показатель – 9% пациентов от всех больных БА лечились в стационаре с клиникой обострения. В среднем, в 2011г. длительность пребывания в стационаре составляла 12,5 койко/дней, с наметившейся тенденцией к снижению в 2015г. этот показатель составил 9,2 койко/дня.

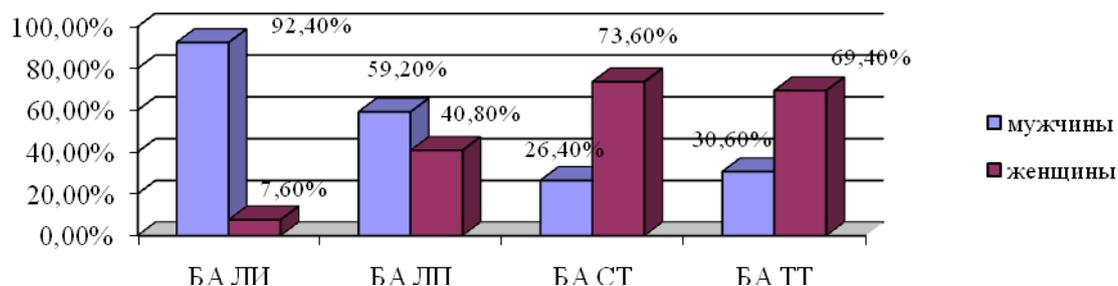


Рисунок 4. Распределение случаев госпитализации больных БА за год по полу и степени тяжести (%).

Лабораторно-инструментальный блок данных, касающийся общеклинических анализов и ИФВД пациентов, вошедших в группы сравнения, выявил некоторые особенности, связанные с маркерами воспаления. Пациенты с ЛП БА значительно отличались по количеству гранулоцитов от здоровых ровесников ($3,8 \times 10^9/\text{л}$ [3,0; 4,8] и $3,5 \times 10^9/\text{л}$ [2,9; 4,5] соответственно, $p=0,03$), у них же выявлено минимальное содержание лимфоцитов в периферической крови ($1,8 \times 10^9/\text{л}$ [1,5; 2,4] и $2,3 \times 10^9/\text{л}$ [1,6; 3,1] соответственно, $p=0,01$). Это, в свою очередь, сказалось и на изменении некоторых клеточных индексов (Ne/Lim, Tr/Lim), которым в последнее время придается существенное значение как маркерам системного воспаления [Acet H., 2014; Avci A., 2014; Cakici M., 2014; Varol E., 2014; Yuksel M., 2015]. Получены достоверные различия между группой ЛП БА и здоровыми по индексам Ne/Lim (1,9 [1,3; 2,7] и 1,3 [1,2; 2,0] соответственно, $p=0,04$) и Tr/Lim (10,5 [8,8; 11,8] и 9,0 [6,5; 11,6] соответственно, $p=0,001$). По нашему мнению, эти простые расчетные параметры могли бы дополнить стандартную оценку показателей воспаления при БА, включая содержание фибриногена и СРП, учитывая, что у пациентов без клинических признаков обострения БА возможна невысокая реактивность данных сыровоточных тестов.

Параметры липидограммы в исследуемых группах в большинстве случаев не превышали нормативов. При этом наиболее неблагоприятные отклонения отмечены у мужчин с ЛП БА: у них зарегистрированы максимальные уровни ХС ЛПНП, ТГ в сочетании с минимальным содержанием ХС ЛПВП (таблица 2). В целом, до настоящего времени нет единого мнения относительно взаимосвязи БА с нарушениями липидного

обмена. Результаты нашего исследования во многом соотносятся с последними общемировыми тенденциями, согласно которым хроническое вялотекущее воспаление может быть основой развития БА и дислипидемии [Al-Shawwa B., 2006; Cazzola M., 2013; Scichilone N., 2013]. У части больных липидный дисбаланс ассоциировался с курением. Негативное влияние курения на течение БА считается общеизвестным фактом [Блинчикова М.С., 2014], более того, показано, что табачный дым усиливает нейтрофильное воспаление и ускоряет процесс ремоделирования здоровых бронхов [Захарова И.А., 2015], однако описаний, подобных нашему, в литературе мы не встретили.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей липидограммы в группах

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

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

Установленный обструктивный характер нарушений ФВД при спирометрии закономерно нарастал по мере прогрессирования БА. Следует отметить эффективность проводимой терапии, поскольку скоростные показатели укладывались в допустимый диапазон. При построении уравнения множественной регрессии с учетом всех исследуемых лабораторных и инструментальных параметров независимыми предикторами развития ЛП БА оказались индекс Тиффно и концентрация общего Ig E: $Y=1,5342+0,0005X_1-0,0090X_2$, где Y – зависимая переменная (наличие ЛП БА); 1,5342 – константный показатель; X₁ – концентрация общего IgE (МЕ/мл); X₂ – индекс Тиффно. Для группы мужчин с ЛИ БА, наряду со значением общего Ig E, в качестве независимого предиктора ее развития выступил показатель СОС, который, как известно, является более информативным, чем ОФВ₁, для выявления ранних обструктивных нарушений [Княжеская Н.П., 2015]: $Y=1,6224+0,0003X_1-0,0069X_2$, где Y – зависимая переменная (наличие ЛИ БА); 1,6224 – константный показатель; X₁ – концентрация общего IgE

(МЕ/мл); X_2 – СОС (%). Интересно, что риск трансформации ЛИ в ЛП БА по результатам регрессионного анализа зависел только от количества лимфоцитов в периферической крови, что в очередной раз подчеркивает вклад иммунной системы и латентного воспаления в прогрессирование БА: $Y=2,1427-0,1749X$, где Y – зависимая переменная (наличие ЛП БА); 2,1427 – константный показатель; X - количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$).

В целом, результаты традиционного лабораторно-инструментального обследования пациентов с БА позволяют констатировать однонаправленное (от ЛИ к ЛП БА) нарастание негативных связей между параметрами липидного обмена, системы гемостаза и маркерами субклинического воспаления. Благодаря проводимой базисной терапии, включая ИГКС у пациентов второй группы, удается достичь контроля над скоростными показателями спирограммы. Однако выявленные лабораторные закономерности свидетельствуют о том, что регламентированные критерии контроля БА не в полной мере отражают достижение ее ремиссии; сохраняющиеся признаки латентного, в том числе, аллергического, воспаления могут выступать предикторами прогрессирования заболевания.

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

В литературе существует достаточное количество работ, указывающих на повышенный риск развития ИБС, АГ, ФП и ХБП у больных БА [Яковлева О.А., 2016; Appleton S., 2008; Aung T., 2010; Cazzola M., 2013; Chan W.L., 2014; Huang B., 2014; Kim J., 2010]. Все перечисленные исследования включали пациентов с установленными кардиоваскулярными заболеваниями, у них анализировали частоту встречаемости и тяжесть БА. В большей степени нас интересовали публикации, в которых проводили проспективное наблюдение за больными БА с оценкой вероятности развития у них сердечно-сосудистой патологии. Большинство авторов признают ассоциацию между БА и риском развития ССЗ, и устанавливают ряд особенностей. По мнению S.Onufrak et al., K.Toren et al. (2007-2008, 2012) эта связь характерна больше для женщин с поздним началом БА. Iribarren C. et al. (2012), наблюдавшие за пациентами с астмой в течение 12 лет также отмечают некоторое преимущество для женщин, но в целом для больных с астмой констатируют увеличение риска развития ИБС в 1,4 раза, цереброваскулярной болезни в 1,2 раза, ХСН – в 2,14 раза. В работе Ferguson S. et al. (2014), в которую вошли

пациенты с БА в возрасте около 46 лет, независимо от пола наличие обструкции нижних дыхательных путей коррелировало с развитием системной гипертензии. Наконец, в крупном мультиэтническом исследовании, насчитывавшем 6792 человека [Tattersall M.C., 2015], пациенты с БА раньше «не-астматиков» заболевали ИБС, у них же выявлены наиболее высокие уровни фибриногена и СРП в сыворотке крови.

В нашем исследовании классические эхокардиографические показатели на доклиническом этапе оставались в пределах нормы, хотя были получены межгрупповые отличия по некоторым параметрам (таблица 3). Выявленные особенности позволили нам

Таблица 3

Сравнительная характеристика основных показателей Эхо-КГ в группах

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

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

высказать предположение о наличии предпосылок концентрического ремоделирования левого желудочка у пациентов с ЛП БА. Подобные изменения описывают в своей работе Соловьева И.А. и соавт. (2016), Рябова А.Ю. и соавт. (2013), причем их также обнаруживали, начиная с легкой степени БА и независимо от характеристик ПЖ.

Интересные результаты получены при оценке толщины эпикардиальной жировой прослойки сердца. В настоящее время идет накопление доказательств, свидетельствующих о связи эпикардиального ожирения с атерогенезом и метаболическим синдромом, поиск «отрезных» значений толщины ЭЖ, все больший интерес вызывает факт, что этот параметр может выступать в качестве нового маркера сердечно-сосудистого риска и повышения жесткости артерий [Чумакова Г.А., 2012; Ahn S.G., 2008; Cabrera-Rego J.O., 2014; Eroglu S., 2009; Haberka M., 2015; Iacobellis G., 2005; Kim B.J., 2013; Kocaman S.A., 2013; Nelson M.R., 2011; Okada K., 2014; Sacks H.S., 2007; Sade L.E., 2009; Thyagarajan V., 2006]. Работ по изучению толщины ЭЖ у больных с легкими формами БА мы не встретили. В нашем исследовании в группе ЛИ БА и контроле ЭЖ при Эхо-КГ не визуализировался, у мужчин с ЛП БА его толщина в среднем достигала 2 мм, у части пациентов – 3 мм (таблица 3). Объединяющим в данном случае может выступать предположение о значении ЭЖ как нарушителя работы митохондрий кардиомиоцитов. Этим же клеточным элементам отводится ведущая роль в повреждении дыхательного эпителия при БА [Бубнова М.Г., 2014; Mabalirajan U., 2013]. Кроме того, нами выявлены корреляции между толщиной ЭЖ и СРП ($R=0,52$, $p=0,04$), Ne/Lim-отношением ($R=0,48$, $p=0,04$).

Для подтверждения гипотезы о наличии особенностей инфильтрации сосудистой стенки при БА мы провели оценку толщины правой и левой общих сонных артерий, соотнеся полученные результаты ТИМ с нормативами, установленными для мужчин моложе 25 лет (таблица 4). Единых нормативов для ТА не определено ввиду большой индивидуальной вариабельности и зависимости от калибра, ИМТ, роста и пола [Skilton M.R., 2012]. ТИМ не превышала установленных значений ни в одной из групп, выявлена прямая связь между ТИМ и уровнем СРП в первой группе ($R=0,66$, $p=0,03$). ТА справа и ТА слева у пациентов с БА с высокой степенью достоверности отличались от группы здоровых с увеличением толщины при утяжелении БА и коррелировали с количеством эозинофилов ($R=0,43$, $p=0,04$). Известно, что эозинофилы и тучные клетки, населяющие адвентицию и «плечи» бляшки, где они дегранулируют, выделяя протеазы и цитокины, могут способствовать захвату окисленных липопротеидов низкой плотности макрофагами и образованию «пенистых клеток», замедлять эффлюкс холестерина. Эти же клетки экспрессируют некоторые матриксные металлопротеиназы (ММР-1 и ММР-9) и протеазы (триптазы, химазы), обладающие свойствами ангиотензина I, а также фактор роста фибробластов, регулируя сосудистый тонус, ангиогенез и неоваскуляризацию в бляшке из vasa vasorum [Ohtsu H., 2008; Ogeng'o J., 2014; Nomura T., 2014; Wong C.W., 2008].

Описаны также кровоизлияния внутри атеромы, апоптоз макрофагов и повышение сосудистой проницаемости, что может представлять альтернативный путь развития коронарных катастроф [Alevizos M., 2014; Gradus-Pizlo L., 2003; Gunawardena M.D., 2015; Hazarika S., 2007]. В работе Haberka M. et al. (2015) установлена корреляция между толщиной адвентиции сонных артерий и ЭЖ.

Таблица 4

Сравнительная характеристика показателей ДСМА с оценкой ТА и ТИМ в группах

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

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

Изучение ранних структурных изменений в кардиореспираторной системе мы дополнили анализом ВРС, поскольку значительная роль в патогенезе бронхообструктивного синдрома принадлежит изменениям вегетативной нервной системы. Наиболее значимый вклад в развитие бронхоспазма отводится холинэргическому компоненту [Campbell T.S., 2006; Gupta J., 2012; Mukhopadhyay J., 2007; Ostrowska-Nawarucz L., 2006]. Кроме того, имеются данные о возрастающей роли симпатической нервной системы вследствие стимуляции немиелинизированных волокон в стенках бронхов и альвеол медиаторами воспаления и последующего высвобождения нейропептидов, которые вызывают бронхоспазм, отек и гиперсекрецию слизи [Devi P., 2012; Garcia-Araujo A.S., 2015]. В нашем исследовании мы констатируем уменьшение общей ВРС в обеих группах, а также прогрессирующее снижение ее параметров в группе пациентов с ЛП БА в сравнении с пациентами, имеющими ЛИ БА (SDNNidx 79,0 [76,0; 85,0] и 87,0 [82,0; 93,0] соответственно, p=0,04). При сопоставлении со здоровыми ровесниками стоит отметить нарастание симпатикотонии у пациентов с БА, особенно в ночные часы (SDNNidx 87,0 [70,0; 94,0] и 102,0 [88,0; 108,0] соответственно, p=0,02; rMSSD 64,0 [61,0; 76,0] и 100,0 [56,0; 112,0] соответственно, p=0,03), тогда как

парасимпатический отдел доминировал все же в группе сравнения (рNN50 24,9 [14,6; 31,0] и 43,5 [19,2; 46,4] соответственно, р=0,04).

Учитывая большое количество внутригрупповых корреляций между лабораторными и инструментальными параметрами, характеризующими состояние сердца и сосудов, в завершении работы мы предприняли попытку выделить пациентов с показателями воспаления, превышающими медианные значения (11 и 12 человек соответственно), и отдельно оценить у них состояние кардиореспираторной системы, а также некоторые параклинические данные. Как и ожидалось, обе группы достоверно отличались от группы контроля по показателям воспаления: количеству лейкоцитов, эозинофилов, клеточным индексам, а также уровню общего IgE (таблица 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика лабораторных показателей

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

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

В обеих группах выявлены достоверные различия по уровню фибриногена, незначимо выше сохранялся уровень СРП при БА в сравнении со здоровыми. Показатели липидного спектра, в целом, не имели статистических отличий, кроме ОХС, ИА и ХС ЛПНП, которые были достоверно выше в группе ЛП БА. С учетом формы БА прослеживалась тенденция к нарастанию содержания ТГ и снижению ХС ЛПВП.

По мере прогрессирования заболевания прослеживались аналогичные изменения количественных характеристик работы сердца, к тому же в подгруппе с ЛИ БА размеры ПЖ достоверно превосходили аналогичный показатель в группе сравнения (24,0 мм [23,0; 27,0] и 22,0 мм [20,0; 22,0] соответственно, $p=0,02$). С высокой степенью достоверности пациенты с ЛП БА отличались от здоровых ровесников по толщине ЭЖ (2,0 мм [1,0; 3,0] и 0,0 мм [0,0; 0,0] соответственно, $p=0,000001$). Обе группы имели статистически значимые отличия от группы здоровых по параметру ТА (между группой ЛИ БА и контролем 0,4 мм [0,3; 0,4] и 0,3 мм [0,3; 0,4] соответственно, $p=0,002$; между группой ЛП БА и контролем 0,5 мм [0,5; 0,5] и 0,4 мм [0,4; 0,4] соответственно, $p=0,0005$).

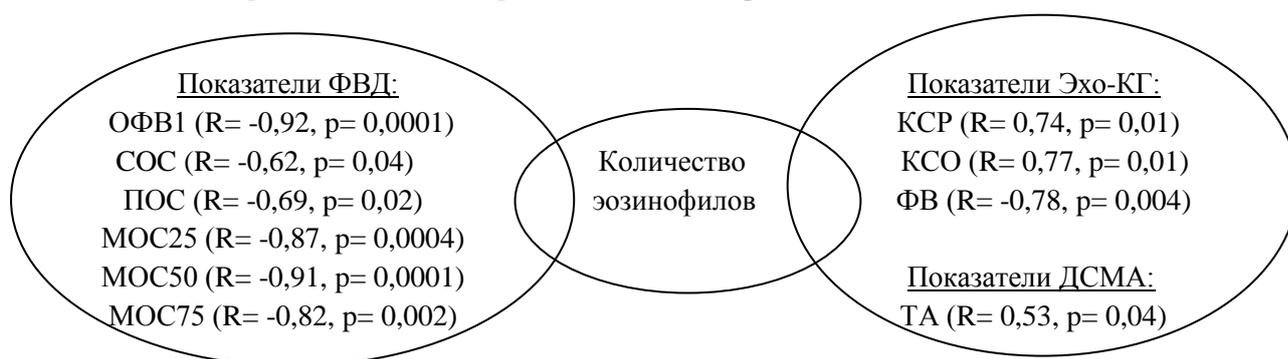


Рисунок 5. Взаимосвязи между количеством эозинофилов и показателями ФВД, Эхо-КГ, ДСМА при ЛИ БА.



Рисунок 6. Взаимосвязи между количеством лимфоцитов, показателями ФВД, Эхо-КГ и ВРС при ЛИ БА.



Рисунок 7. Взаимосвязи между количеством лимфоцитов и показателями ФВД и Эхо-КГ при ЛП БА.

При такой интерпретации сохранились, а в ряде случаев усилились, описанные ранее закономерности и связи. Таким образом, полученные результаты позволили предложить «точки соприкосновения» между параметрами воспаления и изменениями в кардиореспираторной системе при ЛИ и ЛП БА у молодых мужчин (рис. 5, 6, 7).

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Региональную программу «Улучшение качества жизни при астме и аллергии», а также ведение Регистра больных БА в крае в целом следует признать эффективными инструментами повышения качества ее диагностики и лечения. Работу в астма-школе целесообразно дополнить занятиями, посвященными изучению факторов риска ССЗ и способов борьбы с ними. Особое внимание необходимо уделить увеличению процента вскрытий и оформлению посмертного диагноза для повышения достоверности показателя смертности от БА.
2. У всех больных БА, независимо от степени тяжести заболевания и возраста, целесообразна оценка состояния сердечно-сосудистой системы, включающая ЭхоКГ с

определением толщины ЭЖ, ДСМА с оценкой ТА и ТИМ, ДМ ЭКГ с анализом суточной ВРС.

3. Лабораторный скрининг больных БА с отсутствием клинических признаков обострения целесообразно дополнить определением параметров липидного профиля, уровня фибриногена и СРП, расчетом нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса.
4. Комплексная оценка в дальнейшем может способствовать совершенствованию критериев контроля БА и ранней профилактике сердечно-сосудистого риска.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

- продолжить изучение состояния кардиореспираторной системы на примере больных среднетяжелой и тяжелой БА с оценкой многолетней динамики состояния кардиореспираторной системы и обоснованием методов профилактики и лечения атеросклеротического поражения артерий;

- включить в программу обследования исследование цитокинового профиля, показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, провести поиск генов, ответственных за регуляцию воспаления, ангиогенеза при БА.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ

1. **Заикина М.В.** Состояние липидного обмена у больных некоторыми формами бронхиальной астмы // **Пермский медицинский журнал** - 2014. – Т.31. – №5. - С. 53-57 (импакт-фактор журнала 0,085).
2. **Заикина М.В.,** Жадова Т.А., Карпунина Н.С., Агафонов А.В. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при применении фиксированной комбинации флутиказона пропионата и салметерола в условиях специализированного стационара // **Современные проблемы науки и образования.** –2015. – №6. – URL: <http://www.science-education.ru/130-23494> (дата обращения 02.12.2015) (импакт-фактор журнала 0,297).
3. **Заикина М.В.,** Жадова Т.А., Карпунина Н.С., Агафонов А.В. Анализ случаев смерти больных бронхиальной астмой в Пермском крае // **Вестник современной клинической медицины** – 2016. – Т.9. – вып.3. – С. 39-42 (импакт-фактор журнала 0,657).

Материалы международных и всероссийских конференций

4. **Заикина М.В.,** Карпунина Н.С. Ретроспективный анализ структуры и частоты встречаемости различных форм бронхиальной астмы по данным аллергологического отделения краевой клинической больницы // **Материалы IX Национального конгресса терапевтов, Москва, 2014.** – С. 71-72.
5. Карпунина Н.С., **Заикина М.В.,** Туев А.В., Агафонов А.В., Костарева Ю.В. Состояние сосудистой стенки и объем эпикардального жира у пациентов с легкими формами бронхиальной астмы // **Материалы XIX Международной научной конференции,**

приложение к электронному периодическому изданию «Здоровье семьи – 21 век». – Пермь-Сочи, 2015. – С. 165-169. – URL: <http://fh-21.perm.ru/>.

6. Карпунина Н.С., **Заикина М.В.**, Костарева Ю.В., Агафонов А.В. Факторы риска сердечно – сосудистых заболеваний у пациентов с бронхиальной астмой // Материалы IV Международного форума кардиологов и терапевтов, Москва, 2015. – С. 103-104.

7. Карпунина Н.С., **Заикина М.В.** Некоторые параклинические характеристики пациентов с легкими формами бронхиальной астмы // Материалы III Съезда терапевтов Приволжского федерального округа, посвященного 140-летию со дня рождения М.П. Кончаловского, Н.Новгород, 2015. – С. 49.

8. Karpunina N.S., Tuev A.V., **Zaikina M.V.**, Agafonov A.V. Asthma and the condition of cardiovascular system in young male // Материалы 14-го Европейского конгресса терапевтов «Внутренняя медицина без границ», Москва, 2015. – С. 277.

9. Карпунина Н.С., **Заикина М.В.**, Туев А.В., Агафонов А.В., Тарасова О.А. Особенности variability ритма сердца у пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой // Материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. – Москва, 2016. – **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**, спец. выпуск – 2016, 15 (март). – С. 84 (импакт-фактор журнала 1,011).

10. **Заикина М.В.**, Карпунина Н.С., Агафонов А.В. Показатели гемограммы и уровень С – реактивного протеина в крови у больных легкими формами бронхиальной астмы // Материалы научно–практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Н.А. Виноградова «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины», Казань, 2016. – С. 11-12.

Публикации в других изданиях

11. **Zaikina M.W.**, Karpunina N.S. Einfluss der Lipid-Spektrumswerte auf den Verlauf von Asthma Bronchiale // Book of Abstracts of the scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific-teaching staff of the Academy, Perm, 2014. – P. 27-28.

12. **Zaikina M.W.**, Karpunina N.S. Die Kontrolle des Asthma Bronchiale – Verlaufs bei der Anwendung des Medikaments Tevacomb® // Book of Abstracts of the scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific-teaching staff of the Academy, Perm, 2015. – P. 30-31.

13. **Заикина М.В.** Некоторые лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с бронхиальной астмой // Материалы научной сессии ПГМУ, Пермь, 2015. – С. 19-21.

Принятые сокращения

БА – бронхиальная астма; **БА ЛИ** – бронхиальная астма легкая интермиттирующая; **БА ЛП** – бронхиальная астма легкая персистирующая; **ВНС** – вегетативная нервная система; **ВРС** – variability ритма сердца; **ДМ ЭКГ** – длительное мониторирование электрокардиограммы; **ДСМА** – дуплексное сканирование магистральных артерий; **ЖЕЛ** – жизненная емкость легких; **ЗСЛЖ** - задняя стенка левого желудочка; **ИА** – индекс атерогенности; **ИММЛЖ** – индекс массы миокарда левого желудочка; **ИМТ** – индекс массы тела; **ИФВД** – исследование функции внешнего дыхания; **КДО** – конечный диастолический объем; **КДР** – конечный диастолический размер; **КСО** – конечный

систолический объем; **КСР** – конечный систолический размер; **ЛЖ** – левый желудочек; **ЛП** – левое предсердие; **МЖП** – межжелудочковая перегородка; **ММЛЖ** – масса миокарда левого желудочка; **МОС25%** – максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 25% от ФЖЕЛ; **МОС50%** – максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 50% от ФЖЕЛ; **МОС75%** – максимальная объемная скорость выдоха на промежутке 75% от ФЖЕЛ; **ОАК** – общий анализ крови; **ОФВ1** – объем форсированного выдоха за 1-ую секунду; **ОХС** – общий холестерин; **ПЖ** – правый желудочек; **ПСВ** – пиковая (максимальная) объемная скорость выдоха; **ПП** – правое предсердие; **СОС** – средняя объемная скорость выдоха; **СОЭ** – скорость оседания эритроцитов; **СРП** – С-реактивный протеин; **ССЗ** – сердечно - сосудистые заболевания; **ТА** – толщина адвентиции; **ТГ** – триглицериды; **ТИМ** – толщина комплекса интима-медиа; **УО** – ударный объем; **ФВ** – фракция выброса; **ФВД** – функция внешнего дыхания; **ФЖЕЛ** – форсированная жизненная емкость легких; **ХС ЛПВП** – холестерин липопротеидов высокой плотности; **ХС ЛПНП** – холестерин липопротеидов низкой плотности; **ХС ЛПОНП** – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; **ЭЖ** – эпикардиальный жир; **ЭКГ** – электрокардиограмма; **Эхо-КГ** – эхокардиография; **pNN50** – доля NN50 от общего числа последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50мс; **SDNN** – стандартное отклонение NN интервалов; **SDNNidx** – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов.