

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

РОГАЧИКОВ

Алексей Иванович

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФРАКЦИИ ВЫДЫХАЕМОГО ОКСИДА
АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ КОНТРОЛЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Урясьев Олег Михайлович

Рязань – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Современные представления о бронхиальной астме.....	12
1.2. Особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и гипертонической болезни	17
1.3. Роль оксида азота в диагностике бронхиальной астмы и гипертонической болезни.....	32
1.4. Трудности в достижении контроля бронхиальной астмы.....	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	63
2.1. Общая характеристика пациентов.....	63
2.2. Исследование функции внешнего дыхания.....	67
2.3. Суточное мониторирование артериального давления.....	68
2.4. Опросник ACQ-5.....	70
2.5. Измерение фракции выдыхаемого оксида азота.....	72
2.6. Контроль техники ингаляции.....	76
2.7. Методы статистического анализа.....	78
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	78
3.1. Клиническая характеристика пациентов.....	78
3.2. Оценка степени контроля в различных клинических группах.....	81
3.3. Влияние техники ингаляции на контроль бронхиальной астмы.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	115
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АК – антагонисты кальция
- АФК – активные формы кислорода
- БА – бронхиальная астма
- БАБ – β -адреноблокаторы
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина I
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГЛЖ – гипертрофии левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
- ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИМ – инфаркт миокарда
- НАДФ – никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат
- ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- САД – систолическое артериальное давление
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СОД – супероксиддисмутаза
- ТГБ, ВН₄ – тетрагидробиоптерин
- ФАД – флаavin-аденин-динуклеотида
- ФАМН – флафин-аденин-моноклеотид
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ATS – Американское торакальное общество

ERS – Европейское респираторное общество

ESC – Европейское общество кардиологов

ESH – Европейское общество по гипертонии

FENO – фракция выдыхаемого оксида азота

GINA – глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

ISAAC – программа «Международное исследование астмы и аллергии у детей»

NANC – система неадренергической, нехолинергической иннервации

NO – оксид азота

NOS – оксид азота синтаза

NOS1; nNOS – нейрональная NO-синтаза

NOS2; iNOS – индуцибельная NO-синтаза

NOS3; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

RNS – высокореактивные азотные соединения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Распространение бронхиальной астмы (БА) в разных странах мира варьируется от 1 до 18% (GINA, 2016). В России по данным А. Г. Чучалина распространенность БА с 1991 по 1994 год возросла на 32,3%, а с 1998 по 2002 год отмечается дальнейший рост на 28,2% (Пульмонология. Национальное руководство, 2014). Бронхиальная астма имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение, является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире, частота которого продолжает расти. Активно исследуются и мониторируются эпидемиологические показатели БА во всем мире. К сожалению, исследователи приходят к выводу, что больных БА не становится меньше, а в некоторых развивающихся регионах число больных увеличивается (Chen Z.H., Wang F.L., Shen H.H., 2013; Rosser F.J. et al., 2014; Song W.J. et al., 2014). Не менее распространенной патологией в мире является гипертоническая болезнь (ГБ). Россия относится к регионам с наивысшей частотой артериальной гипертензии (АГ). Распространенность патологии среди населения в возрасте старше 15 лет составляет около 40% (39,2% среди мужчин и 41,1% среди женщин), частота контролируемой АГ составляет 5% среди мужчин и 17,5% среди женщин (Шальнова С.А., 2008; Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С., 2009).

Сочетание БА и ГБ в настоящее время не редкость. По данным некоторых авторов частота данной сочетанной патологии растет и может достигать 76,3%. Схожи и некоторые патофизиологические механизмы развития данных заболеваний, что ведет к взаимному их отягощению и требует более внимательного подхода к пациентам. Лечение пациентов с данной сочетанной патологией вызывает ряд трудностей: антигипертензивная терапия должна быть совместима с базисной терапией БА, так как некоторые препараты обладают бронхоконстрикторным эффектом; в свою очередь, некоторые лекарственные препараты для

лечения БА влияют на гемодинамику (Демко И.В. и др., 2007; Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н., 2012; Урясьев О.М., 2013).

В патогенез развития как БА, так и ГБ участвует система оксида азота (NO). В легких различными типами клетками продуцируется оксид азота, который в норме участвует в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов, в поддержании локального иммунного статуса, принимает участие в поддержании локального кровотока и др. (Малахов В.А., Монастырский В.О., Джанелидзе Т.Т., 2008; Абатуров А.Е., 2009).

В механизмах развития как БА, так и ГБ принимает участие не только оксид азота, но и его высокореактивные соединения. В каскаде биохимических реакций эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса одной из неотъемлемой составляющей являются свободные радикалы. Образовавшиеся вследствие одной реакции, радикалы способны запустить другие реакции, с образованием новых токсичных соединений. Из-за тесной взаимосвязи бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем патологические процессы могут влиять на органо-функциональный статус друг друга. На данный момент, можно утверждать, что нарушение метаболизма NO в разных тканях и органах человека может приводить к патологическим состояниям, таким как АГ, и сигнализировать о патологическом состоянии, например, о БА.

Вот уже несколько лет в клинической практике используется неинвазивный диагностический метод: определение фракции или уровня выдыхаемого оксида азота (Fraction of Exhaled Nitric Oxide, FENO). Данный метод исследования сравнительно молодой, неинвазивный, предоставляет информацию непосредственно о степени воспаления в дыхательных путях, и показал большую ценность в диагностике бронхиальной астмы. При других респираторных патологиях также найдены отклонения FENO от нормальных единиц, однако окончательная интерпретация и ценность этих данных еще не определены, ведутся дальнейшие исследования (Beg M.F.S., Alzoughaibi M.A., Habib S.S., 2009;

Barnes P. J. et al., 2010). В настоящее время появились портативные газоанализаторы, измеряющие уровень выдыхаемого оксида азота, что дает еще один стимул для распространения и включения в диагностические программы данного метода исследования как в стационарных, так в амбулаторных условиях. Один из таких портативных газоанализаторов – NOBreath – мы использовали в нашем исследовании.

Несмотря на большую частоту встречаемости сочетанного течения БА с ГБ, можно сказать, что немногочисленные исследования по данной тематике не отражают в полной мере все клинико-функциональные и патофизиологические аспекты. По нашему мнению, если у пациента есть сочетанное течение данных заболеваний, то они не могут рассматриваться изолированно друг от друга, а только как связанные, потенциально взаимоотноотягающие патологии. При этом, лечащим врачам необходимо знать все особенности течения, терапии и профилактики. В своем исследовании мы изучали клинико-функциональные показатели течения при разном уровне контроля БА у пациентов с изолированной астмой и с сопутствующей ГБ, используя самые доступные и распространенные методы диагностики, а также рассматривали клиническую ценность использования в диагностике БА определения фракции выдыхаемого оксида азота.

Цель исследования: изучить особенности показателей фракции выдыхаемого оксида азота при разном уровне контроля у пациентов бронхиальной астмы и гипертонической болезнью.

Задачи исследования:

1. Провести оценку клинико-функциональных показателей, частоты обострений и объема базисной терапии у пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.
2. Изучить особенности показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с разными формами и на разном уровне контроля симптомов бронхиальной астмы.

3. Определить особенности показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью.
4. Изучить динамику показателей фракции выдыхаемого оксида азота при изменении уровня контроля бронхиальной астмы.
5. Оптимизировать терапию при помощи образовательного занятия по технике ингаляции у пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Научная новизна исследования:

1. Впервые изучены особенности показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью.
2. Впервые проведен анализ показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с атопией и без атопии, у курильщиков и некурящих, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью.
3. Проведенный анализ объема базисной терапии показал, что пациентам с сочетанным течением патологий требуется больший объем базисной терапии бронхиальной астмы для поддержания полного и частичного контроля, чем у пациентов с изолированной бронхиальной астмой.

Теоретическая значимость:

Результаты проведенного исследования позволили выявить клинико-функциональные особенности и показатели фракции выдыхаемого оксида азота при разном уровне контроля симптомов бронхиальной астмы у пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Практическая ценность:

Результаты исследования, имеющие важное научно-практическое значение для решения проблемы диагностики бронхиальной астмы и гипертонической болезни, позволили:

1. Определить особенности клинико-функциональных показателей на разных уровнях контроля симптомов бронхиальной астмы у пациентов с гипертонической болезнью: показатели функции внешнего дыхания ниже, а показатели суточного мониторинга артериального давления выше, чем у пациентов с изолированной бронхиальной астмой.
2. Дать оценку диагностического применения метода определения фракции выдыхаемого оксида азота, который может использоваться в первичной диагностике бронхиальной астмы, а так же в динамическом наблюдении за уровнем контроля у пациентов с атопией.
3. Оценить распространенность ошибок в технике ингаляции и подчеркнуть значимость образовательной составляющей по правильной технике ингаляции в терапии бронхиальной астмы.

Внедрение результатов в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику пульмонологического отделения Рязанской областной клинической больницы, терапевтического и реабилитационного отделения клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области», поликлинического отделения ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области», внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Возможная область применения

При оказании медицинской помощи в терапевтических и пульмонологических отделениях медицинских организаций в стационарных и амбулаторных условиях.

Степень достоверности и апробации работы

Диссертационная работа выполнена при помощи методов статистики на современном научном уровне. Выводы, заключения и рекомендации

имеют достаточную экспериментальную основу с обработкой статистических программ Statistica и Microsoft Excel.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сочетанное течение бронхиальной астмы и гипертонической болезни имеет ряд отличий от изолированного течения бронхиальной астмы. У пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью ОФВ1 на всех уровнях контроля достоверно ниже, количество обострений астмы за год и объем базисной терапии выше, чем у пациентов с изолированной бронхиальной астмой.
2. Сопутствующая гипертоническая болезнь не влияет на показатели фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой. У пациентов с наличием атопии показатели фракции выдыхаемого оксида азота достоверно выше, чем у пациентов без атопии. У курильщиков, показатели фракции выдыхаемого оксида азота достоверно ниже, чем у некурящих пациентов. Тенденция к снижению показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с атопией при увеличении уровня контроля может быть применена как метод динамического наблюдения за уровнем контроля бронхиальной астмы.
3. Распространенность ошибок при ингаляции через дозированные аэрозольные ингаляторы и дозированные порошковые ингаляторы достигает 54,7%. Оптимизация лечения при помощи образовательного занятия по технике ингаляции способна снизить количество ошибок в технике ингаляции и увеличить уровень контроля симптомов бронхиальной астмы без изменения объема терапии.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 – в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного

текста, иллюстрирована 32 таблицами, 30 рисунками, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, предложений, списка литературы, включающего 196 источников, в том числе 123 отечественных и 73 зарубежных авторов.

Личное участие автора

Автором работы лично проведен осмотр, опрос, тестирование по опроснику ACQ-5, измерение фракции выдыхаемого оксида азота, суточное измерение артериального давления, исследование функции внешнего дыхания, статистическая обработка полученных данных у пациентов основной группы и группы сравнения.

Личный вклад автора состоит в планировании работы, наборе материала, сборе и анализе литературы, в математической и статистической обработке материала.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о бронхиальной астме

Проблемой диагностики, лечения и профилактики БА, на основе современных знаний клинической медицины, фармакологии и молекулярной биологии, занимается рабочая группа GINA – «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы». «Глобальная стратегия» является основой для многих национальных рекомендаций по БА, она постоянно обновляется новыми современными данными, свободно доступна в интернете (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2012).

Подход к классификации БА существенно изменился на протяжении последнего десятилетия. Поиск классификации, которая определяла бы оптимальную стратегию по диагностике и лечению астмы, остановился на разделении БА по признаку контроля. До этого момента рассматривались классификации по этиологии, фенотипу и тяжести.

Классификация по этиологическому признаку имеет ряд ограничений, так как не всегда удастся найти у пациентов внешние провоцирующие факторы. К моменту выхода GINA 2014 и 2016 годов классификация по этиологическому признаку не имеет определяющего значения в диагностике и стратегии лечения.

В GINA выпуска 2011 года рассмотрено деление БА по фенотипам. Фенотип - это набор признаков, которые формируются на основе генотипа пациента под воздействием окружающей среды. Можно выделить такие яркие фенотипы БА, как аспириновая астма, или эозинофильная и неэозинофильная БА. Сочетание признаков в разных фенотипах формируют определенную клиническую картину со своими особенностями лечения, к примеру, у пациентов с эозинофильной астмой можно ожидать более выраженный ответ на ингаляционные кортикостероиды, чем у пациентов с неэозинофильной. Несмотря на это,

выявить фенотип не всегда является возможным, рекомендовано его определять в исследовательских целях и у пациентов с тяжелой астмой.

Классификация по тяжести БА так же подверглась довольно сильному изменению. На момент выхода GINA 2006 года тяжесть БА определялась у пациентов, не получающих глюкокортикостероидов и имела следующую градацию: интермиттирующая, легкая персистирующая, персистирующая средней тяжести и тяжелая. Данный подход имеет свои недостатки, так как данная классификация не отражает ответа на получаемую терапию. Нередко, данная классификация использовалась у пациентов, получающих базисную терапию, что является ошибкой. В последствие, в выпуске GINA 2011 года предложена классификация по степени тяжести БА на основе объема получаемой терапии для поддержания контроля: легкая степень соответствует малому объему получаемой базисной терапии, тяжелая астма соответствует большому объему терапии. Далее, в выпуске GINA 2014, рекомендовано четко связывать тяжесть БА со степенью терапии, при которой достигнут контроль: легкая тяжесть соответствует 1 и 2 ступени, средняя соответствует 3 ступени, тяжелая степень соответствует 4 и 5 ступени. Так же стоит отметить, что тяжесть астмы может изменяться у пациента со временем.

Несмотря на разный подход, описанные выше классификации не могли дать полную характеристику течению астмы, поэтому, в GINA 2006 предложена новая концепция, которая учитывает тяжесть астмы не только по объему, но и по ответу на терапию. Отражение эта концепции нашла в новой классификации по уровню контроля БА.

Впервые контроль БА, то есть отсутствие симптомов, был целью лечения в исследовании GOAL (Gaining Optimal Asthma Control, 2000-2004). В этом исследовании эксперты оценивали, можно ли добиться «полного» контроля БА, то есть полной свободы от проявлений астмы, и добились немалых успехов, показав, что многие пациенты способны не

только достичь полного контроля, но и постоянно поддерживать его. Данная концепция была описана в GINA 2006, в разделе «диагностика и классификация» вместе с классификацией по тяжести заболевания (интермиттирующая, персистирующая легкая, среднетяжелая и тяжелая), представлена классификация по контролю БА: полностью контролируемая, частично и неконтролируемая. Критерии контроля даны в рисунке 1.

Характеристики	Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление в течение любой недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)*	Нормальная	$< 80\%$ от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
Обострения	Отсутствуют	1 или более в год**	1 в течение любой недели***

* Исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей 5 лет и младше (ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду).

** Каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности.

*** По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА.

Рис.1. Критерии контроля БА, представленные в GINA 2006 (GINA, 2006)

А. Оценка текущего клинического контроля (предпочтительно в течение 4 нед)			
Характеристики	Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА***
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствует (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)***	Нормальная	$< 80\%$ от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
Б. Оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения функции легких, побочные эффекты)			
Признаки, ассоциируемые с неблагоприятными будущими осложнениями, включают: плохой клинический контроль над БА, частые обострения в течение последнего года*, любая госпитализация в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий ОФВ ₁ *, воздействие табачного дыма, высокие дозы лекарственных препаратов			

* При любом обострении необходимо рассмотрение поддерживающей терапии с целью оценки ее адекватности.

** По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА.

*** Без применения бронхолитика исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей 5 лет и младше (ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду).

Рис.2. Критерии контроля БА, представленные в GINA 2011 (GINA, 2011)

В характеристики входили такие показатели, как дневные симптомы, ограничения активности, ночные симптомы/пробуждения, потребность в препаратах неотложной помощи, функция легких (ПСВ или ОФВ₁) и

обострения. Стоит отметить, что в понятие «контроля» входило количество обострений.

А. Контроль симптомов БА		Уровень контроля симптомов БА					
За последние 4 нед у пациента наблюдались:		Хорошо контролируемая БА	Частично контролируемая БА	БА, не поддающаяся контролю			
<ul style="list-style-type: none"> Симптомы БА в дневное время возникают чаще чем дважды в неделю? Любое ночное пробуждение, вызванное БА? Потребность в препаратах неотложной помощи для купирования симптомов* возникает чаще чем дважды в неделю? Любое ограничение активности, обусловленное БА? 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ни одно из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного			
Б. Факторы риска неблагоприятных исходов при БА							
Оценивать факторы риска на этапе установления диагноза, а также время от времени, особенно это касается пациентов, у которых наблюдаются обострения. Проводить измерение ОФВ ₁ в начале лечения, через 3–6 мес лечения с использованием терапии, направленной на контроль заболевания, для регистрации самого лучшего личного показателя функции легких у пациента, затем время от времени для продолжения оценки рисков							
Независимые модифицируемые факторы риска возникновения приступов (обострений) <ul style="list-style-type: none"> Симптомы неконтролируемой БА [68] Чрезмерное использование КДБА (>1 × 200-дозного азрозольного баллончика в месяц) [69] Использование ИГКС, не отвечающее требованиям: ИГКС не назначен; неудовлетворительное соблюдение предписанного режима терапии [70]; неправильная техника ингаляции [71] Низкий ОФВ₁, особенно если он составляет <60% от должного значения [72, 73] Значительные психологические или социально-экономические проблемы [74] Воздействия: курение [73]; воздействие аллергена при сенсибилизации [73] Сопутствующие заболевания: ожирение [75]; риносинусит [76]; подтвержденная пищевая аллергия [77] Эозинофилия мокроты или крови [78, 79] Беременность [80] Другие значимые в отношении приступов (обострений) независимые факторы риска <ul style="list-style-type: none"> Случаи интубации или попадания в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с БА [81] >1 тяжелого обострения за последние 12 мес [82] 					Наличие одного или более таких факторов риска повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются		
Факторы риска развития фиксированного ограничения скорости воздушного потока <ul style="list-style-type: none"> Недостаточность терапии ИГКС [83] Воздействия: курение табака [84]; вредные химические соединения; профессиональные воздействия [28] Низкий исходный ОФВ₁ [85]; хроническая гиперсекреция слизи [84, 85]; эозинофилия мокроты или крови [85] 							
Факторы риска развития побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств <ul style="list-style-type: none"> Системные: частое применение ПГКС; высокодозированный и/или сильнодействующий ИГКС, его долгосрочное применение; а также применение ингибиторов Р450 [86] Местные: высокодозированные и сильнодействующие ИГКС [86, 87]; неправильная техника ингаляции [88] 							
<small>* Не включает прием препаратов неотложной помощи перед физической нагрузкой. В случае детей в возрасте 6–11 лет также обратиться к табл. 2-3. Чтобы ознакомиться со специальными стратегиями по снижению риска, см. табл. 3-6. Примечание. Эта основанная на консенсусе экспертов классификация видов контроля, разработанная GINA, соответствует таковой от GINA за 2010–2012 годы, за исключением того, что сейчас показатели функции легких учитываются только при оценке «возможного риска в будущем». «Текущий клинический контроль» был переименован в «контроль симптомов», чтобы подчеркнуть, что эти параметры недостаточны для оценки контроля заболевания – также необходимо проводить и оценку риска неблагоприятных исходов в будущем. «Независимые» факторы риска представляют собой те факторы, которые остаются значимыми после корректировки уровня контроля симптомов. Показатели неудовлетворительного контроля симптомов и риска возникновения обострений не должны просто суммироваться, так как они могут иметь различные причины и требовать различных стратегий лечения. Обозначения: ингибиторы Р450 – ингибиторы цитохрома Р450, такие как ритонавир, кетоконазол, итраконазол. Здесь и в табл. 2-3: ПГКС – пероральный ГКС.</small>							

Рис.3. Критерии контроля БА, представленные в GINA 2014 (GINA, 2014)

В последующем, в GINA 2011 под контролем БА предлагалась отдельно оценка текущего клинического контроля и отдельно оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения

функции легких, побочные эффекты), критерии показаны на рисунке 2. На момент выхода GINA 2011 данные критерии не являлись официально утвержденными, а лишь рабочей схемой.

В GINA 2014 критерии оценки контроля БА представлены следующим образом - рисунок 3. Оценка контроля так же разделена на контроль симптомов астмы и на факторы риска неблагоприятных исходов БА.

В критериях контроля симптомов астмы исключена функция легких (ПСВ и ОФВ1), остались пункты: о наличии симптомов чаще, чем дважды в неделю в дневное время; о пробуждении из-за симптомов БА; о потребности препаратов неотложной помощи для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю и о любом ограничении активности, обусловленном БА. Значительно расширены критерии определения риска неблагоприятных исходов.

Для непосредственной оценки контроля симптомов БА созданы эффективные инструменты. В GINA 2014 представлен категорийный метод оценки симптомов, который представлен на рисунке 3, разработкой занимались эксперты GINA. В методике численной оценки контроля БА входят широко распространённые опросники, например, опросник по контролю астмы (ACQ - Asthma Control Questionnaire) и тест по контролю астмы (ACT - Asthma Control Test). При таком разнообразии методов оценки, их результаты коррелируют между собой и могут использоваться в клинической практике.

ACT - тест по контролю астмы, изначально созданный для выявления пациентов с плохо контролируемой астмой. Данный тест предлагает 22 вопроса, которые состоят из пяти пунктов. Каждый пункт соответствует количеству баллов: от 1 до 5, впоследствии все баллы суммируются. «Слабым» местом теста выделяют его плохую возможность «различать» полностью и частично контролируемую астму (Авдеев С.Н., 2011).

АСQ - опросник по контролю астмы, первоначально состоял из 7 вопросов, куда были включены вопросы по симптомам астмы, частоте использования короткодействующих бета-агонистов и функциональные данные. Впоследствии создан вариант, содержащий только 5 вопросов по симптомам астмы. Каждому пункту опросника присваивается значение от 0 до 6 (0 - хороший контроль, 6 - плохой контроль), далее баллы суммируются и делятся на количество вопросов. В настоящее время АСQ один из самых распространенных инструментов для оценки контроля астмы в клинических условиях, который имеет минимальное клинически значимое различие в 0,5 балла.

1.2. Особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и гипертонической болезни

Министерство здравоохранения РФ приводит цифры ежегодного роста больных БА в среднем на 7%. По данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (The International Study of Asthma and Allergic in Childhood, ISAAC) распространенность в Москве симптомов БА у детей с 1993 по 2002 увеличилась в 2,5 раза, в Новосибирске с 1996 по 2002 рост симптомов отсутствовал, а в Томске зафиксировано снижение показателя распространенности БА у школьников за период с 2000 по 2007 года (Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г., 2009). БА входит в число десяти главных неинфекционных заболеваний, которые являются причиной смерти в среднем и пожилом возрасте, сокращают среднюю продолжительность жизни у мужчин на 6,6 года, у женщин на 13,5 лет. Смертность от БА оценивается примерно в 250000 человек ежегодно. В Российской Федерации на 2007 год умерло 3333 человека от астмы, а общий коэффициент смертности составил 2,3 на 100000 населения (в США - 0,4). Экономический ущерб от болезни связан не только с расходами на оказание медицинской помощи, но и с временной и стойкой утратой трудоспособности, преждевременной смертностью. По данным ВОЗ

ежегодно астма обуславливает потерю 15 миллионов так называемых DALY (Disability Adjusted Life Year) - дословно «год жизни», потерянный в связи с нетрудоспособностью, что составляет 11% от всех дней нетрудоспособности.

В Российской Федерации созданы несколько целевых программ для борьбы с астмой: по инициативе Российского респираторного общества (президент РАМН, профессор А.Г. Чучалин) и Союза педиатров России (председатель исполкома Союза академик РАМН, профессор А.А. Баранов) создана Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». В 2009 году утверждена Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011-2015 годы), разработчиками которой стали Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, ФГУ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Российская академия медицинских наук (Дальневосточный научный центр физиологии и патологии СО РАМН). Целью программы явились снижение уровня инвалидности и смертности населения от БА, увеличение продолжительности и повышения качества жизни больных; снижение экономического бремени для государства и общества в связи с заболеваемостью населения БА; повышение доступности и качества медицинской помощи больным БА (Каретникова В.М., Карпова Л.В., Петрунько И.Л., 2009; Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма», 2009; Каретникова В.М., Петрунько И.Л., 2010; Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2012).

Не менее важным по распространенности и значению является гипертоническая болезнь. Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, при котором повышение АД не связано с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ. ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность составляет

свыше 90%. В силу того, что ГБ заболевание, имеющее различные клинико-патогенетические варианты течения, в литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» используется термин «артериальная гипертензия» (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации, 2013).

Для решения проблемы АГ создано множество международных рабочих групп, такие как Европейское общество гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), рекомендации которых определяют тактику борьбы с АГ. В России опубликованы национальные рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (Чазова И.Е., 2010; Рекомендации по лечению артериальной гипертензии, 2014). Данные рекомендации дают полную доступную информацию о современных методах диагностики, лечения и профилактики АГ, что привело к определенным успехам, таким как: снижение уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, облегчению контроля над артериальным давлением. Несмотря на это, по данным государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины в период с 2003 по 2008 года распространенность АГ среди населения России остается 40,8%, что является одним из самых высоких показателей в Европе (Тимофеева Т.Н. и др., 2009; Захарова Е.Г., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., 2013; Nichols M. et al., 2014).

По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины распространенность АГ в 2003-2004 годах составила 38,9%, в 2005-2006 годах - 40,5%, на 2008 год - 40,8%. Распространенность АГ среди мужского населения составила 36,6%, женского - 42,9%. Примерно такие же цифры указываются в Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC в странах Европы - от 35 до 45% от общей популяции с резким возрастанием по мере

старения. Также стоит отметить, что системных изменений в распространенности АГ за многолетний период не найдено (Тимофеева Т. Н. и др., 2009; Рекомендации по лечению артериальной гипертензии, 2014). Анализ Н.М. Агаркова выявил существенное влияние заболеваемости ГБ на общую заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения. В частности, увеличение заболеваемости ГБ сопровождается ростом частоты ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и болезней системы кровообращения в целом (Агарков Н.М., Маркелов М.Ю., Маркелова Е.А., 2011).

Множество факторов влияют на здоровье людей: повышенная концентрация вредных веществ в окружающем воздухе, аллергизация населения, ожирение, курение, негативный психоэмоциональный фон и другие приводят к развитию патологий. Одни и те же факторы риска провоцируют начало различных заболеваний: респираторных, сердечно-сосудистых, гастроэнтерологических, метаболических и других. В последнее время исследователи обращают внимание не на изолированное, а на сочетанное и коморбидное течение патологий. Коморбидное течение БА и сердечно-сосудистых заболеваний имеет весьма высокую частоту (Заикина Е.В. и др., 2014; GINA, 2008; Cazzola M. et al., 2011; Panek M. et al., 2016).

Сочетание БА с ИБС, а также с инфарктом миокарда (ИМ) имеет неслучайный характер. Сочетание атеросклероза, в том числе коронарного, с астмой описывается в литературе, а взаимоотношающее действие БА и ИБС изучается долгое время. Коморбидное течение БА и ИМ носит малоизученный характер, в некоторых источниках литературы указывается на обострение респираторных симптомов (у 25% пациентов), примерно, на 30 день после ИМ. Данный факт связывают с симптомокомплексом, который имеет аллергический характер (перед обострением БА фиксировалась преходящая эозинофилия в крови). Ряд схожих симптомов вызывают сложности в диагностике этих заболеваний, одышка может

указывать как на БА, так и на проявления ИБС; тяжело у таких больных интерпретировать чувство тяжести и заложенности за грудиной. В литературе имеются данные об относительно частом сочетании БА и безболевого формы ИБС (Демко И.В. и др., 2007; Урясьев О.М., Пыко А.А., 2012; Lee H., Truong S.T., Wong N., 2012).

И.В. Демко приводит данные, что аритмии встречаются у 40 - 90% пациентов, страдающих БА, чаще это наджелудочковые аритмии. Данное сочетание требует особого внимания в подборе антиаритмических препаратов. Такие группы, как β -блокаторы могут вызывать нарушение бронхиальной проводимости, препараты первой группы (лидокаин) угнетают дыхательный центр, кордарон вызывает интерстициальный фиброз легких. В качестве выбора у таких пациентов широко используют препараты группы блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) (Демко И.В. и др., 2007).

Одно из самых частых сочетаний - БА и АГ, по некоторым источникам распространенность лежит в пределах от 0,4% до 76,3%, в среднем 34,3%. К сожалению, информации в литературе о распространенности сочетанного течения БА и АГ, или ГБ очень мало, что говорит о малоизученности данной коморбидной патологии (Демко И.В. и др., 2007; Кароли Н.А., Ребров А.П., 2011; Lee H., Truong S.T., Wong N., 2012; Tsutsui M. et al., 2015).

БА и ГБ имеют высокую распространенность, общие патофизиологические особенности, свойство взаимоотношения, особенности лечения при сочетанном течении. Несмотря на огромную значимость этих двух нозологических форм, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики сочетанного течения БА с ГБ (Гамазина М.В., Будневский А.В., 2008; Ахминеева А.Х. и др., 2014; Christiansen S.C. et al., 2016).

В последнее время существенно возрос интерес к сочетанному течению АГ и БА, вследствие установленной в проспективных исследованиях зависимости динамики АД от ФВД (Schnabel E. et al., 2011). Взгляды на патогенез взаимоотношений АГ и БА разнятся. Существует две точки зрения относительно происхождения гипертензии у лиц с бронхообструктивной патологией. Часть исследователей относят повышение АД к проявлениям ГБ, то есть речь идет о двух разных заболеваниях; другие расценивают АГ в рамках симптоматической (пульмоногенной), которая является вторичной по отношению к БА (Палеев Н.Р. и др., 2002; Дроздецкий С.И., 2010).

На основе исследований, выполненных в 1960-х годах, Н.М. Мухарлямов сделал заключение, что хроническая патология легких с бронхообструктивным синдромом в 20-25% сопровождается развитием системной АГ. В начале АГ имеет лабильный характер и возникает во время бронхоспазма, далее, со временем, она постепенно стабилизируется. Такая АГ определена как «пульмоногенная», характеризуют ее следующие критерии: временная связь развития легочной патологии и системного проявления АГ, подъем АД на фоне приступов бронхообструкции и нормализации АД после разрешения обострения бронхолегочного заболевания (Мухарлямов Н.М., Сатбеков К.С., Сучков В.В., 1974).

В цитируемых источниках часто встречаются понятия как пульмоногенной, так и эссенциальной гипертензии, однако в более новых работах чаще указывается именно последняя. Это может говорить о расширении представлений патогенеза гипертонической болезни и о вариативности ее течения с учетом современной проблемы коморбидности. Выделение АГ при БА более оправдано как проявление ГБ, протекающей с определенными особенностями. Повышение АД при приступе бронхиальной обструкции может представлять реакцию сердечно-сосудистой системы на стресс, одним из проявлений которого

является приступ удушья (Задонченко В.С. и др., 2000; Барсуков А.В. и др., 2012).

По мнению ряда авторов, системная гипертензия у больных БА развивается вследствие гипоксии. В том числе, возникновение системной АГ связывают с улучшением оксигенации тканей и органов на начальном этапе и рассматривают ее как компенсаторную реакцию. Вследствие бронхоспазма, увеличения остаточного объема легких, изменения конфигурации альвеол, перераспределения кровотока в легочных сосудах нарушается газовый состав крови. В свою очередь, сниженная концентрация кислорода в крови в условиях общей гипоксемии стимулирует хеморецепторы аортально-каротидной зоны. Растущая частота афферентных импульсов данной зоны через центральные вегетативные нейроны приводит к увеличению симпатической импульсации и периферическому сужению сосудов. Активация симпатoadреналовой системы у больных БА так же может приводить к развитию АГ. В условиях гипоксии чувствительность сосудов к катехоламинам увеличивается, а уровень норадреналина у больных БА оказывается выше уровня адреналина (Долженко М.Н., 2008).

Колебания внутригрудного (интраторакального) давления при приступах удушья также приводят к активации симпатической нервной системы. В условиях гипоксии и гиперактивной симпатoadреналовой системы страдают почки, что может проявиться изменениями в деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У больных АГ в сочетании с хроническими обструктивными бронхолегочными патологиями по сравнению с лицами с изолированной АГ изменено базальное состояние РААС: более высокая секреция альдостерона и сниженная концентрация ангиотензина I в крови. С нарастанием гипоксии увеличивается активность РААС.

Еще одним механизмом возникновения повышенного АД у больных хронической бронхолегочной патологией является нарушение обмена

биоактивных веществ. В ответ на гипоксию эндотелий легочных сосудов может продуцировать вазоконстрикторные вещества (лейкотриены) и уменьшать выработку вазодилатирующих веществ (простациклин, оксид азота). Установление системного характера АГ характеризуется увеличением уровня альдостерона, ангиотензина II, норадреналина, активности ренина (Барсуков А.В. и др., 2012; Урясьев О. М., дис. д-ра мед. наук., 2013). E. Varol в своей работе установил повышенную артериальную жесткость у пациентов с БА, что также может влиять на состояние сердечно-сосудистой системы (Varol E., 2016).

Одной из особенностей суточного профиля АД у пациентов с ГБ в сочетании с БА является нагрузка давлением и недостаточная степень его снижения ночью. Данные особенности характерны для больных с высокой степенью концентричности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Сочетанное течение БА и ГБ повышает выявление концентрического типа ГЛЖ. Трансформации из концентрического в эксцентрический тип ГЛЖ способствовало увеличение активности РААС (рост секреции альдостерона и снижение ангиотензина I). При сочетании АГ с хронической бронхолегочной патологией чаще наблюдается развитие концентрической формы ГЛЖ, что, вероятно, происходит из-за большего влияния нейрогуморальных факторов, таких как активация РААС, повышенный тонус симпатической нервной системы, гипоксия и гипоксемия (Барсуков А.В. и др., 2005; Таланцева М.С., 2005; Губская П.М. и др., 2014).

Бронхообструктивная и сердечно-сосудистая патологии имеют общие факторы риска, которые могут способствовать как возникновению, так и прогрессированию БА и ГБ. К таким факторам риска относятся неблагоприятная экологическая среда, высокий уровень курения, ожирение и психоэмоциональные стрессы (GINA, 2014; Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендации, 2013).

Несомненно, неблагоприятная экологическая ситуация, загрязненность воздуха непосредственно влияют на респираторную систему. По эпидемиологической обстановке рост больных бронхиальной астмы отмечается в первую очередь в развивающихся или высокоразвитых регионах, с высоким процентом урбанизации и наличием промышленных предприятий. Между обострением БА и загрязненностью воздуха показана связь, причем обострение вызывало как увеличение общей загрязненности в воздухе, так и увеличение содержания специфических аллергенов. Из ингаляционных воздействий можно выделить табачный дым, химикаты и профессиональную пыль, которые могут сами по себе вызывать хронические бронхолегочные заболевания, в том числе БА; важным фактором так же считают автомобильные выбросы (Багишева Н.В., 2009; Овсянников Н.В., Ляпин В.А., Авдеев С.Н., 2011; Жирнов В.А., 2012).

Неблагоприятная экологическая среда так же может вызывать артериальную гипертензию. З.Р. Хабибрахманова показала, что накопление свинца и дисбаланс эссенциальных элементов в организме может приводить к изменению состоянию антиокислительных систем, угнетению тканевого дыхания и развитию функциональных отклонений, а так же под влиянием экологического прессинга здоровые дети составляют группу риска по развитию артериальной гипертензии (Хабибрахманова З.Р., Макарова Т.П., Садыкова Д.И., 2013).

Табакоткурение относится к одним из самых распространенных факторов риска развития бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологий. При этом, стоит учитывать не только активное, но и пассивное курение. Помимо непосредственного влияния на респираторный тракт, компоненты табачного дыма влияют на системные воспалительные реакции, могут вызвать эндотелиальную дисфункцию, активируют симпатическую нервную систему и изменяют коагуляционный потенциал плазмы крови (Диагностика и лечение пациентов с артериальной

гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендации, 2013; Di Fazio I, Franzoni S., Frisoni G.B., 2006).

Для определения индекса курящего человека («пачка-лет») следует умножить количество выкуриваемых сигарет за день на количество лет курения и разделить на 20. Если результат получается более 10 пачка-лет, то это является достоверным фактором развития хронической бронхообструктивной патологии (The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke, 2006). Помимо этого, курение снижает эффективность антигипертензивной и бронхолитической терапии, также снижается выраженность эффекта как от ИГКС, так и от системных ГКС. Соответственно, у пациентов с сочетанным течением БА и ГБ отказ от курения вносит огромный вклад в оздоровление образа жизни, улучшает фон для медикаментозной терапии (Калмыкова А.С., Сариева З.М., Калмыкова В.С., 2012; Соловьева К.Б., Королева Е.Б., 2012).

Одним из значимых факторов риска кардиопульмональных патологий является ожирение, которое непосредственно увеличивает нагрузку как на сердечно-сосудистую систему, так и на респираторную. Как показала I. Sekerevas, ожирение, как и курение, приводит к дисфункции эндотелия, усилению оксидативного стресса и активации системного воспаления, что может привести к развитию как БА, так и ГБ (Sekerevas I., Lazic Z., 2011). О важности данного фактора риска говорит набирающая распространённость численность населения с высокой массой тела из-за нерационального питания и гиподинамического образа жизни. Для больных ГБ с повышенным ИМТ свойственны более высокие цифры АД, а у больных БА отмечается высокое влияние ожирения на легочную функцию. Вероятность развития БА выше у людей с повышенной массой тела. Высокие значения индекса массы тела явились единственно значимой причиной, способствующей плохому контролю БА у лиц с избыточной массой тела (Кравченко А.Я. и др., 2015; Купаев В.И.,

Горемыкина М.С., Сазонова О.В., 2016; Matheson M.C., Benke G., Raven J., 2005).

Острые и хронические психоэмоциональные стрессы выделяют в отдельный фактор риска многих заболеваний, в том числе БА и ГБ. Выраженная симпатикотония, увеличение содержания катехоламинов при стрессах может привести к нарушению функционального состояния организма. Исследования подтвердили, что уменьшение семейных, бытовых, профессиональных и другие стрессорных влияний уменьшают риск развития и обострения БА и ГБ (Павлущенко Е.В., Авдеева Е.В., Кудрявцева В.А., 2003; Закирова А.Н. и др., 2009; Лисова А.Н., Будневский А.В., 2009; Наймушина А.Г., 2009; Ермакова И.Н., 2010).

Практически все клинические рекомендации призывают начинать лечение с немедикаментозных мероприятий, а именно исключить факторы риска и оздоравливать образ жизни. Больных с коморбидным течением заболеваний, таких как БА и ГБ, следует детально информировать о наличии и вреде факторов риска, особенно, настойчиво направлять на отказ от вредных привычек и изменение образа жизни. Исключение или минимизация общего фактора риска нескольких патологий при их сочетанном течении может привести к значительному прогрессу в состоянии пациента, а также значительно снизить медикаментозную терапию. С.С. Якушин в своей работе выделил три главные рекомендации, которые могут повысить выживаемость, повысить качество жизни и уменьшить затраты на лечение сердечно-сосудистых заболеваний: отказ от курения, увеличение физической нагрузки и рациональное питание. Несомненно, эти рекомендации применимы и к пациентам с сочетанным течением БА и ГБ (Якушин С.С., Филиппов Е.В., 2011).

В своих работах Г.А. Мельниченко и А.А. Александров отмечают, что пациенты при отмене вредных привычек могут приобрести другие факторы риска. Например, при отмене курения некоторые пациенты могут набирать вес и/или испытывать психоэмоциональный стресс. О

последствиях отмены вредных привычек стоит информировать пациентов и при необходимости привлекать для коррекции состояния других специалистов (Александров А.А., 2009; Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Ларина А.А., 2010).

В связи с высокой распространенностью БА и ГБ назначение таким больным адекватного и совместимого лечения имеет огромное значение. Правильное лечение пациентов с коморбидными патологиями представляет не только медицинскую, но и экономическую проблему, так как на лечение пациентов старше 65 лет с несколькими заболеваниями расходуется до 90% всех средств, выделенных на систему здравоохранения. В рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ раскрывается проблема коморбидного течения заболеваний, так как многие пациенты страдают не одним заболеванием. В вопросе о необходимости особого подхода к таким пациентам принимает непосредственно врач, так как большинство руководств раскрывает тематику одного конкретного заболевания, и лишь указывают о необходимости учета коморбидной патологии. Существует так же сложность в самом термине «коморбидность», который указывает на наличие у больного патологий, отличающихся от «основной». То есть, если взять сочетанное течение БА и ГБ, то коморбидной патологией для пульмонолога будет ГБ, а для кардиолога - БА. Терапевт же, скорее всего, будет рассматривать как основное заболевание то, которое имеет более тяжелое клиническое течение. Важнейшим этапом в тактике лечения больных БА в сочетании с ГБ стоит отнести целесообразность и выбор медикаментозной терапии. Например, у некоторых больных нормализация АД может наступить после снятия бронхообструкции без приема антигипертензивных препаратов и у таких пациентов можно остановиться на лекарственной терапии БА. При назначении антигипертензивных препаратов учитывается степень повышения АД, а так же риск сердечно-

сосудистых осложнений (Диагностика и лечение пациентов с АГ и ХОБЛ. Рекомендации, 2013).

В список антигипертензивных препаратов, которые используются в терапии ГБ, входят следующие основные классы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина I (БРА), β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), диуретики (Латышева Е.А. и др., 2009; Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации, 2013).

Особенностью назначения ИАПФ является такой побочный эффект, как сухой кашель и ангионевротический отек. Частота сухого кашля колеблется от 5 до 20%, чаще у женщин, не зависит о дозировки. Механизм развития сухого кашля связан с накоплением брадикинина в стенке бронха, после активации кинин-калликреиновой системы вследствие блокирования ангиотензинпревращающего фермента. Брадикинин в свою очередь может активировать ряд биоактивных веществ: провоспалительные пептиды (нейропептид Y, субстанцию P), простагландины, тромбоксаны, гистамин, которые влияют на моторику в бронхиальном дереве, что и приводит к кашлю, а иногда к бронхоспазму. Подобные клинические проявления нежелательных эффектов ИАПФ могут приводить к необоснованному увеличению терапии БА. Стоит отметить, что после отмены препаратов нежелательные эффекты полностью устраняются. Однако, препараты данной группы, как показали ряд авторов, успешно снижают эндотелиальную и диастолическую дисфункции, непосредственно действуют на звенья патогенеза как ГБ, так и БА. Окончательного решения по безопасности применения ИАПФ у пациентов с БА нет, что требует дальнейшего изучения данной проблематики (Адашева Т.В. Федорова И.В., Задонченко В.С., 2008; Клиническая фармакология, 2009; Прусакова Ю.Ю., 2011; Чернявская Т.К., 2013).

БРА и АК долгое время являются препаратами выбора при сочетанном течении БА и ГБ. Помимо гипотензивного эффекта они

обладают положительным влиянием на бронхолегочную систему. К ним можно отнести уменьшение толщины бронхиальной стенки при приеме БРА и бронходилатирующим эффектом у АК. Стоит отметить, что АК дигидропиридинового ряда имеют свойство повышать частоту сердечных сокращений (ЧСС), что в сочетании с бронходилататорами при БА может приводить к тахикардии (Клиническая фармакология, 2009; Аносов А.Н., Хохлов А.Л., 2010; Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации, 2013).

Диуретики также входят в ряд препаратов выбора у пациентов БА с ГБ. Особенностью назначения тиазидных диуретиков может служить возникновение гипокалиемии, которая может только увеличиваться при одновременном приеме с глюкокортикостероидами и β_2 -бронхомиметиками. Гипокалиемия отрицательно влияет на дыхательную мускулатуру, и вследствие этого приводит к увеличению дыхательной недостаточности. Диуретики способны нарушать реологию мокроты и ухудшать мукоцилиарный клиренс (Напалков Б.А., Панферов А.С., 2013).

Группа БАБ является одной из основных групп препаратов, которая применяется при ГБ. Однако, у пациентов, страдающих бронхообструктивной патологией могут вызывать бронхоспазм, что резко ограничивает использование их в клинической практике. Механизм развития бронхоспазма заключается в блокировании данной группой препаратов не только β_1 -адренорецепторов, но и β_2 -адренорецепторов в бронхах. Опасения вносит то, что дозировку препарата, которая может вызвать побочное действие и тяжесть бронхоспазма нельзя спрогнозировать. На данный момент, на основании ряда исследований допускается применение низких доз высокоселективных БАБ у пациентов с БА и ХОБЛ под контролем функции внешнего дыхания и не рекомендуется применение низкоселективных БАБ (Ильина Э.А., Трапезникова Б.В., Пачганова Е.В., 2010; Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е., 2012; Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., 2013; Стаценко М.Е. и др., 2014).

В лечении БА на настоящий момент чаще всего используются препараты β_2 -адреномиметиков и глюкокортикостероидов (ГКС). Препараты β_2 -агонистов у пациентов с сочетанным течением БА и ГБ могут отрицательно влиять на показатели сердечно-сосудистой системы. β_2 -адреномиметики могут вызвать гипокалиемию, в высоких дозах β_2 -стимулируют не только β_2 -рецепторы, но и β_1 -рецепторы сердца, что приводит к увеличению ЧСС, увеличению риска инфаркта миокарда, аритмий, нестабильности АД. Ввиду этого препараты данной группы следует с осторожностью применять с тиазидными диуретиками, а так же разъяснять пациентам о недопустимости бесконтрольного использования β_2 -агонистов (Абдрахманова Г.М., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., 2010; Зыков К.А., 2010; Dolgusheva I. et al., 2015).

Вопрос о роли ГКС в лечении больных БА в сочетании ГБ до конца не уточнён. Одним из побочных действий ГКС при парентеральном и пероральном приеме является артериальная гипертензия, вызванная увеличением катехоламинов, увеличением чувствительности адренорецепторов к катехоламинам, что приводит к увеличению тонуса кровеносных сосудов. В своей работе Е.А. Латышева и соавторы отмечают, что при приеме системных ГКС происходит задержка жидкости в организме и набор массы тела, что так же сказывается на уровнях АД (Латышева Е.А. и др., 2009). Однако, имеются данные о безопасности ГКС в терапевтических дозах в отношении подъема АД. Так же существует мнение о гипотензивном эффекте при длительной терапии ГКС за счет уменьшения секреции эстрадиола, увеличения продуцирования прогестерона и улучшения взаимодействия в системе гипофиз - кора надпочечников (Национальные клинические рекомендации, 2008; Урясьев О.М., диссерт., 2013).

Как показывает клиническая практика, а так же результаты исследований в лечении сочетанного течения хронических бронхообструктивных патологий с сердечно-сосудистыми, в том числе БА

и ГБ, существует много особенностей, которые следует обязательно учитывать. Несмотря на сложности лечения существуют препараты выбора, при назначении которых можно достичь должного уровня безопасности и эффективности терапии.

1.3. Роль оксида азота в диагностике бронхиальной астмы и гипертонической болезни

После открытия эндогенного оксида азота (NO) в клетках млекопитающих, биохимия NO стала одной из важных тем для многих исследований, которые продолжаются и сейчас. Несмотря на то, что молекула NO должна звучать, как «монооксид азота», в современной литературе распространен именно термин «оксид азота». Химические свойства NO и его активные формы широко участвуют в роли медиаторов различных сигнальных цепей в организме.

Из химической формулы оксида азота видно, что молекула имеет один неспаренный электрон, а свободные радикалы обычно имеют структуру обозначения как «R·». Для NO данная структура не была принята по следующим причинам: во-первых, свободный электрон молекулы не локализован ни на азоте, ни на кислороде (хоть и имеет большую направленность к азоту), во-вторых, в данной молекуле наличие непарного электрона имеет неоспоримый характер, поэтому обозначать структурой радикала молекулу NO не стоит.

NO в организме обладает уникальными характеристиками: он парамагнитен, что приводит к его легкой диффузии в парамагнитной среде; инертен, что позволяет ему работать в качестве сигнальной молекулы (Heinrich T.A. et al., 2013).

Долгое время оксид азота был известен как токсичный газ и загрязнитель воздуха, полезные свойства оксида азота начали бурно изучать в конце 80-х годов прошлого века. NO получил звание «Молекулы года» в журнале «Science» в 1992 году, а в 1998 году работы по изучению

синтеза оксида азота в клетках млекопитающих и его роли в расширении кровеносных сосудов были отмечены Нобелевской премией.

Реакционная способность NO объясняется его физическими параметрами: малыми размерами молекулы, высокой степенью диффузии и липофильностью. Оксид азота обладает как прямыми, так и косвенными эффектами воздействия в биологических средах, что приводит к его большой роли в регуляции систем в организме (Thomas D.D., 2015).

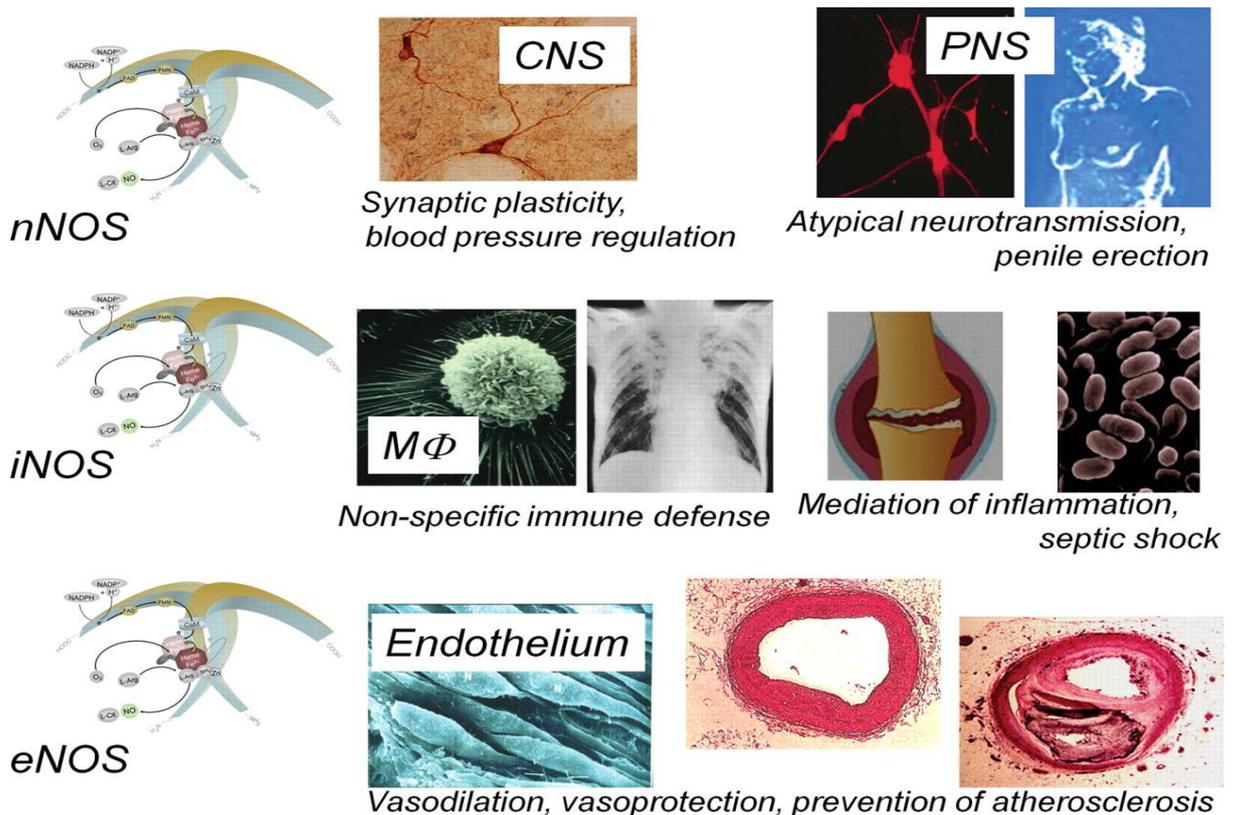


Рис.4. Функции разных изоформ NO-синтаз в организме человека (цит. по: Forstermann U., Sessa W.C., 2012)

Синтезируется оксид азота посредством группы ферментов, называемых NO-синтазами (NOS). Синтез оксида азота происходит путем превращения L-аргинина в L-цитруллин. NOS подразделяются на три изоформы на основе их деятельности: нейрональная NOS, или nNOS, NOS1; индуцибельная NOS, или iNOS, NOS2; эндотелиальная NOS, eNOS, NOS3 (рисунок 4) (Mattila J.T., Thomas A.C., 2014).

NOS1 выражена в специфических нейронах центральной нервной системы и работает в системе так называемой синаптической пластичности

(долгосрочного потенцирования и долгосрочного ингибирования). Данная система принимает участие в формировании познания и памяти. Вырабатываемый NOS1 оксид азота так же участвует в регулировании АД. В периферической нервной системе продуцированный nNOS оксида азота работает как нетипичный нейромедиатор, который влияет на кишечную перистальтику, вазодилатацию и эректильную функцию. Минимальная стимуляция гуанилатциклазы в кавернозных телах выработанным nNOS оксидом азота и дальнейшее формирование небольших количеств циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), приводит к проэректильному эффекту, на чем и основано действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа: силденафил (Виагра), варденафил (Левитра) и тадалафил (Сиалис) (Melikian N. et al., 2009; Forstermann U., Sessa W.C., 2012).

Активность индуцибельной NOS может быть вызвана цитокинами и другими биоактивными веществами практически в любых типах клеток. Индукция iNOS в макрофагах имеет важное значение в поддержании иммунитета, в том числе, для контроля внутриклеточных паразитов, таких как микобактерии туберкулеза. NOS2 активируется в тканях при различных воспалительных заболеваниях, а NO, продуцируемый этим ферментом, может принимать участие в поддержании воспаления. При септическом шоке вырабатываемый iNOS оксид азота является одним из главных медиаторов, вызывающих вазодилатацию и снижение АД (Forstermann U., Sessa W.C., 2012; Predonzani A. et al, 2015).

eNOS продуцирует оксид азота, который участвует в физиологической вазодилатации, а так же участвует в вазопротекции. В просвете сосуда NO ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. Помимо риска тромбоза снижается выброс тромбоцитарных факторов роста, стимулирующих пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Оксид азота, вырабатываемый eNOS, препятствует развитию атеросклероза сосудов посредством следующих

механизмов: во-первых, NO снижает экспрессию белка MCP-1, что способствует снижению миграции лейкоцитов в сосудистую стенку; во-вторых, оксид азота снижает проницаемость эндотелия сосудов, препятствуя проникновению и скоплению липопротеинов в сосудистой стенке. В-третьих, NO способен ингибировать пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, являясь фактором защиты на поздних стадиях атерогенеза (Villanueva C., Giulivi C., 2010; Forstermann U., Sessa W.C., 2012; Cortese-Krott M.M., Kelm M., 2014; Katusic Z.S. Austin S.A., 2014).

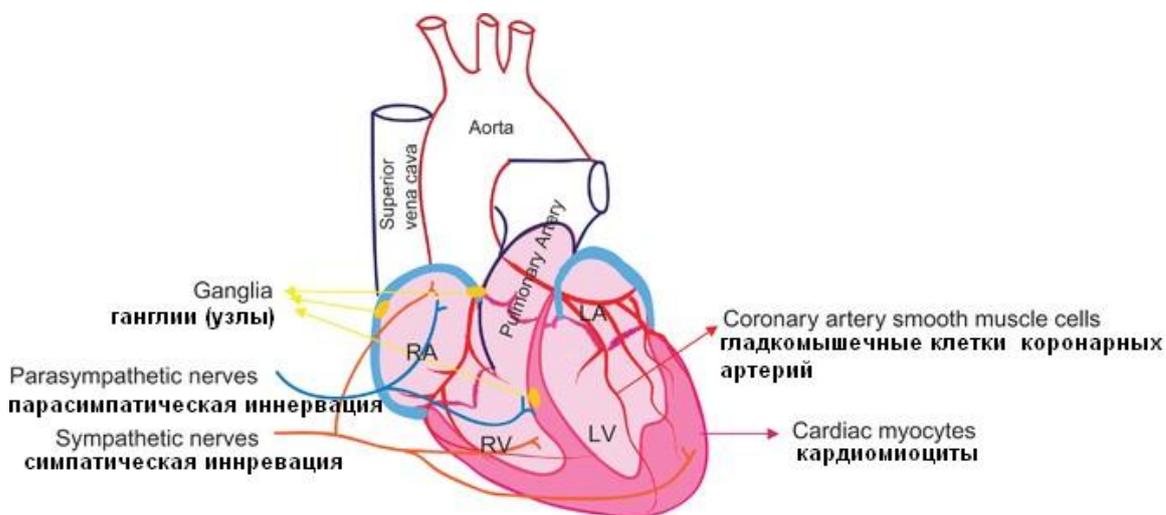


Рис.5. Влияние нейрональной NO-синтазы на сердце (цит. по: Zhang Y.H. et al., 2014; перевод Рогачикова А.И.)

Нейрональная NO-синтаза является единственной изоформой из ряда NOS, которая находится в нейронах автономных ганглиев (узлов) сердца, участвует в парасимпатической и симпатической регуляции ритма сердца и его сократительной функции. Также функциональность nNOS выявлена в гладкомышечных клетках коронарных артерий, где она принимает участие в регуляции коронарного кровотока (рисунок 5).

Структура и механизм выработки NOS1 сходна с NOS3. Это кислород-зависимая реакция, которая протекает в присутствии кофермента никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (НАДФ), тетрагидробиоптерина (ТГБ, BH4), флавин-аденин-динуклеотида (ФАД) и флафин-аденин-мононуклеотида (ФАМН), и заключается в пятиэлектронном окислении

азота гуанидиновой группы L-аргинина. Активность фермента регулируется Ca^{2+} -зависимым связыванием кальмодулина (рисунок 6) (Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., 2003; Zhang Y.H. et al., 2014).

NO, полученный в результате действия nNOS, способен изменять тонус кардиомиоцитов, действуя на кальциевые каналы L-типа. Локализация nNOS находится непосредственно рядом с белками-мишенями, так как NO имеет короткий период полураспада (около 10 секунд) и ограниченную площадь диффузии в клетке.

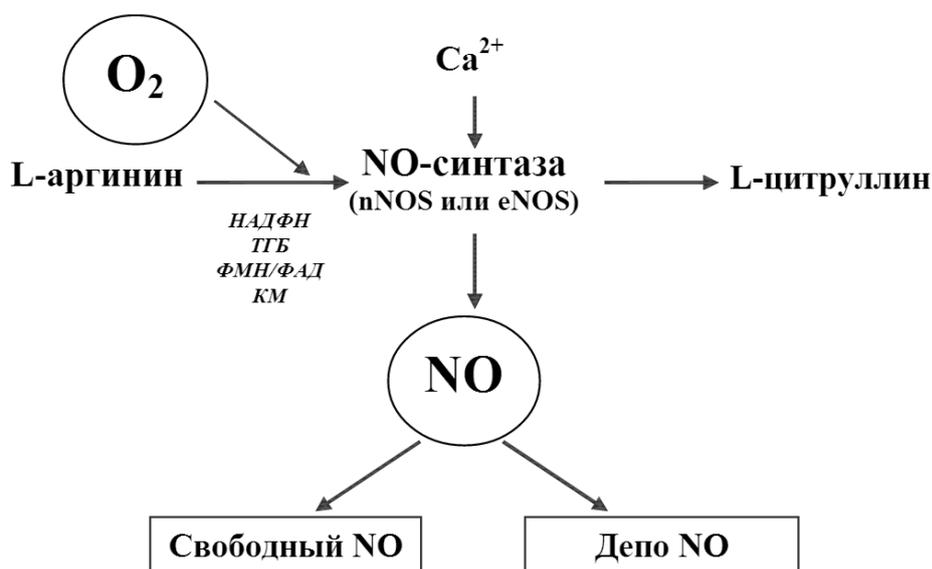


Рис.6. Метаболизм оксида азота (цит. по: Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., 2003)

При нормальной функции сердца, высвобождаемый nNOS оксид азота обладает снижающим инотропным эффектом. Это достигается путем влияния на Ca^{2+} -каналы L-типа плазменной оболочки, в результате чего уменьшается обмен кальция через S-нитрозиляцию и цГМФ-зависимых механизмов. Помимо этого, через nNOS в клетке происходит регуляция других ферментов, таких как ксантин-оксиредуктазы, НАДФ-оксидазы, а так же изменение концентрации в клетке активных форм кислорода (АФК). Помимо этого, Е.Т. Chouchani выявил влияние nNOS на митохондриальные функции в клетке - фермент может ингибировать митохондриальные цепи, что приводит к уменьшению потребления

кислорода митохондриями и изменению метаболизма миокарда в целом (Chouchani E.T. et al., 2013; Zhang Y.H. et al., 2014).

При патологии сердечно-сосудистой системы, а именно - при инфарктах, гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, активность фермента nNOS вырастает. Причем, данные говорят о повышении деятельности на самых ранних стадиях развития патологии. Одними из самых значимых функций оксида азота, выработанным NOS1, являются снижение диастолической дисфункции, увеличение б-адренергического резерва, снижение гипертрофии, дилатации, размеров инфаркта левого желудочка, а также аритмогенное действие (Forstermann U., Sessa W.C., 2012; Zhang Y.H. et al., 2014).

Эндотелиальная NOS локализуется преимущественно в эндотелиальных клетках сосудов, так же обнаружена в кардиомиоцитах, тромбоцитах, некоторых нейронах головного мозга, в эпителиальных клетках почечных канальцев. Так же, как и nNOS, эндотелиальная NOS является конституциональной, кальций и кальмодулин-зависимой. Активность фермента значительно увеличивается при увеличивающейся концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , который способствует связыванию кальмодулина с ферментом. На eNOS действует и другие белки, такие как hsp90, или белок теплового шока. В физиологических условиях eNOS регулирует функции сердечно-сосудистой системы. Выработанный ферментом оксид азота расширяет все типы кровеносных сосудов посредством активации растворимой гуанилатциклазы с дальнейшим повышением цГМФ в гладкомышечных клетках. NO в сосудистом русле является мощным ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. Помимо защиты от тромбоза он также предотвращает выброс тромбоцитарных факторов роста, стимулирующих пролиферацию гладкомышечных клеток. ENOS имеет важное значение в адаптивном ремоделировании сосудов при хроническом изменении кровотока (Treuer A.V., Gonzalez D.R., 2015).

Эндотелиальная NOS участвует в контроле экспрессии генов, участвующих в атерогенезе, например, снижает выработку моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1). Далее, влияет на ранний этап атерогенеза, посредством ингибирования адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке. Так же защищает эндотелий сосудов от проатеросклеротических активных форм кислорода и ангиотензина II, подавляет апоптоз эндотелия (Tsutsui M. et al., 2015).

U. Forstermann и соавторы приводят в своей работе результаты исследований на мышах, где выявлена функция ангиогенеза eNOS. Рожденные с дефицитом фермента животные имели альвеолярную капиллярную дисплазию, в последствии проявляющую себя как злокачественная легочная гипертензия. Недостаток фермента так же проявлял себя в недостаточном ангиогенезе в постишемических зонах (Forstermann U., Sessa W.C., 2012).

D.M. O'Connor с соавторами объединил и проанализировал множество исследований, произведенных с доставкой генов разных изоформ NO-синтазы в ткани животных с моделями измененного сосудистого тонуса, постишемической реперфузии, гиперплазии интимы и рестеноза сосудов. Во многих доклинических моделях выявлялся положительный эффект. В отношении eNOS доставка генов в ткани выглядит более перспективной, чем других изоформ NO-синтаз, из-за большего количества функций в организме, на данный момент исследования продолжаются (O'Connor D.M., O'Brien T., 2009).

У больных с сердечно-сосудистыми патологиями и факторами риска (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение и т.д.) выявляется эндотелиальная дисфункция, то есть неспособность генерировать достаточное количество активных форм NO и повышение производства активных форм кислорода. В стенке сосуда существует несколько ферментных систем, которые способны производить

активные формы кислорода (АФК): НАДФ-оксидазы, ксантиноксидазы, ферменты дыхательной цепи митохондрий и т.д.

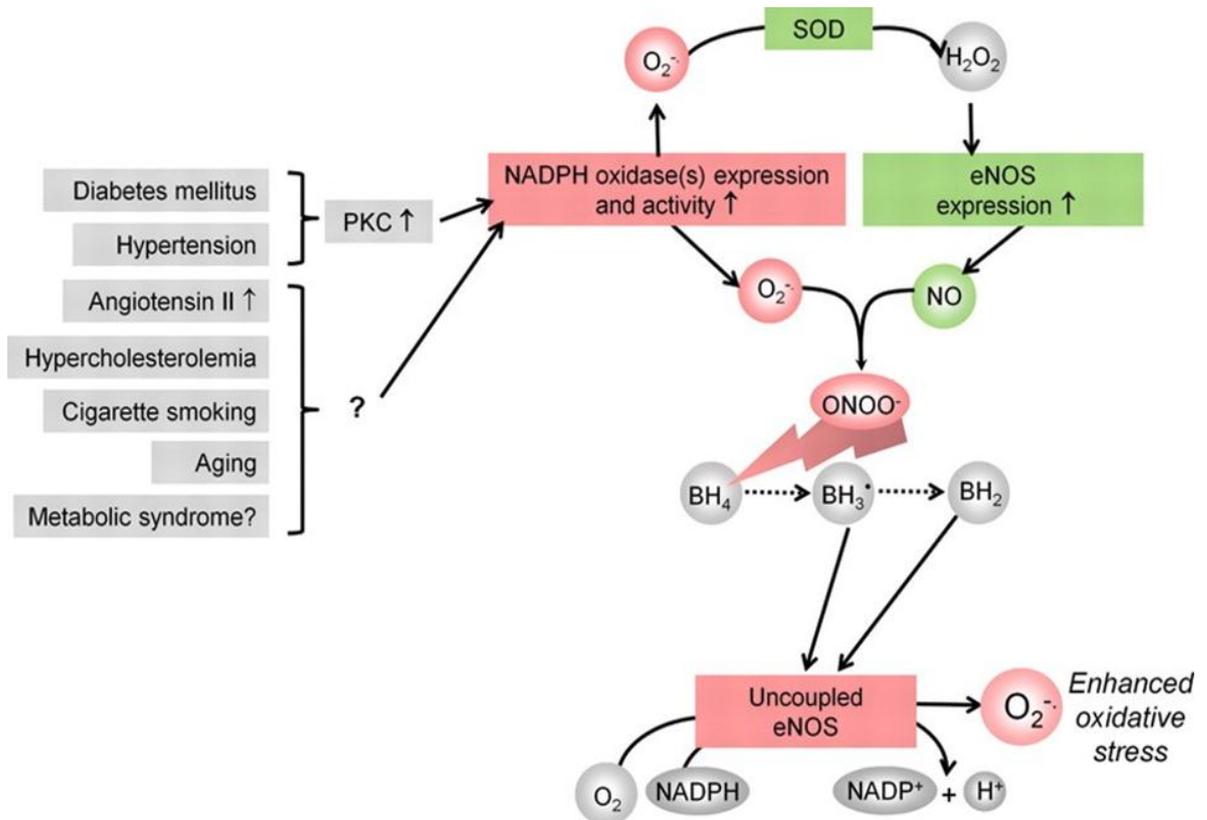


Рис.7. Биохимические процессы при эндотелиальной дисфункции (цит. по: Forstermann U., Sessa W.C., 2012)

Потенциальный процесс развития эндотелиальной дисфункции показан на рисунке 7. Факторы риска влияют на фермент НАДФ-оксидазу (некоторые посредством протеинкиназы – PKC), который начинает продуцировать супероксид $O_2^{\bullet-}$. Часть супероксида дисмутирует в H_2O_2 (посредством супероксиддисмутазы - SOD), который может вызывать увеличение активности eNOS. Продукты активности НАДФ-оксидазы, eNOS - супероксид и оксид азота реагируют с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), который окисляет кофактор eNOS – 5,6,7,8-тетрагидробиоптерин (BH_4) с образованием радикала BH_3^{\bullet} и BH_2 . Данные активные формы влияют на eNOS, разобщая продукцию оксида азота с образованием дисфункционального супероксида $O_2^{\bullet-}$, который способствует развитию сосудистого окислительного стресса (Дзугкоев

С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., 2014; Alessandra M. et al., 2014; Zhang Y.H. et al., 2014).

Эндотелий сосудов - одна из важных частей сердечно-сосудистой системы, которая играет важную роль в регуляции многих функций в организме. Первоначально, внутренний слой кровеносных сосудов рассматривали как пассивный барьер между сосудистой стенкой и кровью, однако, после того, как S. Bunting и его коллеги в 1976 году открыли простагландин X, эта гипотеза была разрушена. Их исследование показало, что эндотелий сосудов может синтезировать и выпускать в просвет вазоактивные вещества, которые способны расслаблять гладкомышечные клетки сосудов и противодействуют агрегации тромбоцитов (Bunting S. et al., 1976). Однако, к более пристальному изучению эндотелиальной функции послужило открытие Furchgott и Zawadzki в 1980 эндотелиального фактора релаксации сосудов (EDRF), который в дальнейшем был идентифицирован как оксид азота (Furchgott R.F., Zawadzki J.V., 1980). И уже следующие исследования показали, что простациклин (простагландин X) и NO являются не единственными биоактивными веществами, синтезируемыми эндотелием сосудов.

В патофизиологии гипертонической болезни, помимо других факторов, выделяют общее повышенное периферическое сопротивление сосудов, в котором непосредственную роль играет эндотелий сосудов и выделяемые им биоактивные вещества. Данные биоактивные вещества, которые вырабатывает внутренняя оболочка сосудов, были разделены на факторы релаксации сосудов и факторы констрикции сосудов, основанные на функции изменения просвета сосудистой стенки. Так же выделяют группу эндотелиальных факторов гиперполяризации, дискуссия о составе и роли которой продолжается до сих пор (Шишкина А.Н., Лындина М.Л., 2008; Bernatova I., 2014).

NO, простациклин и сероводород (H₂S) включены в группу эндотелиальных факторов релаксации сосудов, однако, самым ярким

представителем из них является оксид азота. Простациклин - первый выделенный фактор релаксации. Продукт арахидоновой кислоты в норме соединяется с рецепторами простациклина, активирует аденилатциклазу с увеличением выработки циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), с дальнейшей активацией протеинкиназы, приводящей к уменьшению ионов кальция и вазорелаксации. Простациклин ингибирует процессы адгезии, тромбоза, воспаления, апоптоза и пролиферации, участвует в регулировании АД, путем воздействия на тонус сосудов. Однако, в сравнении с оксидом азота эффекты простациклина значительно слабее. Сероводород продуцируется ферментом цистатион-гамма-лиазой, который расположен в эндотелиальных клетках. Фермент является кальций-кальмодулин зависимым (Forstermann U. et al., 2012; Bernatova I., 2014; Kang K.T., 2014).

М. Feletou и соавторы к эндотелиальным факторам гиперполяризации относят NO, перекись водорода (H_2O_2), монооксид углерода, аденозин и ионы калия. Так же имеются данные о способности гиперполяризации гладкомышечных клеток сосудов сероводородом. Эндотелиальные факторы гиперполяризации до сих пор исследуются, определяется их место в химических цепочках взаимодействия и роль в процессах функционирования эндотелия (Feletou M., Vanhoutte P.M., 2007).

К эндотелиальным факторам констрикции относят эндотелин-1 и ангиотензин II, которые обладают самым выраженным сосудосуживающим эффектом. Однако, в исследованиях у крыс с артериальной гипертензией факторами констрикции выступали так же тромбоксан A₂, простагландин H₂, E₂ и другие вещества. Помимо этого, активные формы кислорода, такие как перекись водорода, гидроксил-анион, супероксид принимали участие в сужении сосудов. Причем АФК в сосудистом русле при разном окислительном статусе сосудистой стенки могут выполнять роль как вазодилататора, так и вазоконстриктора (Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д., 2010; Bernatova I., 2014).

К эндотелиальной дисфункции можно отнести изменение соотношения эндотелиальных факторов, приводящих к изменению физиологических процессов в эндотелии сосудов, включая сокращение его антикоагулянтного и антитромботического свойств, ускорение утолщения и пролиферации сосудистой стенки, ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации. Предполагается, что в запуске и поддержании ЭД могут принимать участие генетическая предрасположенность, пожилой возраст, гиподинамия, курение, несбалансированное питание (Чернявская Т.К., 2013). Особо выделяют психоэмоциональные стрессы в развитии ЭД М.Г. Омеляненко и соавторы, которые предлагают включать специализированные лекарственные средства для коррекции психического статуса в лечении ЭД и ее проявлений (Омеляненко М.Г. и др., 2014). По данным Т.В. Замечника и Л.Н. Роговой гипоксия (свойственная при БА) приводит к неадекватному образованию и секреции в эндотелии биоактивных веществ и развитию ЭД (Замечник Т.В., Рогова Л.Н., 2012).

Особым образом многие авторы выделяют ЭД и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ГБ. Д.И. Садыкова и соавторы в своей работе определяет причины ЭД при АГ в длительной перегрузке артерий, активацией РААС и других нейрогуморальных систем (Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н., 2014). С.И. Иванов и соавторы в причинах ЭД отмечают ишемию и гипоксию тканей, действие цитокинов, артериальную гипертензию, свободнорадикальное повреждение и др. (Иванов С.И. и др., 2007). В вопросе - что первично: ЭД или сердечно-сосудистая патология- пока четкого ответа нет.

В клинической практике современная оценка ЭД включает в себя:

1. Функциональные тесты эндотелийзависимой вазодилатации (например, инвазивный и неинвазивный коронарный тест, неинвазивный ультразвуковой тест);
2. Определение циркулирующих маркеров эндотелия;

3. Определение молекул клеточной адгезии (Чернявская Т.К., 2013; Макарова М.А., Авдеев С.Н., 2014).

В 2000 году P.R.V. Evora предложил классификацию ЭД (Evora P.R.V., 2000):

1. Этиологическая классификация.

- Первичная или генотипическая: у лиц с нормальным АД, но со случаями заболевания ГБ у родителей в анамнезе.
- Вторичная или фенотипическая: при сердечно-сосудистых патологиях, в том числе при ГБ.

2. Функциональная классификация.

- Вазотоническая: подразумевает риск вазоспазма и тромбоза.
- Вазодилатационная: ассоциируется с патологической реализацией эндотелиальных факторов релаксации сосудов.

3. Эволюционная классификация.

- Обратимая.
- Частично обратимая.
- Необратимая.

Вместе с изучением патофизиологии, множество исследований посвящены коррекции ЭД. Применяются разные методы подхода к изменению, регулированию и восстановлению функции эндотелия, однако четких рекомендаций по устранению ЭД еще нет. В первичные мероприятия, положительно сказывающиеся на функцию эндотелия, включены изменение образа жизни и отказ от вредных привычек. L.A. Leoni и соавторы пришли к выводу, что регулярная физическая нагрузка способствует увеличению активности eNOS в сосудах и уменьшению ЭД (Leoni L.A. et al., 2014). О.Н. Антропова и соавторы обнаружили повышенную частоту встречаемости ЭД у лиц, связанных с повышенными психоэмоциональными и физическими стрессами, что говорит о высокой роли сбалансированных нагрузок в профилактике и лечении данной

патологии (Антропова О.Н., Осипова И.В., Кондаков В.Д., 2014). Выработанный оксид азота, в свою очередь, не только расширяет сосуды, но и активирует супероксиддисмутазу, обладающую защитным эффектом eNOS. Данные явления клинически могут отразиться нормализацией или снижением цифр АД у лиц, страдающих ГБ. В.С. Куваев и соавторы пришли к выводу, что как активное, так и пассивное курение вносит свой вклад в ЭД. При исследованиях с использованием в качестве лечения L-аргинина (субстрата для NOS) улучшались показатели эндотелия у курильщиков (Куваев В.С. и др., 2012; Чернявская Т.К., 2013; Leoni L.A. et al., 2014).

Исследуется подход в патогенетическом лечении ЭД. В.И. Якушев и соавторы изучили влияние антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, мексидола, резвератрола и этаксидола) на ЭД и выявили терапевтический эффект в отношении восстановления регуляторной функции эндотелия и восстановления функции eNOS (Якушев В.И. и др., 2014). При употреблении фолиевой кислоты отмечается уменьшение уровней гомоцистеинемии в крови, что благотворно влияет на функцию эндотелия (Чернявская Т.К., 2013). В.Ю. Цепелев и соавторы показали эффективность современных антиагрегантных препаратов - аспирина и клопидогреля в лечении ЭД. Аспирин может снизить показатель оксидативного стресса, стимулирует выработку оксида азота тромбоцитами, также обладает антитромботическим эффектом и улучшает реологию крови. Клопидогрель снижает оксидативный стресс, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, тормозит активацию тромбоцитов (Цепелев В.Ю., Покровский М.В., Покровская Т.Г., 2009).

И.Н. Тюренков и соавторы сделали заключение о схожем действии Сулодексина (вессел-дуэ-ф) и аспирина в отношении ЭД (Тюренков И.Н. и др., 2011). М.В. Корокин и соавторы определили, что миметики VH_4 и L-аргинина могут влиять на патогенез ЭД и способны увеличить продукцию оксида азота (Корокин М.В. и др., 2013). Группа статинов рассматривается

в лечении ЭД, как препараты снижающие уровень липопротеинов и увеличивающих количество клеток-предшественников эндотелия (Долженкова Т.В. и др., 2010; Чернявская Т.К., 2013).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) довольно долго используются как антигипертензивные препараты у пациентов с ГБ. О нормализации эндотелиальной функции препаратами данной группы стали говорить не так давно. Помимо главного эффекта-вазодилатационного, ингибиторы АПФ предотвращают расщепление брадикинина, который способен влиять на эндотелий, вследствие чего увеличивается выработка оксида азота, простациклина, что в общем ведет к нормализации эндотелиальной функции и вазодилатации (Иванов С.И и др., 2007).

Развитие направления о воздействии ингибиторов АПФ на эндотелий было положено после исследований SAVE и SOLD, где выявлены свойства препаратов снижать миокардиальные ишемические события. В последующих исследованиях TREND, EUROPA были выявлены протективные свойства, положительно влияющие на функцию эндотелия. Непосредственным своим действием ингибиторы АПФ блокируют выработку ангиотензина II, рассматривающийся непосредственно как эндотелиальный фактор констрикции, который так же увеличивает концентрацию АФК (Петрова М.М. и др., 2008; Чернявская Т.К., 2013).

Ингибиторы АПФ влияют сразу на несколько мишеней в патофизиологии ЭД, поэтому препараты этой группы являются одними из лучших в выборе как лечения ЭД, так и контроля АД.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) также зарекомендовали себя в лечении ЭД. Блокированные AT_1 -рецепторы вынуждают присоединяться накапливающийся ангиотензин II к AT_2 -рецепторам, вследствие чего активируется система брадикинина, оксида азота и цГМФ, что приводит к вазодилатации. Для пациентов с ГБ препараты БРА также, как и ингибиторы АПФ имеют предпочтение (Корокин М.В. и др., 2012).

Препараты группы кальциевых каналов могут использоваться для воздействия на ЭД. Вазодилатация при приеме данных препаратов происходит не только за счет снижения поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, но и за счет активации системы оксид азота-цГМФ (Чернявская Т.К., 2013).

Вероятно, вышеперечисленные и другие группы препаратов способны влиять на ЭД, однако, в связи с недостатком исследований о конкретных схемах лечения говорить пока преждевременно. Для пациентов, страдающих ГБ лучшим выбором в антигипертензивной терапии являются ингибиторы АПФ, за счет своего доказанного действия, направленного на нормализацию эндотелиальной функции.

Ряд исследований было посвящено изучению влияния антигипертензивных препаратов на показатель выдыхаемого оксида азота. В работе М. Kato и соавторы было найдено повышение выдыхаемого NO у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, после приема амлодипина. Авторы предположили, что этот результат связан с нормализацией производства оксида азота эндотелием сосудов, как минимум в малом круге кровообращения (Kato M. et al., 2004). Повышение уровня FENO обнаружили так же G. Donmez с соавторами у пациентов с ГБ, которые принимали лозартан и эналаприл, связывая это с изменениями выраженности окислительного стресса и активностью антиоксидантной системы (Donmez G. et al., 2002). Н. Sumino и соавторы, изучая влияние эналаприла на показатель FENO получили результаты, где выдыхаемый NO повышается только у нормотоников, у исследуемых с гипертонической болезнью уровень оксида азота не изменялся (Sumino H. et al, 2000).

В своей работе F.S. Cıkach отмечает, что FENO у пациентов с легочной артериальной гипертензией значительно снижены. Причины этого могут заключаться в непосредственно низком образовании NO в сосудах легких (Cıkach F.S. Jr., Dweik R.A., 2012). P.J. Barnes и соавторы делают вывод в своем исследовании, что FENO может являться

перспективным неинвазивным биомаркером в диагностике, а так же оценке эффективности терапии легочной артериальной гипертензии (Barnes P.J. et al., 2010).

М. Munakata в своей работе отмечает, что после открытия и изучения свойств оксида азота, как эндотелиального фактора релаксации сосудов, в 1992 году был отчет сразу нескольких рабочих групп о повышенных концентрациях NO в выдыхаемом воздухе у больных с БА и о сниженных концентрациях NO у пациентов с муковисцидозом. С тех пор проведено множество исследований о роли и значении оксида азота в выдыхаемом воздухе, но ряд вопросов до сих пор остаются без ответа (Munakata M, 2012).

В литературе оксид азота характеризуется коротким периодом полураспада - около 1-5 секунд, из-за его высокой реактивной способности связываться с гемоглобином и рядом других биоактивных веществ. Являясь свободным радикалом, NO часто реагирует с кислородом, супероксидными радикалами, так же может быть преобразован в биоактивную форму нитроксил (NO⁻), или нитрозоний (NO⁺). Эти биоактивные формы имеют еще более короткий период полураспада (около 1 секунды) и стабилизируются, образуя тиолы (RS-...+NO), нитриты (O₂N-...+NO) и другие биологические комплексы. В конечном итоге формы оксида азота принимают участие в реакциях нитрования (присоединение NO₂), нитрозирования (присоединение NO⁺) и нитрозилирование (присоединение NO) с большей частью классов биомолекул. Одной из реакций, к которым проявляют особый интерес, является нитрозилирование, а соединение S-нитрозотиолы (SNO) вносят существенный вклад в регуляции деятельности легких. Многие исследования показали немалую роль NO и его биоактивных форм в физиологии легких и патогенезе различных респираторных заболеваний (Недоспасов А.А., Беда Н.В., 2005; Pijnenburg M.W.N., 2006).

Локализация NO-синтаз в легких подробно описаны в работах С.К. Соодаевой и M.W.N. Pijnenburg. Действие эндотелиальной NOS в легких представлена в эндотелиальных клетках легочных сосудов, в клетках бронхов и в альвеоцитах II типа, в эпителии слизистой носовой полости. eNOS локализуется в базальной мембране цилиарных трубочек, и, возможно, способна регулировать мерцательные движения эпителия. Нейрональная NOS локализуется в нервных путях легких. Данные нервные волокна присутствуют в гладкомышечном слое дыхательных путей, плотность которых уменьшается от трахеи к бронхиолам. Система nNOS участвует в бронходилатации в составе NANC-системы (неадренергической, нехолинергической иннервации) легких. Тела нейронов, в которых локализуется nNOS находятся преимущественно в местных парасимпатических ганглиях. Индуцибельная NOS, независимая от Ca^{2+} изоформа, локализуется в следующих клетках дыхательной системы: в макрофагах, альвеоцитах II типа, фибробластах, в гладкомышечных клетках дыхательных и сосудистых путей, в эндотелиоцитах респираторного тракта, тучных клетках, в эндотелии сосудов, нейтрофилах, хондроцитах. Активация данной изоформы варьируется от локализации и может быть вызвана эндогенными факторами (например, цитокинами, хемокинами), а так же экзогенными: бактериальными токсинами, вирусами, аллергенами, загрязнителями окружающей среды, гипоксией и т.д. (Соодаева С.К., 2012; Pijnenburg M.W.N., 2006).

Все три изоформы NO-синтазы локализируются в легких, где, возможно, как совместно, так и по отдельности могут влиять на функцию дыхательной системы. В литературе описываются функции NO-синтаз и выработанного ими оксида азота, который в физиологических условиях в легких выполняет следующие основные функции:

1. Развитие легких в эмбриональный период развития. В исследованиях на животных выявлена работа eNOS и nNOS во время эмбрионального

роста в легких. Работа eNOS, как предполагают, способствует развитию кровеносной системы в легких.

2. Регуляция тонуса бронхиального дерева через NANC-систему. NO является медиатором в системе NANC, которая представлена в легких. Нейроны системы локализуются в местных ганглиях. Эта единственная нейронная система, представленная в легких, которая вызывает бронходилатационный эффект. Предполагается, что при воспалении, в том числе аллергическом, в бронхах может нарушаться синтез NO нейрональной NOS, что может способствовать бронхоспазму.

3. Непосредственное действие на бронхи. Расслабляющий эффект на гладкие мышцы, в том числе в бронхах, был определен у оксида азота. Действие это происходит через активацию растворимой гуанилатциклазы с последующей выработкой цГМФ, который в дальнейшем уменьшает уровень внутриклеточного кальция. Вторым путем влияния на тонус сосудов происходит через метаболиты S-нитрозотиолы. SNO являются метаболитами NO которые имеют период распада намного больший, чем оксид азота и так же принимают участие в релаксации бронхов, но без участия гуанилатциклазы.

4. Регуляция кровообращения в легких. NO, выработанный eNOS регулирует локальный легочный кровоток. Сниженная экспрессия эндотелиальной NOS в легких может приводить к легочной гипертензии (Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф., 2006; Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., 2007; Pijnenburg M.W.N., 2006).

Образование и характеристика оксидативного стресса в легких ряд авторов описывают следующим образом. В легких активно образуются различными ферментами АФК. При взаимодействии АФК с оксидом азота образуются высокореактивные азотные соединения (RNS).

Высокореактивные формы и, непосредственно, сам оксид азота имеют важное значение для борьбы с микроорганизмами. Однако, если клетки подвергаются окислительному стрессу, который может быть

вызван загрязнителями окружающей среды, инфекциями, снижением активности антиоксидантной системы, то повышенные уровни высокореактивных форм кислорода и азота могут повреждать ДНК, белковые, липидные, углеводные соединения. Все это может привести к нарушению клеточных функций и, в дальнейшем, к патологии. Высокореактивные формы принимают участие в патогенезе БА, ХОБЛ, интерстициальных заболеваний легких (рисунок 8) (Лисица А.В. и др., 2014; Соодаева С.К., 2012).

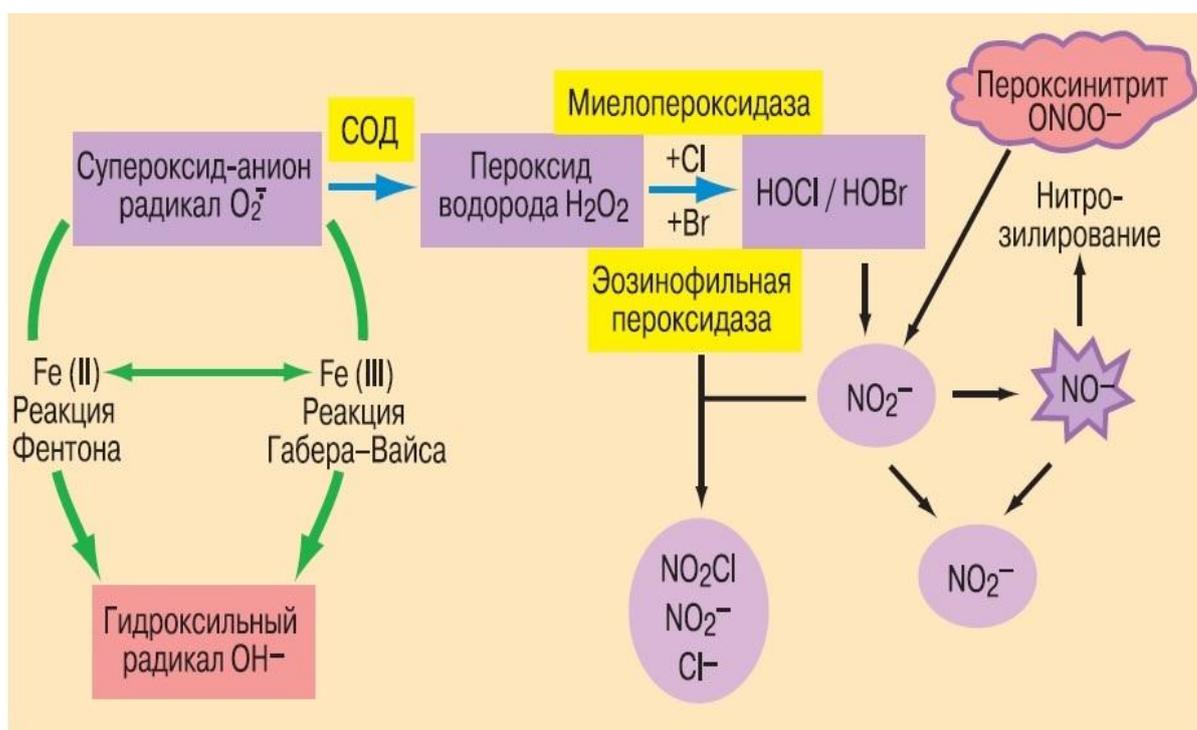


Рис.8. Биохимические процессы при оксидативном стрессе в легких (Соодаева С.К., 2012)

Н.М. Федосеева и соавторы, а так же ряд других авторов в своих работах определяют, что АФК включают большое количество радикалов кислорода (например, супероксиданион и гидроксильные радикалы) и производные кислорода, содержащие неспаренный электрон (например, перекись водорода, гипохлорит, пероксинитрит). В каждой клетке организма образуются АФК в различных метаболических процессах. Активированные фагоциты (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги) образуют АФК в больших количествах. Активация происходит антигенами, либо медиаторами, которые запускают фермент НАДФ-

оксидазу и комплекс производства супероксид аниона (Соодаева С.К., 2006; Федосеева Н.М., Перельман Ю.М., 2008; Никитин А.В., Золотарева М.А., 2013).

В противодействие высокореактивным формам в клетках респираторного тракта, а так же в слизи находятся специальные вещества и ферменты. К ферментам можно отнести супероксиддисмутазу (СОД), которая преобразует супероксиданион в перекись водорода; каталазу, преобразующая пероксид водорода в кислород и воду; систему внутриклеточной пероксидазы глутатиона и редуктазы глутатиона, которая инактивирует перекись водорода, NO, гидроперекиси и другие системы. Многие тиоловые группы белков связываются с оксидом азота. Кроме того, витамин Е (альфа-токоферол), витамин С (аскорбиновая кислота), мочевиная кислота, альбумин, билирубин и другие вещества способны инактивировать АФК. RNS формируются как в естественных условиях, так и в патологических. Из-за разнообразия форм и короткого периода полураспада не все функции их до конца изучены. Целями для RNS служат тиолы, группы гема, остатки тирозина. RNS способны окислять липидные соединения, могут повреждать ДНК, влиять на митохондриальное дыхание (Соодаева С.К., 2006; Козина О.В. и др., 2009; Новоселов В.И., 2012; Соодаева С.К., 2012; Baur X., Barbionova L., 2007).

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. М. Munakata в своей работе характеризует патофизиологические процессы в дыхательных путях следующим образом: воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при астме могут быть вызваны различными видами экзогенных факторов, таких как аэрополлютанты, курение, физическая нагрузка и другие. При аллергической форме астмы, которая является самой распространенной, воспаление связано с активацией тучных клеток и антиген-специфических клеток Th2-лимфоцитов, вследствие чего

выделяются интерлейкин (IL)-4, IL-5, IL-13 (рисунок 9) (Ненашева Н.М., 2014; Munakata M, 2012).

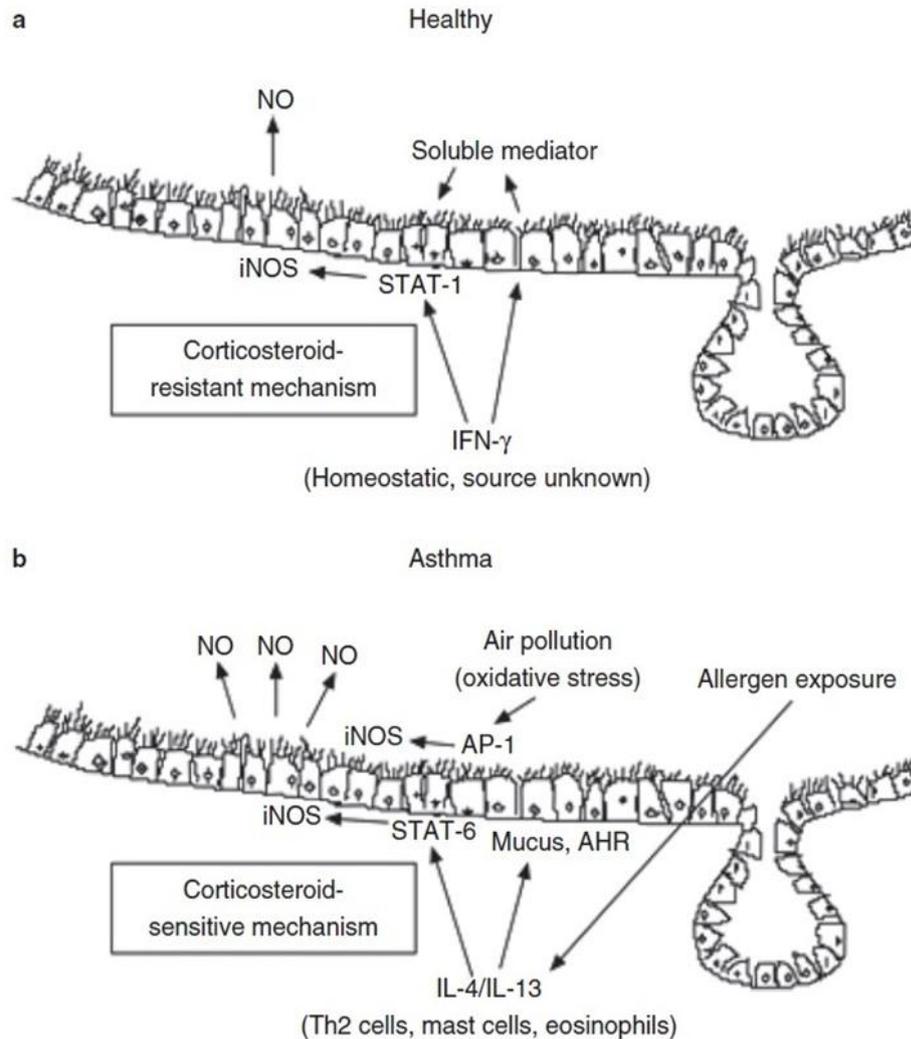


Рис.9. Метаболизм оксида азота в дыхательных путях при БА (цит. по: Munakata M., 2012)

Два последних интерлейкина способствуют активации индуцируемой NOS в эпителиальных клетках респираторного тракта, этот процесс регулируется с помощью STAT-системы (Signal Transducer and Activator of Transcription). Данная система трансдуцирует большое число цитокиновых сигналов и факторов роста, которые влияют на миграцию, дифференциацию и апоптоз клеток. В иммунном ответе при БА участвует STAT-6 белок, и в исследованиях зафиксирован рост экспрессии данного белка в Th2 у больных с астмой как при обострении, так и в ремиссии заболевания. Таким образом, выдыхаемый оксид азота может являться

маркером Th2-опосредованного, цитокинового механизма, который занимает важную роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей (Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., 2007; Munakata M, 2012).

Ряд авторов находят согласие в том, что при астме воспаление может носить разный характер, отличаться клиническими проявлениями. На основании определения уровня выдыхаемого оксида азота (FENO) можно выделить Th2-опосредованное воспаление, которое характеризуется повышенным FENO, восприимчивостью к ингаляционным ИГКС, эозинофилией. Второй тип воспаления характеризуется повышенным содержанием нейтрофилов в дыхательных путях и сниженным уровнем FENO, терапия ИГКС при данном типе может иметь меньший результат (Pijnenburg M.W.N., 2006; Donohue J.F., Jain N., 2013; Bjermer L. et al., 2014).

Как следует из определения бронхиальной астмы - это хроническое заболевание, характеризующееся воспалением в дыхательных путях. Важность оценки воспаления состоит в большем понимании процессов, которые происходят при БА. Длительно протекающее воспаление приводит к ремоделированию стенок дыхательных путей. Высокая концентрация биоактивных веществ способна повреждать клетки, вызывать структурные перестройки, что может отражаться на гиперчувствительности бронхов. Адекватность и эффективность получаемой терапии также можно оценивать по выраженности воспаления (Pijnenburg M.W.N., 2006).

В настоящее время для оценки воспаления дыхательных путей в литературе описываются следующие методы (Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., 2006; Климанов И.А. и др., 2006; Amirav I., Zacharasiewicz A., 2008; Fatemi F. et al., 2014):

1. Бронхиальная биопсия остается одним из основных методов оценки воспаления. Для получения биоптата необходима бронхоскопия.

Преимуществом данного метода служит непосредственный доступ к ткани бронха, оценка изменений в слизистом, подслизистом слоях, локализация и дифференцировка клеточного состава (Луценко М.Т., 2010; Одириев А.Н., Колосов В.П., Чечель И.В., 2011; Луценко М.Т., 2014). Отрицательные стороны заключаются в инвазивности метода, трудности в контрольных измерениях, наличие специального обученного персонала и материальной базы для осуществления исследования.

2. Бронхоальвеолярный лаваж. Процедура также доступна при бронхоскопии, полученный материал направляется для цитологического исследования. Данный метод позволяет оценить количественный и качественный клеточный состав бронхиального дерева, существенно различающегося при респираторных заболеваниях (Зиновьев С.В., 2010; Добрых В.А., Мун И.Е., Ковалева О.А., 2013). Недостатком метода служит инвазивность; трудность в оценке и отбора проб из-за учета разведения.

3. Метод индуцированной мокроты. Пациента с БА не всегда выделяют мокроту. После вдыхания (например, через небулайзер) гипертонического раствора происходит стимуляция производства мокроты, которую исследуют в лабораторных условиях. Метод является неинвазивным, воспроизводимым, возможен у большинства пациентов, в том числе с тяжелой астмой. Воспалительные индексы в индуцированной мокроте коррелируют с таковыми в полученных биоптатах. Метод позволяет оценить клеточный состав в мокроте, а в динамике можно использовать для оценки уровней эозинофилов и нейтрофилов, оценки терапии ИГКС, титрованию дозы ИГКС (Добрых В.А., Мун И.Е., Ковалева О.А., 2013; Черногорюк Г.Э. и др, 2014). Процедура занимает около 1 часа времени для выработки мокроты и дальнейшего времени для лабораторного исследования. Недостатком метода является риск вызвать сильный бронхоспазм, а так же трудность исполнения в амбулаторных условиях.

4. Оценка гиперреактивности дыхательных путей. Проводится как с провоцирующими агентами, как метахолин или гистамин, так и с

бронходилататорами, такими, как сальбутамол. Метод показывает гиперреактивность бронхов, активно используется в первичной диагностике БА. Риск развития тяжелого бронхоспазма велик при провокационной пробе. Оценить воспаление в дыхательных путях затруднительно.

5. Определение уровня эозинофилии в крови. При БА в бронхах эозинофилы часто являются преобладающими клетками в воспалительном процессе, однако эозинофилия в крови отражает лишь циркулирующее количество клеток и дает мало информации о воспалительном процессе в дыхательных путях.

6. Конденсат выдыхаемого воздуха. Получается путем охлаждения или заморозки выдыхаемого воздуха. В полученном конденсате доступны для оценки различные нелетучие вещества: перекись водорода, нитриты, нитраты, лейкотриены и другие. Сбор конденсата является неинвазивным. Данный метод является перспективным, однако пока еще нет стандартизации для технологических решений, недостаточно данных о корреляции показателей с маркерами воспаления.

Как видно из вышеперечисленных методов исследований ни один из них не является идеальным. FENO имеет несомненные положительные свойства: стандартизированный, неинвазивный, легкий в исполнении, безопасный, воспроизводимый. С разработкой портативных NO-газоанализаторов, соответствующих всем требованиям ATS/ERS, определение FENO стало также быстрым, дешевым, портативным. Полученные данные из многочисленных исследований указывают на ценность данного метода в диагностике и лечении БА, а также при ряде других респираторных заболеваний (Хан До О., Осипова Г.Л., Бабарсков Е.В., 2010; Nair P., 2013; Romero K.M. et al., 2013).

Для определения фракции выдыхаемого оксида азота существует несколько техник. Один из самых часто используемых является хемилюминесцентный, который основан на фиксации света, когда NO

вступает реакцию с озоном с образованием неустойчивого радикала $\text{NO}_2\cdot$ и кислорода. После $\text{NO}_2\cdot$ преобразуется в NO_2 с испусканием фотона. Количество фотонов регистрируется датчиком газоанализатора.

Электрохимический метода основан на окислении NO на твердых электродах. Другие технологии включают в себя абсорбирующую спектроскопию и лазерную магнитно-резонансную спектроскопию.

Также методы измерения FENO делятся на «онлайн» (в режиме реального времени) и «офлайн» (автономные) измерения. При онлайн исследовании измерение FENO происходит при прохождении воздуха после выдоха пациента через газоанализатор. Результаты измерения доступны непосредственно после дыхательного маневра. При офлайн измерении человек выдыхает в специальный резервуар, после чего исследование FENO в данном резервуаре могут проводиться через некоторое время (Pijnenburg M.W.N., 2006; Kim H.V. et al., 2016).

В 2005 году Американское Торакальное Общество (ATS) совместно с Европейским Респираторным Обществом (ERS) выпустили рекомендации для стандартизации процедуры измерения FENO. В данных рекомендациях определены основные принципы и техники, которые могут влиять на результат измерения. Так, отдельно выделены такие факторы, как повышенные значение NO в окружающей среде; NO из носовой полости (где уровни оксида азота всегда выше, чем в легких, что связано с его антибактериальной функцией); скорость выдоха; задержка дыхания. При исследовании FENO рекомендовано указывать возраст и пол пациента, само измерение проводить до спирометрии (или до других респираторных маневров) и после часа от последнего приема пищи, желательно, в одно и тоже время суток; следует учитывать курит ли пациент или нет, фиксировать это и проводить измерение как минимум через час после последнего эпизода курения (активного или пассивного); учитывать инфекционные заболевания (которые могут повышать FENO при астме).

После выхода этих рекомендаций все приборы для измерения FENO с целью сравнения результатов с другими исследованиями должны соответствовать требованиям ATS/ERS (Dweik R.A. et al, 2005).

В последние годы активно разрабатываются методы определения фракции оксида азота отдельно из дистальных отделов легких и проксимальных отделов. Целью разделения стало определение локализации воспаления в дыхательных путях. Данный метод получил название определение FENO в многократно выдыхаемых потоках и достигается путем достижения разной скорости выдоха, например, 10, 30, 100, 200 мл/с. Для стандартного онлайн измерения в рекомендациях ATS/ERS установлена скорость выдоха в 50 мл/с (Fortuna A.M. et al., 2009; Gelb A.F., 2015).

В 2011 году вышли рекомендации ATS/ERS о клиническом применении и интерпретации показателей FENO. Основные положения выделены следующим образом:

1. FENO рекомендуется использовать в диагностике эозинофильного воспаления в дыхательных путях.
2. FENO рекомендовано использовать в мониторинге воспаления дыхательных путей при БА.
3. FENO рекомендуется использовать в определении чувствительности у пациентов с хроническими респираторными симптомами (возможно, из-за воспалительных явлений дыхательных путей) к терапии глюкокортикостероидами.
4. Рекомендовано руководствоваться значениями FENO менее 25 частей на миллиард (ppb) (и менее 20 ppb у детей) для определения низкой вероятности эозинофильного воспаления у пациента и сниженной чувствительности к терапии стероидными препаратами.
5. Рекомендовано руководствоваться значениями FENO более 50 ppb (и более 35 ppb у детей) для определения высокой вероятности

эозинофильного воспаления у пациента и повышенной чувствительности к терапии стероидными препаратами.

6. Рекомендовано значения FENO от 25 до 50 ppb (20-35 ppb) интерпретировать с осторожностью с привязкой к клинической картине.

7. Рекомендовано учитывать, что высокие значения FENO могут быть при постоянном и/или интенсивном воздействии аллергена.

8. FENO рекомендуется использовать для подтверждения диагноза бронхиальной астмы, если необходимы объективные данные.

9. Рекомендуется учитывать возрастной фактор при измерении FENO (относится к детям, младше 12 лет).

10. Рекомендовано руководствоваться для определения как значительного роста FENO при увеличении на 20% при уровнях больше 50 ppb, и при увеличении более чем на 10 ppb при уровнях меньше 50 ppb между двумя измерениями (визитами).

11. Рекомендовано руководствоваться для определения значительного ответа на противовоспалительную терапию снижения FENO на 20% при уровнях больше 50 ppb, и снижения на 10 ppb при уровнях меньше 50 ppb (Dweik R.A. et al, 2011).

В клинической практике FENO можно использовать для выявления БА. Высокие цифры FENO, такие как >50 ppb (как указано в рекомендациях ATS/ERS), по данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) >39 ppb, говорят о высокой вероятности эозинофильного воспаления, и являются одним из доказательств для постановки диагноза при схожей для БА клинической картины. Высокие цифры говорят так же о высокой вероятности хорошего ответа на терапию кортикостероидами. Данные о эозинофильном воспалении и отзывчивости терапии к кортикостероидам открывают многочисленные возможности для использования FENO: первичная диагностика и дифференциальная диагностика БА; выбор адекватной терапии; оценка правильной подобранной дозировки противовоспалительной терапии и контроль за

воспалением дыхательных путей; управляемая коррекция терапии ИГКС; лучшая поддержка контроля БА (Taylor D.R. et al. 2006; Abba A.A., 2009).

К сожалению, пока еще нет точных и развернутых алгоритмов для FENO, как у других используемых методов диагностики, но, вероятно, в скором времени картина может измениться.

Во многих исследованиях делают упор не только на одноразовые полученные результаты при измерении FENO, но и на динамические показатели. При хорошем эффекте противовоспалительной терапии пациенты чувствуют ослабление симптомов БА одновременно с падением FENO. Однако бывают ситуации, что несмотря на улучшение клинической картины, FENO остается высоким, что говорит о сохраняющемся активном воспалении в дыхательных путях и является поводом для коррекции дозировок препаратов. Это очень важно, так как у пациентов, которых слабо или совсем не беспокоят симптомы БА, может оставаться воспаление в дыхательных путях, которое ведет к дальнейшему ремоделированию стенки бронхов. Повышение FENO в динамическом наблюдении при отсутствии учащения симптомов БА может говорить о повышенной вероятности утраты контроля БА (Lim K.G., Mottram C., 2008; Donohue J.F., Jain N., 2013; Syk J. et al., 2013).

1.4. Трудности в достижении контроля бронхиальной астмы

В ежегодных дополнениях к глобальной стратегии по БА все больше и больше внимания уделяется к проблеме недостаточного контроля БА. Существует ряд проблем, которые способны влиять на контроль заболевания, которые могут быть вследствие недостаточного образования пациентов, условий труда и быта. К основным факторам можно отнести:

1. Несоблюдение мер по изменению образа жизни,
2. Непостоянный прием препаратов для лечения БА,
3. Неправильная техника приема ингаляционных препаратов,
4. Неспособность пациентов принимать назначенные препараты.

К первой группе факторов по изменению образа жизни можно отнести: отказ от вредных привычек и других факторов риска БА, мероприятия для снижения сенсibilизации организма.

Ко второй группе факторов относится непостоянный прием препаратов для лечения БА. О.М. Урясьев в своей работе отмечает, что пациенты могут пропускать или сами отменять препараты для лечения БА, чаще всего, в силу необразованности в данном вопросе. Особенно значимо является отмена препаратов базисной терапии, таких как ИГКС, так как пациенты не чувствуют явного облегчения самочувствия, как после приема препаратов скорой помощи (β_2 -адреномиметиков). Нередко бывают ситуации, когда пациенты принимают препараты только при симптомах БА, причем как препараты базисной терапии, так и скорой помощи (Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Варварин В.М., 2011).

К третьей группе относится самое большое количество факторов. Ряд авторов отмечают, что сама по себе техника ингаляции препаратов для лечения БА весьма сложна и требует от пациента определенного уровня знаний. Чаще всего у больных используется два типа устройств для ингаляционной доставки лекарственных средств - дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) и дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ). Техника ингаляции ДАИ и ДПИ содержат более 10 пунктов, которые надо соблюдать для правильного приема лекарственных средств. Так же нужно учитывать отличия в ингаляциях из ДАИ и ДПИ, например, рекомендуемая скорость вдоха (для ДАИ 25-30 мл/мин, для ДПИ >90 мл/мин) (Ленней Дж., Иннс Дж.А., Кромптон Дж.К., 2005; Архипов В.В., Бердников Н.Г., Полякова И.П., 2011; Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., 2013).

К четвертой группе относятся условия, когда пациент неспособен принимать препараты через ингаляционные формы. К примеру, удаленное расположение места жительства от аптеки, недостаточный уровень дохода,

физическая неспособность пользования ингалятором (Мещерякова Н.Н., Поливанов Э.Г., Белевский А.С., 2005).

А.В. Будневский выделяет значительную роль образовательной составляющей для улучшения качества лечения пациентов с БА, которая может быть получена как у лечащего врача, так и в школах пациента (Будневский А.В. и др., 2013). К сожалению, ряд проблем существует в этой области, таких как недостаток времени на обучение пациента в амбулаторных условиях и не распространённость школ для пациентов. Назначая лекарственные препараты врач так же должен убедиться, что пациент имеет возможность их приобрести.

Средствами для оценки контроля на приема у врача могут служить, например, опросники и спирометрия. В.В. Архипов в своем исследовании изучил ценность разработанных форм опросников АСТ и АСQ-5, которые показали свою пригодность для оценки контроля БА (Архипов В.В. Бердников Н.Г., Полякова И.П., 2011). Проведенная спирометрия в динамике может давать представление о контроле БА, однако, в амбулаторных условиях не всегда есть возможность выполнить спирометрию при каждом обращении пациента (Вахрушев Я.М., Жукова И.В., 2009). Определения FENO в динамике может так же оказаться полезным для выявления недостаточного контроля астмы. Портативные газоанализаторы можно использовать на каждом врачебном приеме, процедура не трудоемкая и проста в исполнении. Как было освещено в рекомендациях ATS в 2011 году, снижение FENO можно рассматривать как успех противовоспалительной терапии и улучшения контроля БА, повышение FENO - о повышении вероятности утери контроля.

При коморбидной патологии, а именно, при сочетанном течении БА и ГБ в факторы, влияющие на прогноз как БА, так и ГБ, помимо вышеописанных, можно добавить регулярность приема антигипертензивных средств и правильность измерения АД. При сочетанном течении БА и ГБ, как показал Урясьев О.М. в своей работе,

расширяется роль образовательных программ как для врачей, так и пациентов (Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Варварин В.М., 2011).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

В исследовании участвовало 158 пациентов (72 женщины - 45,6% и 86 мужчин - 54,4%) в возрасте от 26 до 61 года. Из них в возрасте до 30 лет - 2 человека (1,2%), в возрасте 31-40 лет - 15 человек (9,5%), 41-50 лет - 85 человек (53,8%), 51-60 лет - 56 человек (35,5%) (рисунок 10).

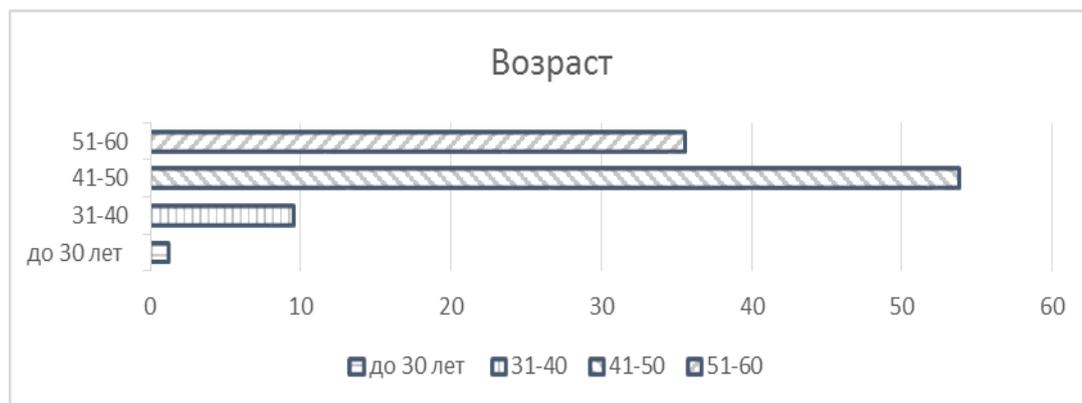


Рис.10. Возраст исследуемых лиц

Исследуемые были разделены на группы: в первую, или основную группу вошли пациенты с наличием БА в сочетании с ГБ (БА+ГБ) – 81 человек, во вторую группу – сравнения, вошло 77 человек с изолированным течением БА. Распределение по возрасту и полу в группах находятся в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение исследуемых по полу в группах.

пол	Общее число пациентов (n=158)		БА+ГБ		БА	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Муж.	86	54,4	44	54,3	42	54,6
Жен.	72	45,6	37	45,7	35	45,4
Всего	158	100	81	100	77	100

Таблица 2

Распределение исследуемых по возрасту в группах.

Стат. показатель Общее число пациентов (n=158)		Группы	
		БА+ГБ	БА
N	158	81	77
M	48,32	49,19	47,4
$\pm\sigma$	4,2	3,5	3,2
$K_{(var)}\%$	11,92	11	12,6

Критерием отбора в основную группу было наличие у пациентов БА в стадии полного или частичного контроля симптомов и в неконтролируемой стадии БА, в сочетании с ГБ I и II стадии. В группу сравнения критерием отбора было наличие БА в стадии полного или частичного контроля симптомами и в неконтролируемой стадии БА. Отбор по уровню контроля симптомов осуществлялся на основе результатов тестирования по вопроснику ACQ-5, сопоставленными с данными кратности приема короткодействующих бронходилататоров и показателей функции внешнего дыхания.

Так же пациенты разделены по группам с наличием атопии или без атопии на основе когда-либо проведенных кожных аллергологических проб (скарификационных). Критерием включения в группу атопии считался хотя бы один положительный ответ на аллерген из стандартного набора в стадии ремиссии БА.

Дифференцирование наличия неконтролируемого течения от обострения БА осуществлялось на основе анамнеза. За обострение БА принималось состояние, характеризующееся прогрессирующим ухудшением симптомов (кашля, одышки, хрипы, заложенность в груди) и явным снижением показателей ФВД, либо ОФВ1 был менее 60% от

должных величин. С неконтролируемой стадией заболевания в исследование отбирались пациенты, которые набрали более 1,5 баллов при тестировании по форме ACQ-5, частота и тяжесть симптомов астмы которых либо нарастали постепенно и не имели явно прогрессирующего характера, либо имели постоянный характер в течение длительного промежутка времени; также ОФВ1 должен был быть более 60% от должных величин.

Критерием исключения стали: обострение БА, прием системных глюкокортикостероидов, острая респираторная вирусная инфекция, гипертоническая болезнь III стадии. Так же в критерии исключения входили пациенты с алкоголизмом; онкологическими заболеваниями; с врожденными или приобретенными пороками сердца, нарушением ритма и проводимости сердца, существенно влияющее на гемодинамику; с травмами и операционными вмешательствами в анамнезе легких и сердца; эндокринными и системными заболеваниями, а так же другими заболеваниями, которые могли существенно влиять на дыхательную и сердечно-сосудистую системы.

Клиническое обследование пациентов включало в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнез жизни. Данные объективного обследования включали оценку морфофункционального состояния органов и систем пациента. Объем получаемой терапии пациентами при БА отмечался как номер ступени, в соответствии со схемой ступенчатого подхода в лечении БА в GINA 2014 года (рисунок 11).

Лабораторные методы исследования включали:

1. Общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, гранулоциты, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, скорость оседания эритроцитов) и общий анализ мочи (рН мочи, белок, осадок мочи).

2. Биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, билирубин общий, билирубин прямой и непрямой, АЛТ, АСТ, общий холестерин).

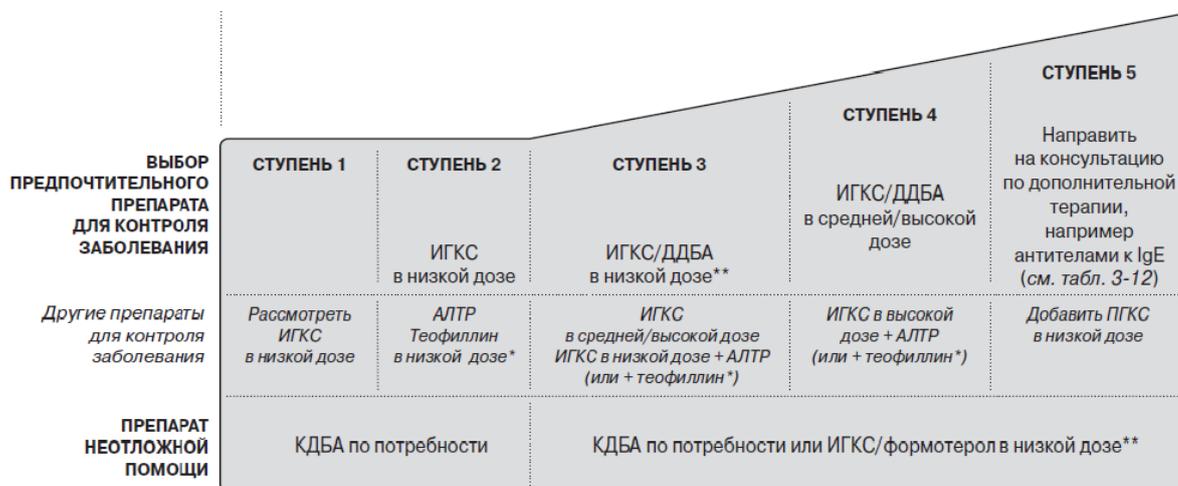


Рис.11. Ступенчатый подход при назначении терапии, направленный на контроль симптомов и минимизацию риска в будущем (цит. по: GINA 2014)

У пациентов оценивалась функция внешнего дыхания методом спирометрии; проводилось исследование суточного мониторирования АД; измерение фракции выдыхаемого оксида азота; проводилось тестирование по опроснику ACQ-5, собирались данные об ошибках при ингалировании лекарственных средств.

В исследовании по оценке техники ингаляции принимало участие 119 пациентов. Из основной группы – 64 человека (53,8%), 29 женщин (45,3%) и 35 мужчины (54,7%), средний возраст $50,4 \pm 2,9$ лет; из группы сравнения – 55 человек (46,2%), из которых: 23 женщина (41,8%) и 32 мужчин (58,2%), средний возраст $49,3 \pm 3,2$ лет.

В изучении эффективности обучения правильного ингалирования лекарственных средств через дозированный аэрозольный ингалятор участвовало 59 пациентов из основной группы и группы сравнения с БА в стадии полного и частичного контроля. Из основной группы участвовало 33 человека, из которых 15 женщин (45,5%) и 18 мужчин (54,5%), средний возраст $51 \pm 3,8$ год; из группы сравнения участвовало 26 человек, из которых 14 мужчин (53,8%) и 12 женщин (46,2%), средний возраст

48,2±2,9 лет. Через 4 недели повторно проходили исследования: сбор жалоб, объективный осмотр, снова собирались данные об ошибках при ингаляции лекарственных средств; оценивалась функция внешнего дыхания, уровень фракции выдыхаемого оксида азота, а так же тестирование по опроснику ACQ-5.

Все пациенты участвовали на добровольной основе, были в полной мере проинформированы о проходящем исследовании и получали информацию о результатах обследований.

2.2. Исследование функции внешнего дыхания

Функция внешнего дыхания оценивалась аппаратом BTL-08 SPIRO PC (BTL, Великобритания). Данный аппарат представляет собой профессиональный пневмотахограф, который подключается к компьютеру через USB-порт и имеет программное обеспечение BTL-08 Win Spiro. На экране монитора в режиме реального времени отражаются кривые поток-объем и объем-время (рисунок 12).



Рис. 12. Пневмотахограф BTL-08 SPIRO PC

Исследование проводилось утром натощак, в положении сидя, до приема лекарственных средств (короткодействующих β_2 -адреномиметиков и антихолинергических веществ за 6 часов до исследования, пролонгированного действия β_2 -адреномиметики и метилксантины - за 12 часов до исследования, пролонгированные антихолинергические препараты (тиотропия бромид) – за 24 часа). Перед дыхательным маневром пациенту проводилась демонстрация правильности исполнения, а так же выдавались инструкции по ходу маневра.

Спирометрия проводилась в день осмотра, при невыполненных условиях проведения на следующий день.

Определялись следующие величины во время спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость потока на разных уровнях ФЖЭЛ (25%, 50% и 75%), величины представлены в процентах от должного.

2.3. Суточное мониторирование артериального давления

Для определения суточного профиля АД в исследовании использовался суточный монитор МД-01-Дон (МЕДИКОМ, Россия), (рисунок 13).



Рис. 13 Суточный монитор МД-01-Дон

Данный монитор имеет осциллометрический метод измерения АД, точность которого соответствует требованиям протокола ESH-2001. Аппарат ставился предпочтительно от 12 до 14 часов дня, исследуемым давались рекомендации не испытывать чрезмерных нагрузок, ограничить употребление крепких чая и кофе, отказаться от алкогольных напитков. После измерения размеров плеча пациента определялась соответствующая манжета аппарата. Мониторинг АД на обеих руках позволял выявить асимметрию, при ее наличии манжета аппарата устанавливалась на руку с большими показателями АД.

Перед началом исследования на информационном дисплее аппарата выставлялся интервал между измерениями - в данном исследовании интервал выбран в 1 час в дневное время и 2 часа в ночное время.

После снятия аппарата данные передавались на персональный компьютер, где при помощи программного обеспечения ОРМАД 3 регистрировалась карта пациента, а так же анализировались полученные данные (рисунок 14).

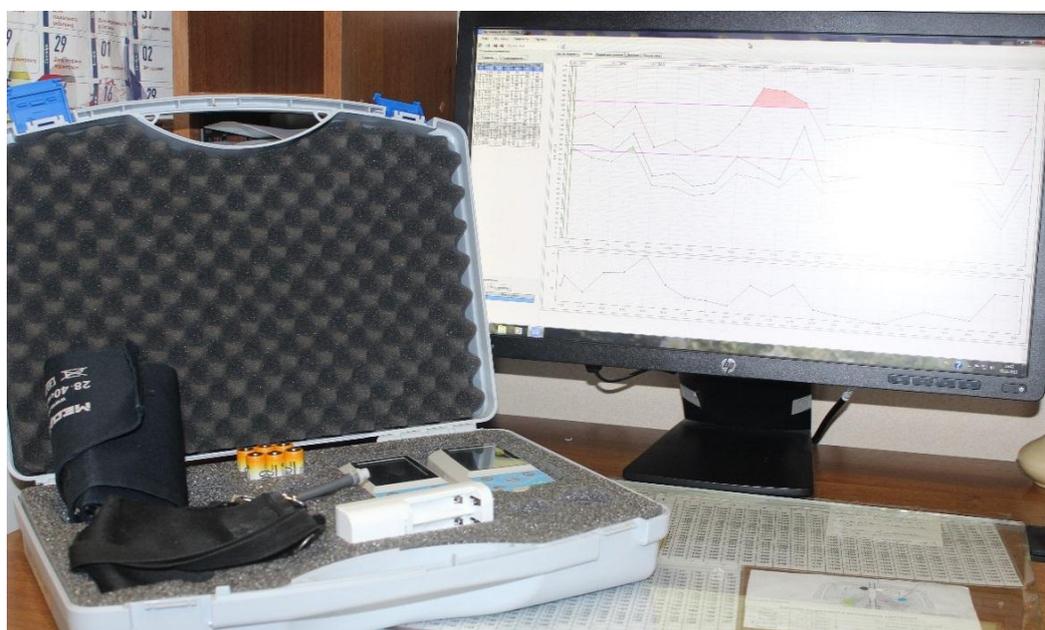


Рис.14. Суточный монитор и программное обеспечение ОРМАД

В результаты исследования входили следующие показатели, измеряемые суточным монитором:

- САД за дневной период, мм рт. ст.

- САД за ночной период, мм рт. ст.
- САД среднее, мм рт. ст.
- ДАД за дневной период, мм рт. ст.
- ДАД за ночной период, мм рт. ст.
- ДАД среднее, мм рт. ст.
- Средний пульс, ударов в минуту.

2.4. Опросник АСQ-5

Для определения контроля БА у исследуемых использовался опросник АСQ-5. В историческом развитии АСQ (Asthma Control Questionnaire) первоначально состоял из 7 вопросов, однако в последствие вопросы об использовании короткодействующих β -агонистов и о функциональных данных исключили, оставив вопросы о 5 наиболее встречающихся симптомах астмы. Каждый пункт опросника имеет значение от 0 до 6 (0 - хороший контроль; 6 - плохой контроль). После тестирования все баллы суммируются и делятся на 5 (количество вопросов), результат $<0,75$ расценивается как хороший контроль, от 0,75 до 1,5 частичный контроль и $>1,5$ – неконтролируемая стадия. Данный опросник валидизирован в нескольких исследованиях и является одним из самых широко распространённых в клинической практике (Авдеев С.Н., 2011). Одним из преимуществ АСQ-5 является малый объем (всего пять вопросов) и длительность периода, за который оцениваются симптомы астмы (неделя). Для пациентов не составляет много времени и усилий для заполнения формы, что в амбулаторных условиях имеет важное значение.

Опросник имеет следующий вид:

- 1) В среднем как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы?
 - 0 Никогда
 - 1 Очень редко
 - 2 Несколько раз
 - 3 Много раз
 - 4 Очень много раз

- 5 Не мог(-ла) спать из-за астмы
- 2) В среднем насколько сильны были симптомы астмы, когда Вы просыпались утром в течение последней недели?
- 0 Симптомов не было
- 1 Очень слабые симптомы
- 2 Слабые симптомы
- 3 Умеренные симптомы
- 4 Довольно сильные симптомы
- 5 Сильные симптомы
- 6 Очень сильные симптомы
- 3) В целом насколько Вы были ограничены в своих профессиональных и повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?
- 0 Совсем не ограничен(-а)
- 1 Чуть-чуть ограничен(-а)
- 2 Немного ограничен(-а)
- 3 Умеренно ограничен(-а)
- 4 Очень ограничен(-а)
- 5 Чрезвычайно ограничен(-а)
- 6 Полностью ограничен(-а)
- 4) В целом была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?
- 0 Одышки не было
- 1 Очень небольшая
- 2 Небольшая
- 3 Умеренная
- 4 Довольно сильная
- 5 Сильная
- 6 Очень сильная
- 5) В целом какую часть времени в течение последней недели у Вас хрипы в груди?
- 0 Никогда
- 1 Очень редко
- 2 Редко
- 3 Иногда
- 4 Значительную часть времени
- 5 Подавляющую часть времени
- 6 Все время

В клинической практике ACQ-5 используется для диагностики контроля симптомов астмы, а так же для выявления изменения контроля

астмы в динамическом наблюдении и прогнозировании риска обострения заболевания (Жестков А.В., Нагаткин Д.А., 2014; Henderson J. et al., 2013).

В данном исследовании опросник ACQ-5 использовался для отбора пациентов с контролируемой и неконтролируемой астмой, а так же для определения изменения контроля астмы.

2.5. Измерение фракции выдыхаемого оксида азота



Рис.15. Газоанализатор NOBreath

Измерение фракции выдыхаемого оксида азота проводилось аппаратом NOBreath фирмы Bedfont Scientific Ltd (Великобритания) (рисунок 15). В портативный набор входит: чехол, прибор NOBreath, расходомер, комплект мундштуков, батарейки (тип АА, 3 штуки), сенсорное перо, руководство по эксплуатации. Прибор имеет электрохимический принцип обнаружения оксида азота, диапазон концентрации, который он может определить: 5 - 300 частей на миллиард или ppb оксида азота. Погрешность измерений составляет ± 5 ppb при значениях ≤ 50 ppb или 10% при значениях > 50 ppb. Одноразовые мундштуки прибора имеют специальный наполнитель, который удерживает влагу выдыхаемого воздуха, способная нанести вред прибору. Расходомер имеет сигнальные метки для достижения и поддержания скорости выдыхаемого воздуха 50 мл/с.

Данный аппарат для измерения FENO соответствует всем рекомендациям ATS/ERS. Прибор NOBreath относится к портативным приборам, однако по точности измерений не уступающий стационарным, что доказано в ряде исследований (Yune S. et al., 2015). Портативность и низкая цена каждого измерения делают данный прибор востребованным не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

Методика определения FENO пациенту предполагала пройти измерение непосредственно перед спирометрией. Рекомендации по подготовке к измерению FENO включают отказ от приема пищи и табакокурения как минимум за час до исследования, а так же проведение до дыхательных маневров спирометрии. Перед исследованиями каждого пациента проводилась автоматическая калибровка аппарата. Пациенту проводился инструктаж и последующая демонстрация процедуры измерения. В методику измерения входят следующие пункты: держать прибор вертикально, информационным дисплеем вверх на уровне лица, после звукового сигнала плотно обхватить губами мундштук (для исключения просачивания воздуха между губами и мундштуком) и сделать выдох, продолжительностью около 12 секунд (длительность выдоха демонстрируется на дисплее заполнением полосы) со скоростью 50 мл/мин (об этом сигнализирует совпадение меток на расходомере). При соблюдении всех правил результат фиксировался в карте пациента. Каждому пациенту предлагалось делать 3 измерения, после чего высчитывалось среднеарифметическое число из результатов и округлялось до единицы. По времени все измерения занимали около 5 - 10 минут, пациенты быстро овладевали техникой выдоха и после исследования не отмечали усталости или утомления. Пациенты, которые не смогли выполнить всех требований для измерения (3 пациента не смогли поддерживать скорость выдоха в 50 мл/мин) в исследование не включались. Все результаты фиксировались в частях на миллиард оксида азота, или ppb.

2.6. Контроль техники ингаляции

Определение правильности ингаляции у пациентов проводилась перед ингалированием сальбутамола для спирометрии с бронходилатационной пробой. Техника ингаляции у пациентов, принимающих через ДАИ такие препараты, как БЕКЛАЗОН 250 мкг/доза; ФОСТЕР 6мкг/100мкг; СЕРЕТИД 25мкг/50мкг, 25мкг/125мкг, 25мкг/250мкг; ФЛИКСОТИД 50мкг, 125мкг, 250мкг, оценивалась по следующим пунктам:

1. Встряхнуть ингалятор.
2. Снять защитный колпачок.
3. Повернуть ингалятор дном вверх.
4. Сделать полный выдох через сомкнутые губы.
5. Плотно обхватить мундштук ингалятора губами.
6. Начиная делать вдох, нажать на дно ингалятора и глубоко вдохнуть лекарство. При этом должно возникнуть ощущение, что лекарство не осталось во рту, а попало в бронхи.
7. Задержать дыхание на 5-10 секунд.
8. Сделать спокойный выдох.
9. Надеть на ингалятор защитный колпачок.

Правильность ингаляции через ДПИ оценивалась в зависимости от типа применяемого ингалятора. При использовании пациентами таких препаратов, как ФОРАДИЛ КОМБИ 12мкг/200мкг, 12мкг/400мкг, техника ингаляции через аэролайзер оценивалась по следующим пунктам:

1. Удалить колпачок и повернуть мундштук по направлению стрелки.
2. Поместить капсулу в ячейку.
3. Держа аэролайзер вертикально, надавить на кнопки и проколоть капсулу.
4. Сделать полный выдох через сомкнутые губы.
5. Плотно обхватить мундштук ингалятора губами.

6. Запрокинув голову чуть назад, сделать быстрый, равномерный, глубокий вдох через рот.
7. Задержать дыхание на высоте вдоха на несколько секунд,
8. Вынуть ингалятор изо рта, сделать спокойный выдох.
9. Убедиться, что в капсуле не осталось порошка, в противном случае повторить ингаляцию с пункта 4. Удалить капсулу, закрыть мундштук, надеть колпачок.

У пациентов, использующих препарат СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК 50мкг/100мкг, 50мкг/250мкг, 50мкг/500мкг, техника оценивалась по следующим пунктам:

1. Открыть ингалятор.
2. Загрузить дозу, нажав на рычажок до щелчка.
3. Сделать полный выдох через сомкнутые губы.
4. Плотно обхватить мундштук ингалятора губами.
5. Сделать быстрый, равномерный, глубокий вдох.
6. Задержать дыхание на высоте вдоха на несколько секунд.
7. Вынуть ингалятор изо рта, сделать спокойный выдох.
8. Закрыть ингалятор.

Техника ингаляции пациентов, которые использовали препараты СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР 4,5мкг/80мкг, 4,5мкг/160мкг, 4,5мкг/320мкг, оценивалась по следующим пунктам:

1. Снять колпачок.
2. Держать ингалятор красным дозатором вниз. Повернуть дозатор до упора в одном направлении, затем до упора в другом, при этом должен раздаваться щелчок.
3. Сделать полный выдох через сомкнутые губы.
4. Плотно обхватить мундштук ингалятора губами.
5. Сделать быстрый, равномерный, глубокий вдох.
6. Задержать дыхание на высоте вдоха на несколько секунд.
7. Вынуть ингалятор изо рта, сделать спокойный выдох.

8. Закрывать ингалятор колпачком.

Пациентам предлагалось прокомментировать и продемонстрировать на пустых ингаляторах технику ингаляции, при несоблюдении пункта пациенту начислялся один бал ошибки.

Для изучения влияния правильности ингаляции на контроль БА, дополнительно были обследованы пациенты, принимающие лекарственные средства через ДАИ. После фиксации врачом-исследователем правильности ингаляции в карте, пациентам проводилось обучение, соответствующее четвертому занятию «Методики проведения занятий для больных бронхиальной астмой в астма-школах» - ингаляционная терапия бронхиальной астмы (Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжевская Н.П., 1997). Данное занятие включает следующие пункты:

1. Правила использования ингалятора.
2. Основные группы препаратов, используемых в ингаляторах и механизм их действия.
3. Принцип подбора ингалятора.
4. Применяемые дозы и симптомы передозировки.
5. Спейсеры.

Через 4 недели после первичного осмотра пациенты вызваны на повторный осмотр. 59 пациентам повторно собраны жалобы, проведен объективный осмотр, проведено тестирование по опроснику ACQ-5, спирометрия, измерение FENO, вновь собрана информация по правильности ингаляции через ДАИ.

2.6. Методы статистического анализа

Все показатели у пациентов были адаптированы для математической обработки. Статистическая обработка фактического материала проводилась на персональном компьютере на программах MS Excel 2007 и «Statistica v. 6.0».

При проведении анализа вида распределения признак считался нормальным, если для критерия Шапиро-Уилка уровень статистической значимости $p > 0,05$. Признаки с нормальным распределением описывались как среднее значение и стандартное отклонение: $M (SD)$.

При отличном от нормального распределения, значения представлялись в виде медиан и указания верхнего и нижнего квартилей их распределения: $Me (Q1-Q2)$.

Статистическую значимость различий двух независимых групп по количественному признаку при распределении признака, отличного от нормального, использовался критерий Манна-Уитни.

Сравнивая исследуемую выборку с популяцией, определялся 95% доверительный интервал полученных показателей. В случае не включения в полученный доверительный интервал медианы стандартизованного популяционного значения, статистически значимыми различия принимались с $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

Всего в исследовании участвовало 158 пациентов, которые прошли комплексное клинико-инструментальное обследование.

Диагноз БА устанавливался на основании жалоб больного, анамнеза заболевания и жизни, данных объективного осмотра, данных лабораторных и инструментальных обследований, в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра, Руководства по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы и Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (GINA 2011, 2014).

Диагноз ГБ устанавливался на основании жалоб больного, анамнеза заболевания и жизни, данных объективного осмотра, данных лабораторных и инструментальных обследований, в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии Министерства здравоохранения Российской Федерации (2013); Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (2010), а также на основании Международной классификации болезней 10 пересмотра.

Основная группа.

В основной группе наблюдался 81 пациент. Из них 28 человек с полным контролем БА (34,6%), 24 человека с частичным контролем (29,6%) и 29 пациентов с неконтролируемым течением БА (35,8%).

Таблица 3

Распределение пациентов по длительности БА в основной группе.

Количество	До 5 лет	От 6 до 10 лет	Более 10 лет
Абс.	20	31	32
%	18,8	29,2	52

Длительность БА в основной группе составила от 2 лет до 31 года и в среднем составила 15[2; 31] лет. Распределение пациентов по длительности БА показано в таблице 3.

Тяжесть БА у пациентов основной группы определялась по критериям GINA пересмотра 2014 года по объему терапии, которая требуется для достижения контроля заболевания (рисунок 11), поэтому степень тяжести определялась только у пациентов с частичным и полным контролем БА (52 пациента). Количество пациентов с легкой степенью БА, которые принимали β_2 -агонисты по потребности или низкие дозы ИГКС или антилейкотриеновых препаратов составило 26 человек (50%); с умеренной тяжестью БА, которые принимали для достижения контроля длительнодействующие β_2 -агонисты в сочетании с низкими дозами ИГКС или средние дозы ИГКС - 21 человек (40,4%); с тяжелой БА, которые принимали для достижения контроля длительнодействующие β_2 -агонисты в сочетании со средними/высокими дозами ИГКС или высокие дозы ИГКС в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов – 5 человек (9,6%). Распределение пациентов по тяжести в процентном отношении с полным и частичным контролем БА основной группы показано в таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациентов с полным и частичным контролем основной группы по тяжести БА.

Степень контроля БА	Тяжесть БА	Количество, %
Полный контроль (n=28)	Легкая (n=14)	50
	Умеренная (n=12)	42,9
	Тяжелая (n=2)	7,1
Частичный контроль (n=24)	Легкая (n=12)	50
	Умеренная (n=9)	37,5
	Тяжелая (n=3)	12,5

Длительность ГБ в основной группе составила от 1 до 9 лет, в среднем 4[1; 9] лет. Распределение пациентов по длительности ГБ показана в таблице 5.

Таблица 5

Распределение пациентов по длительности ГБ

Количество	До 5 лет	Больше 5 лет
Абс.	59	22
%	72,8	27,2

С первой стадией ГБ наблюдалось 46 человек (56,8%), со второй стадией – 35 человек (43,2%).

С первой степенью артериальной гипертензии наблюдалось 18 пациентов (22,3%), со второй степенью 44 пациента (54,3%), с третьей 7 пациентов (23,5%). Распределение по степени артериальной гипертензии показано в таблице 6.

Таблица 6

Распределение пациентов по степени АГ

Количество	1 степени	2 степени	3 степени
Абс.	18	44	18
%	22,2	54,3	23,5

Группа сравнения.

В группе сравнения наблюдалось 77 пациента. Из них 28 человек с полным контролем БА (36,4%), 26 человека с частичным контролем (33,8%) и 23 пациентов с неконтролируемым течением БА (29,8%).

Длительность БА в группе сравнения составила от 2 до 32 лет и в среднем составила 13[2; 32] лет. Распределение пациентов по длительности БА показано в таблице 7.

Таблица 7

Распределение пациентов по длительности БА в основной группе

Количество	До 5 лет	От 6 до 10 лет	Более 10 лет
Абс.	19	24	34
%	24,7	31,2	44,1

Тяжесть БА у пациентов группы сравнения определялась так же, как и у пациентов основной группы. Степень тяжести оценивалась у пациентов с полным и частичным контролем БА (54 человека). С легкой степенью тяжести наблюдался 31 пациент (57,4%), с умеренной степенью тяжести 17 пациентов (31,5%) и с тяжелой степенью 6 пациентов (11,1%).

Распределение пациентов в процентном отношении по тяжести БА в группе сравнения можно проследить в таблице 8.

Таблица 8

Распределение по тяжести БА у пациентов с полным и частичным контролем БА группы сравнения

Степень контроля БА	Тяжесть БА	Количество, (%)
Полный контроль (n=28)	Легкая (n=17)	60,7
	Умеренная (n=8)	28,6
	Тяжелая (n=3)	10,7
Частичный контроль (n=26)	Легкая (n=14)	53,9
	Умеренная (n=9)	34,6
	Тяжелая (n=3)	11,5

3.2. Оценка степени контроля в различных клинических группах

Пациенты с полным контролем БА

В основной группе исследуемых с полным контролем БА (по данным тестирования по опроснику ACQ-5) наблюдалось 28 пациентов. У исследуемых оценивались жалобы на: приступы удушья, кашель, хрипы в груди, заложенность в груди, одышку, головные боли, снижение зрения (сюда же включались жалобы на появление «мушек», «искр» в глазах), сердцебиение. В данный список включены жалобы, которые предъявляли пациенты основной группы, и которые имеют отношение к БА и ГБ.

Частота жалоб у пациентов основной группы с полным контролем БА была следующей: на приступы удушья - жалоб не было; кашель беспокоил 2 человек (7,1%), хрипы в груди отмечали 2 пациента (7,1%), заложенность в груди – жалоб не было; одышка беспокоила 5 пациентов (17,9%), головные боли встречались у 12 человек (42,3%), снижение зрения

наблюдалось у 10 пациентов (35,8%) и сердцебиение беспокоило 13 человек (46,4%). Частоту встречаемых жалоб, а так же сопоставление с частотой жалоб в процентном содержании с группой сравнения можно проследить на рисунке 16.

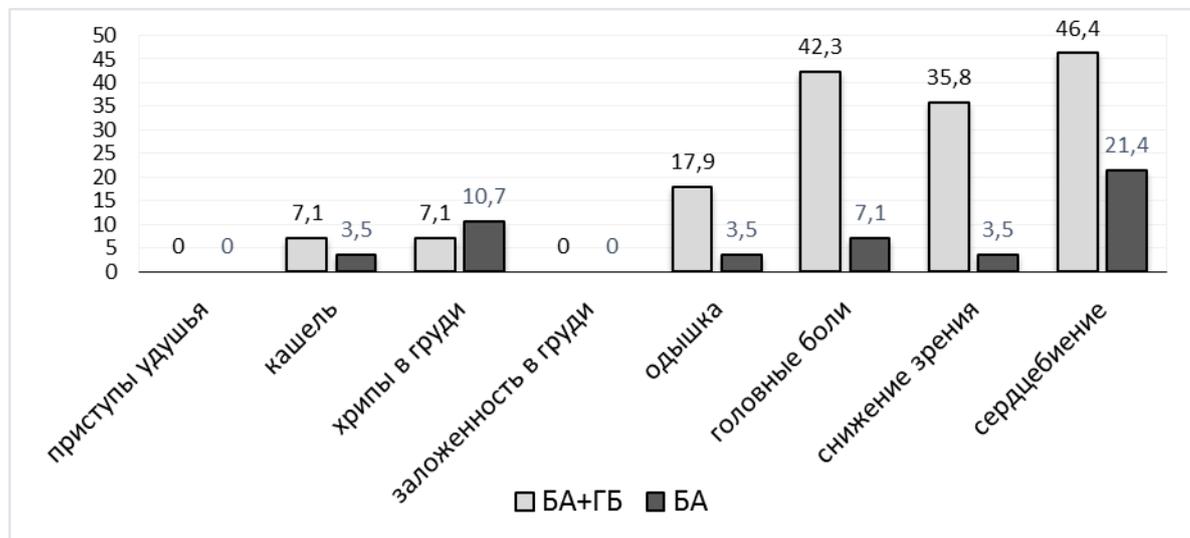


Рис.16. Частота жалоб у пациентов основной и группы сравнения с полным контролем БА

Из данного рисунка видно, что частота респираторных жалоб в основной группе и группе сравнения мала, что соответствует хорошему контролю БА. Несколько больше пациентов в основной группе беспокоила одышка, значительно чаще беспокоили головные боли и жалобы на зрение, а так же сердцебиение. Более частые жалобы на одышку в основной группе можно объяснить тем, что этот симптом является проявлением как БА, так и ГБ. Жалобы на головные боли и снижение зрения более свойственны пациентам с ГБ, поэтому такую разницу в частоте мы нашли закономерной. Жалобы на сердцебиение у пациентов группы с изолированным течением БА можно связать с побочным действием бронходилататоров, а в основной группе сердцебиение так же может быть проявлением ГБ.

При объективном осмотре у пациентов основной группы состояние было удовлетворительное. При аускультации в легких дыхание было везикулярное, хрипов не было, частота дыхательных движений была в пределах 16 - 18 в минуту. У 8 пациентов (28,6%) при осмотре было

повышено АД (более 139 мм рт.ст. систолического АД и/или 89 мм рт.ст. диастолического АД). При перкуссии границы сердца были в норме у 78,6%, расширены влево у 21,4%. При аускультации сердца тоны ясные были у 18 человек (64,3%), приглушены у 10 человек (35,7%), акцент второго тона над аортой выслушивался у 5 пациентов (17,8%). Живот при пальпации был мягким, безболезненным. У пациентов в группе сравнения объективное состояние отличалось нормальными цифрами АД. При аускультации сердца тоны сердца были у 12 человек приглушены (42,9%), у 26 человек ясные (57,1%).

Количество обострений БА за последний год в группах дано в таблице 9.

Таблица 9

Количество обострений БА за последний год.

Количество обострений	БА+ГБ	БА
0	71,5%	78,6%
1	21,4%	21,4%
2	7,1%	0
3 и более	0	0

Количество обострений учитывалось на основании записей в амбулаторной карте и на основании собранного анамнеза (так как не все пациенты обращались за медицинской помощью при обострении, а пользовались заранее разработанным с лечащим врачом планом коррекции лечения). За обострение БА принималось состояние, при котором нарастание симптомов заболевания имело явно прогрессирующий характер, при этом пациенты отмечали пусковые факторы - сезонная аллергия, ОРВИ, физическая нагрузка и другие. В основной группе за прошедший год не было обострений у 20 человек (71,5%), было одно обострение у 6 человек (21,4%) и 2 обострения у 2 пациентов (7,1%). В

группе сравнения не отмечено обострений у 22 человек (78,6%), у 6 человек (21,4%) было 1 обострение.

Средний объем лечения БА, соответствующий ступеням терапии в основной группе составил 2,53[1; 4], в группе сравнения 2,25[1; 4]. Сопоставив средний объем терапии и количество обострений за год, можно проследить тенденцию, что пациентам основной группы труднее удержать контроль БА, чем пациентам группы сравнения.

Показатели функции внешнего дыхания в основной группе и группе сравнения показаны в таблице 10. Средние показатели в сравниваемых группах находятся в пределах нормы.

Таблица 10

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов основной группы (БА+ГБ) и группы сравнения (БА) в стадии полного контроля БА

Показатель, % от должного	БА+ГБ (n=28)	БА (n=28)
ФЖЕЛ	92,2[78,6; 97,4]	95,3[85,2; 105,3]
ОФВ1	89,2[78,1; 95,6]	94,3[83,5; 98,6]*
ОФВ1/ФЖЕЛ	100,4[96,5;106;7]	103,2[96,3; 106,5]
МОС75	83,6[55,3; 98,7]	88,4[63; 95,3]
МОС50	70,2[61,3; 80,5]	78,1[59,3; 87,5]*
МОС25	61,4[52,4;79,8]	61,8[53,2; 89,5]

Примечания: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой БА+ГБ.

Прослеживается тенденция к незначительному снижению показателей ФВД в основной группе; показатели ОФВ1 и МОС50 в группе сравнения оказались достоверно выше, чем в основной группе и составили: ОФВ1 94,3[83,5; 98,6]% и 89,2[78,1; 95,6]% от должного и МОС50 78,1[59,3; 87,5]% и 70,2[61,3; 80,5]% от должного, соответственно. Найденные достоверные различия и тенденции в меньших показателях ФВД у пациентов основной группы можно объяснить отягощающим влиянием ГБ на респираторную систему.

При объективном осмотре у части пациентов с сочетанной патологией выявлено повышенное артериального давления, более точные данные можно проследить по результатам суточного мониторинга артериального давления у исследуемых основной группы и группы сравнения в таблице 11.

Таблица 11

Показатели СМАД у пациентов с полным контролем БА основной группы и группы сравнения.

Показатель	БА+ГБ (n=28)	БА (n=28)
САД день, мм рт.ст.	138[125; 147]	119[104; 131]*
САД ночь, мм рт.ст.	120[103; 134]	108[93; 122]*
САД среднее, мм рт.ст.	134[123; 145]	115[101; 129]*
ДАД день, мм рт.ст.	87[69; 103]	72[56; 80]*
ДАД ночь, мм рт.ст.	73[48; 90]	65,5[51; 81]
ДАД среднее, мм рт.ст.	83[62; 92]	72[59; 79]*
Частота пульса, уд. в мин.	77[64; 93]	71[59; 85]

Примечания: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой БА+ГБ.

В результатах мы получили достоверные различия во многих показателях основной группы и группы сравнения, а именно: САД дневное 138[125; 147] мм рт.ст. и 119[104; 131] мм рт.ст.; САД ночное 120[103; 134] мм рт.ст. и 108[93; 122] мм рт.ст.; САД среднее 134[123; 145] мм рт.ст. и 115[101; 129] мм рт.ст.; ДАД дневное 87[69; 103] мм рт.ст. и 72[56; 80] мм рт.ст. и ДАД среднее 83[62; 92] мм рт.ст. и 72[59; 79] мм рт.ст., соответственно. В показателях ДАД ночное и частоты пульса прослеживается тенденция к увеличению показателей в основной группе. Полученные значения у исследуемых с сочетанным течением БА и ГБ были ожидаемы, что подтвердилось большим количеством показателей,

где найдены достоверные различия, несмотря на то, что пациенты основной группы не прекращали приема антигипертензивных препаратов, которые назначил им лечащий врач.

В нашем исследовании интенсивность воспаления в дыхательных путях мы исследовали при помощи определения фракции выдыхаемого оксида азота. Показатели FENO в основной и группе сравнения, а так же у пациентов с наличием и отсутствием атопии показано в таблице 12. В результате сравнения достоверного различия FENO у пациентов в основной группе и группе сравнения не найдено. В каждой группе найдена тенденция в более высоких показателях FENO у пациентов с наличием атопии, по сравнению с пациентами без атопии: в основной группе 25,5[11; 35] ppb и 15[9; 21] ppb, соответственно; в группе сравнения 25[9; 35] ppb и 17[9; 21] ppb, соответственно. Помимо этого, найдена явная тенденция в более низких значениях FENO у курящих пациентов.

Таблица 12

FENO у пациентов с наличием и отсутствием атопии, а также курящих и некурящих лиц в основной и группе сравнения.

	БА+ГБ	БА
FENO, ppb	(n=28) 19[9; 35]	(n=28) 17,5[9; 35]
FENO у пациентов с атопией, ppb	(n=14) 25,5[11; 35]	(n=14) 25[9; 35]
FENO у пациентов без атопией, ppb	(n=14) 15[9; 21]	(n=14) 17[9; 21]
FENO у некурящих, ppb	(n=20) 22[16; 35]	(n=19) 21[16; 35]
FENO у курильщиков, ppb	(n=8) 11[10; 16]	(n=9) 9[9; 13]

Для уточнения показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с наличием и отсутствием атопии мы исключили курильщиков, результаты приведены в таблице 13.

При сравнении в выборке пациентов без курильщиков показатели FENO оказались выше как у пациентов с атопией, так и без атопии. При этом можно отметить, что у пациентов с атопией показатели FENO

находятся в средних значениях, а у пациентов без атопии в низких значениях.

Таблица 13

FENO у некурящих пациентов с наличием и отсутствием атопии

	БА+ГБ	БА
FENO, ppb у пациентов с атопией	(n=10) 27[23; 35]	(n=10) 32[21; 35]
FENO, ppb у пациентов без атопии	(n=10) 18[16; 21]	(n=9) 17[16; 21]

Резюмируя данный раздел, можно отметить, что пациенты основной группы в стадии полного контроля БА преимущественно имеют жалобы, связанные с проявлением ГБ, респираторные жалобы выражены слабо. При объективном осмотре можно обнаружить повышенные цифры АД, как и на результатах СМАД, показатели ФВД находятся в границах нормы. Показатели FENO увеличены у пациентов с наличием атопии, снижены у курильщиков. Данные лабораторных исследований находятся в пределах нормы и представлены в таблицах 33 и 34.

Пациенты с частичным контролем БА

В основной группе исследуемых с частичным контролем БА наблюдалось 24 пациента.

Частота жалоб у пациентов основной группы с частичным контролем БА была следующей: на приступы удушья жаловались 2 пациента (8,3%); на кашель - 6 пациентов (25%), хрипы в груди отмечали 5 человек (20,8%), заложенность в груди – 2 человека (8,3%); одышка беспокоила 9 пациентов (37,5%), головные боли встречались у 11 пациентов (45,8%), снижение зрения наблюдалось у 10 пациентов (41,7%) и сердцебиение беспокоило 12 человек (50%).

Из полученных данных можно отметить, что у пациентов как с сочетанным течением БА с ГБ, так и у пациентов с изолированным течением БА в стадии частичного контроля частота респираторных жалоб выше, чем у пациентов с полным контролем заболевания.

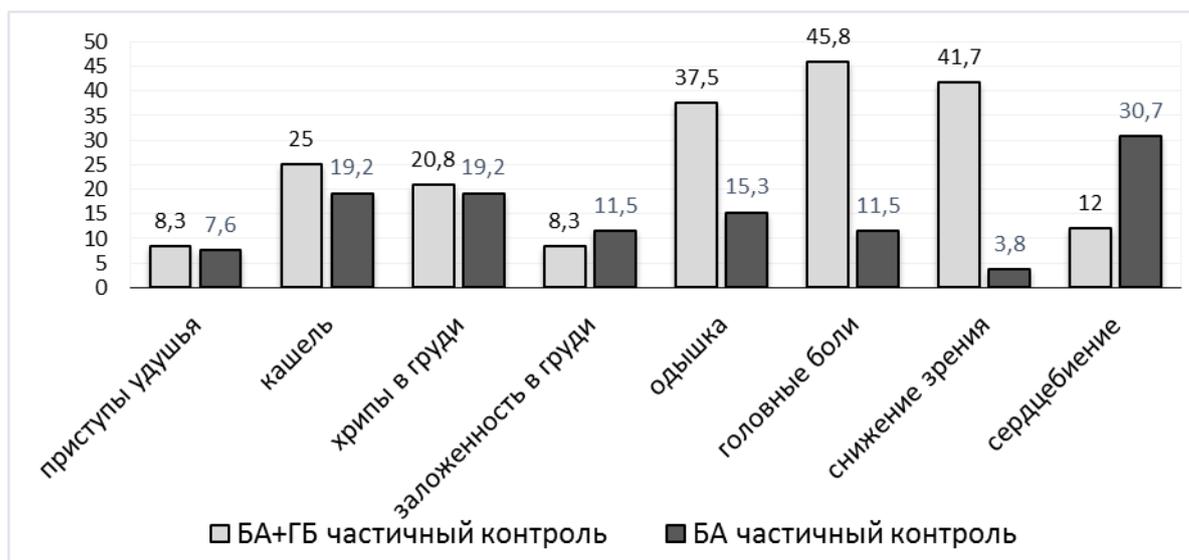


Рис.17. Частота жалоб у пациентов основной и группы сравнения с частичным контролем БА

В жалобах у пациентов с сочетанной патологией появились приступы удушья, возросла частота жалоб (с 7,1% до 25%) на кашель, хрипы в груди (с 7,1% до 20,8%), появились жалобы на заложенность в груди (8,3%); тенденция к росту данных жалоб так же наблюдается и у пациентов с изолированным течением БА. Жалобы на одышку значительно выросли у пациентов основной группы (с 17,9% до 37,5%) и встречались чаще других респираторных жалоб, у пациентов с изолированным течением БА так же отмечено повышение частоты встречаемости одышки (с 3,5% до 15,3%), однако значения намного ниже, чем в основной группе. Жалобы на головные боли, снижение зрения, сердцебиение у исследуемых с частичным контролем БА так же остались свойственны пациентам с сочетанной патологией, значительных изменений по сравнению с частотой жалоб у пациентов с полным контролем БА не произошло.

При объективном осмотре у пациентов основной группы с частичным контролем БА состояние было удовлетворительное. При аускультации в легких дыхание везикулярное, у 5 пациентов (20,8%) зарегистрированы единичные сухие хрипы в нижних отделах легких при форсированном выдохе, частота дыхательных движений была в пределах 16 - 18 в минуту. У 9 пациентов (37,5%) при осмотре было повышено АД

(более 139 мм рт. ст. систолического АД и/или 89 мм рт. ст. диастолического АД). При перкуссии границы сердца были в норме у 75%, расширены влево у 25%. При аускультации сердца тоны ясные были у 18 человек (75%), приглушены у 10 человек (25%), акцент второго тона над аортой выслушивался у 6 пациентов (16,7%). Живот при пальпации был мягким, безболезненным.

У пациентов в группе сравнения объективное состояние было удовлетворительное, в легких дыхание везикулярное, у 5 исследуемых (23%) зарегистрированы единичные сухие хрипы в нижних отделах легких при форсированном выдохе, частота дыхательных движений была в пределах 16 - 18 в минуту. При осмотре цифры АД были у всех в пределах нормы. При аускультации сердца тоны были у 12 человек приглушены (38,5%), у 16 человек ясные (61,5%).

В сравнении с объективным состоянием пациентов с полным контролем БА, у исследуемых с частичным контролем можно выявить единичные сухие хрипы при форсированном выдохе. Повышенные цифры АД остаются свойственны так же пациентам с сочетанной патологией.

Таблица 14

Количество обострений БА за последний год у пациентов с частичным контролем.

Количество обострений	БА+ГБ	БА
0	58,3% (n=14)	61,5% (n=16)
1	25% (n=6)	26,9% (n=7)
2	16,6% (n=3)	7,7% (n=2)
3 и более	4,2% (n=1)	0

Количество обострений бронхиальной астмы за последний год в группах дано в таблице 14. Основные показатели по количеству обострений в основной группе с частичным контролем за последний год составили: отсутствие обострений - 14 человек (58,3%), 1 обострение - 6

человек (25%), 2 обострения – 3 человека (16,6%), 3 обострения – 1 человек (4,2%).

Средний объем получаемой терапии БА, соответствующий ступеням терапии в основной группе составил 2,54[1; 4], в группе сравнения 2,46[1; 4].

Показатели функции внешнего дыхания в основной группе и группе сравнения показаны в таблице 15.

Средние показатели ФВД в основной группе и группе сравнения находятся в пределах нормы. Найдены достоверно более высокие значения в группе с изолированным течением БА по показателям ОФВ1 и МОС75 в сравнении с группой с сочетанным течением БА и ГБ: ОФВ1 91[75,6; 98,5] и 85,2[72,7; 92,3]% от должного; МОС75 85,2[72,7; 92,3] и 79,7[63,4; 91]% от должного, соответственно. По остальным показателям прослеживается тенденция к более низким результатам в основной группе, чем в группе сравнения.

Таблица 15

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов основной группы (БА+ГБ) и группы сравнения (БА) в стадии частичного контроля БА

Показатель, % от должного	БА+ГБ (n=24)	БА (n=26)
ФЖЕЛ	87,7[72,5; 96,25]	92,6[76,3; 98,6]
ОФВ1	85,2[72,7; 92,3]	91[75,6; 98,5]*
ОФВ1/ФЖЕЛ	101,4[88,7;109,3]	103,4[94,2; 109,3]
МОС75	79,7[63,4; 91]	85,2[72,7; 92,3]]*
МОС50	69,8[57,5; 71,4]	71,3[60,5; 82,4]
МОС25	59,2[51,2;71,4]	60,9[53,2; 72,5]

Примечания: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой БА+ГБ

Продолжая изучать показатели СМАД, мы снова пришли к ожидаемым результатам, которые представлены в таблице 16. В результатах мы получили достоверно более высокие показатели в

основной группе: САД дневное (139[129; 148] и 122[107; 131] мм рт. ст., соответственно); САД ночное (119[109; 129] и 102[91; 127] мм рт. ст., соответственно); САД среднее (135[126; 140] и 116[107; 131] мм рт. ст., соответственно); ДАД дневное (86[75; 91] и 73[62; 88] мм рт. ст., соответственно); ДАД среднее (82[61; 84] и 73[61; 85] мм рт. ст., соответственно). Явных тенденций и достоверных различий в показателях СМАД между пациентами одинаковых групп с полным и частичным контролем мы не нашли.

Таблица 16

Значения СМАД у пациентов с частичным контролем БА в основной группе и группе сравнения

Показатель	БА+ГБ (n=24)	БА (n=26)
САД день, мм рт.ст.	139[129; 148]	122[107; 131]*
САД ночь, мм рт.ст.	119[109; 129]	102[91; 127]*
САД среднее, мм рт.ст.	135[126; 140]	116[107; 131]*
ДАД день, мм рт.ст.	86[75; 91]	73[62; 88]*
ДАД ночь, мм рт.ст.	73[61; 84]	60,5[53; 80]
ДАД среднее, мм рт.ст.	82[61; 84]	73[61; 85]*
Частота пульса, уд. в мин.	78[65; 89]	76[69; 82]

Примечания: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой БА+ГБ.

Таблица 17

FENO у пациентов с наличием и отсутствием атопии, а также курящих и некурящих лиц в основной и группе сравнения

	БА+ГБ	БА
FENO, ppb	(n=24) 22[11; 41]	(n=26) 20,5[8; 42]
FENO у пациентов с атопией, ppb	(n=14) 27[12; 41]	(n=14) 26,5[8; 42]
FENO у пациентов без атопией, ppb	(n=10) 18 [11; 21]	(n=12) 18,5[10; 21]
FENO у некурящих, ppb	(n=20) 25,5[17; 35]	(n=21) 21[11; 41]
FENO у курильщиков, ppb	(n=4) 11,5[11; 13]	(n=5) 10[8; 13]

Результаты определения фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с частичным контролем оказались схожими с таковыми у пациентов с полным контролем БА и представлены в таблице 17.

В результатах в каждой группе выявлена явная тенденция к более высоким показателям FENO у пациентов с наличием атопии. Как и у пациентов с полным контролем БА, найдена явная тенденция в более низких значениях FENO у курящих пациентов. Дальнейшее изучение FENO у пациентов с наличием и отсутствием атопии с исключением курильщиков приведены в таблице 18.

Таблица 18

FENO у некурящих пациентов с наличием и отсутствием атопии

	БА+ГБ	БА
FENO, ppb у пациентов с атопией	(n=12) 27,5[23; 41]	(n=11) 33[21; 42]
FENO, ppb у пациентов без атопии	(n=8) 18,5[17; 21]	(n=10) 19[16; 21]

Тенденции схожи с результатами в группе пациентов с полным контролем бронхиальной астмы: значения фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с наличием атопии преобладают над значениями у пациентов без атопии и выросли после исключения из выборки курильщиков.

Резюмируя результаты исследований у пациентов основной группы с частичным контролем и полным контролем БА можно подчеркнуть следующие моменты. Частота респираторных жалоб у пациентов с частичным контролем увеличилась, преобладают жалобы на одышку; увеличилось количество обострений БА. При объективном осмотре выслушивались при аускультации легких единичные сухие хрипы. Средние показатели ФВД снижены, чем у пациентов с полным контролем БА, но находятся в пределах нормы, существенной динамики в показателях СМАД не выявлено. FENO повышено у пациентов с атопией, снижено у курильщиков.

Пациенты с неконтролируемой БА

В основной группе исследуемых с неконтролируемой БА наблюдалось 29 пациента, в группе сравнения 23 человека.

Частота жалоб у пациентов основной группы с неконтролируемой БА была следующей: на приступы удушья - 16 человек (55,2%); на кашель - 20 человека (68,9%), хрипы в груди - 18 человек (62,1%), заложенность в груди - 13 человек (44,8%); одышка - 21 пациента (86,2%), головные боли - 19 пациентов (65,5%), снижение зрения - 16 пациентов (55,2%), сердцебиение - 22 человека (75,8%).

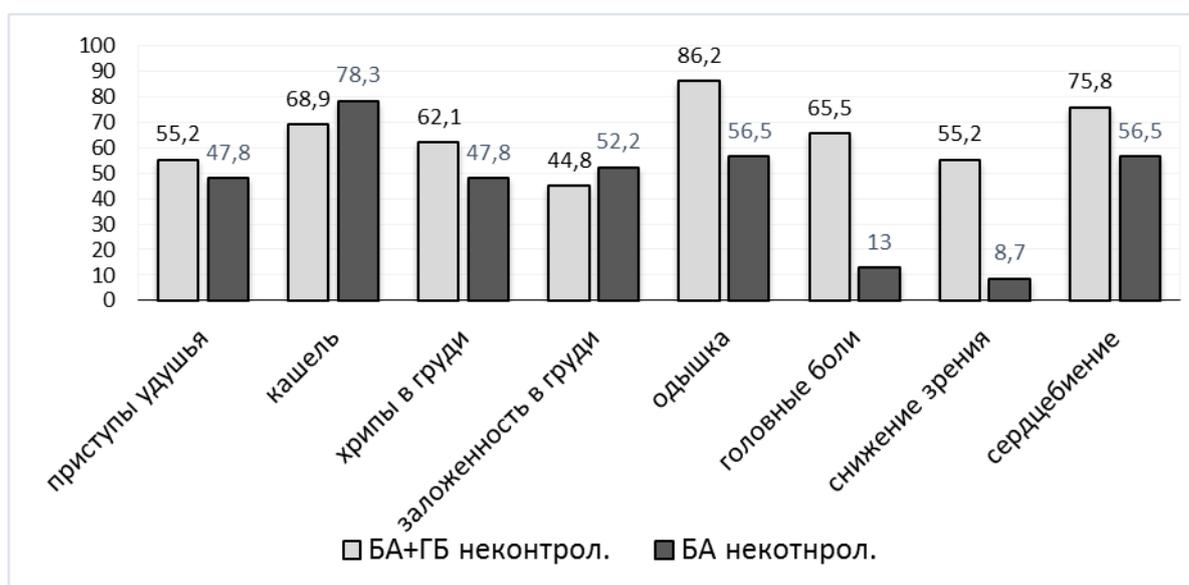


Рис. 18. Частота жалоб у пациентов с неконтролируемой БА в основной группе (БА+ГБ) и группе контроля (БА)

Сравнение частоты жалоб у пациентов основной группы и группы контроля можно проследить на рисунке 20. Частота респираторных жалоб, а именно на приступы удушья, кашель и хрипы в груди у пациентов с БА в сочетании с ГБ и у пациентов с изолированной БА схожи, существенным оказалось различие по частоте встречаемости одышки, которая встречалась у исследуемых с сочетанной патологией гораздо чаще, чем у исследуемых группы сравнения. Как и предполагалось, жалобы, свойственные ГБ преобладали у пациентов основной группы, где жалобы на головные боли и снижение зрения встречались гораздо чаще. Жалобы на

сердцебиение встречались часто у всех исследуемых, однако в основной группе несколько чаще.

При объективном осмотре у пациентов основной группы состояние удовлетворительное, в легких дыхание везикулярное, ослабленное у 16 человек (55,2%), с жестким оттенком у 5 человек (17,2%), сухие хрипы были у 11 человек (37,9%), частота дыхательных движений была в пределах 17 - 19 в минуту. У 19 пациентов (65,57%) при осмотре было повышено АД (более 139 мм рт.ст. систолического АД и/или 89 мм рт.ст. диастолического АД). При перкуссии границы сердца были в норме у 72,4%, расширены влево у 27,6%. При аускультации сердца тоны ясные были у 17 человек (58,6%), приглушены у 12 человек (41,3%), акцент второго над аортой выслушивался у 13 человек (44,8%). Живот при пальпации был мягким, безболезненным.

У пациентов в группе сравнения объективное состояние отличалось нормальными цифрами АД. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослабленное у 7 человек (30,4%), с жестким оттенком у 4 человек (17,4%), сухие хрипы были у 11 пациентов (47,8%), частота дыхательных движений в пределах 16 - 19 в минуту. Тоны сердца были у 5 человек приглушены (21,7%), у 17 человек ясные (78,3%).

Количество обострений БА за последний год в группах дано в таблице 19.

Таблица 19

Количество обострений БА за последний год

Количество обострений	БА+ГБ	БА
0	48,2%	56,5%
1	27,6%	21,7%
2	13,9%	13,1%
3 и более	10,3%	8,7%

Показатели функции внешнего дыхания в основной группе и группе сравнения показаны в таблице 20.

Таблица 20

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов основной группы (БА+ГБ) и группы сравнения (БА) с неконтролируемой БА

Показатель, % от должного	БА+ГБ (n=29)	БА (n=23)
ФЖЕЛ	76,5[72,9; 86]	79,1[75,6; 91,4]*
ОФВ1	70,7[61,7; 77,5]	73,4[65,3; 80,5]*
ОФВ1/ФЖЕЛ	93,2[81,6;101,7]	94,3[88,4; 102,3]
МОС75	68,4[54,6; 78,6]	69,7[54,9; 79,9]
МОС50	59,9[50,3; 73,7]	64[50,24; 74,6]
МОС25	53,4[41,2;67,3]	52,2[42,2; 68,2]

Примечания: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой БА+ГБ.

Найдены достоверные различия в основных показателях ФВД у пациентов основной группы и группы сравнения; ФЖЕЛ у пациентов с сочетанным течением БА с ГБ достоверно ниже, чем у пациентов с изолированным БА и составляет 76,5[72,9; 86] и 79,1[75,6; 91,4]% от должного, соответственно; ОФВ1 так же достоверно ниже и составляет 70,7[61,7; 77,5] и 73,4[65,3; 80,5]% от должного, соответственно. Остальные показатели: отношение ОФВ1/ФЖЕЛ, МОС75, МОС50, МОС25 имеют тенденцию к более высоким значениям в группе сравнения, чем в основной.

Значения СМАД в основной группе и группе сравнения показаны в таблице 21. Кроме средней частоты пульса, все показатели СМАД в основной группе достоверно выше, чем в группе сравнения. Частота пульса в основной группе имеет тенденцию к более высоким значениям, чем в группе сравнения и составляет 80[68; 97] и 78[61; 87] ударов в минуту.

Фракция выдыхаемого оксида азота в основной и группе сравнения с неконтролируемой БА, а так же у пациентов с наличием и отсутствием атопии показано в таблице 22.

Таблица 21

Значения СМАД в основной группе и группе сравнения

Показатель	БА+ГБ (n=29)	БА (n=23)
САД день, мм рт.ст.	140[130; 149]	116,5[107; 124]*
САД ночь, мм рт.ст.	119[109; 127]	106[93; 117]*
САД среднее, мм рт.ст.	136[128; 143]	111,5[103; 121]*
ДАД день, мм рт.ст.	87,5[75; 91]	72,5[56; 85]*
ДАД ночь, мм рт.ст.	73,5[62; 90]	61[51; 79]*
ДАД среднее, мм рт.ст.	83[62; 84]	70,5[59; 80]*
Частота пульса, уд. в мин.	80[68; 97]	78[61; 87]

Примечания: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой БА+ГБ

Таблица 22

FENO у пациентов с наличием и отсутствием атопии, а также курящих и некурящих лиц в основной и группе сравнения

	БА+ГБ	БА
FENO, ppb	(n=29) 20[11; 51]	(n=23) 21[11; 48]
FENO у пациентов с атопией, ppb	(n=15) 35[13; 51]	(n=13) 34[11; 48]
FENO у пациентов без атопией, ppb	(n=14) 18[11; 21]	(n=10) 19[16; 23]
FENO у некурящих, ppb	(n=24) 21[16; 51]	(n=19) 28[16; 48]
FENO у курильщиков, ppb	(n=5) 13[11; 14]	(n=4) 13 [11; 14]

Как и у пациентов с полным и частичным контролем БА достоверных различий между исследуемыми с неконтролируемой БА основной группы и группы сравнения не найдено. В каждой из групп определена явная тенденция снижения показателей FENO у пациентов с атопией в сравнении с пациентами без атопии - в основной группе 35[13; 51] и 18[11; 21] ppb, соответственно; в группе сравнения 34[11; 48] и 19[16; 23] ppb, соответственно.

Значимые различия выявлены у курильщиков и некурящих пациентов с тенденцией к меньшим значениям FENO у исследуемых с наличием вредных привычек. Для уточнения данных по показателям, в

таблице 23 даны результаты FENO у некурящих исследуемых с наличием и отсутствием атопии.

Таблица 23

FENO у некурящих пациентов с наличием и отсутствием атопии

	БА+ГБ	БА
FENO у пациентов с атопией, ppb	(n=12) 36,5[21; 51]	(n=10) 35[28; 48]
FENO у пациентов без атопии, ppb	(n=12) 18,5[16; 21]	(n=9) 19[16; 21]

Резюмируя результаты исследований у пациентов с неконтролируемым течением БА мы выявили следующие особенности. В обеих группах увеличилась частота встречаемости респираторных жалоб, жалобы на одышку у пациентов первой группы встречаются чаще, чем остальные. При объективном осмотре выслушивались при аускультации легких жесткое дыхание и единичные сухие хрипы. Средние показатели ФВД умеренно снижены, основные показатели: ФЖЕЛ и ОФВ1 достоверно ниже у пациентов у основной группы, чем в группе сравнения. Существенной динамики в показателях СМАД не выявлено. FENO, как и в группах с полным и частичным контролем БА, повышено у пациентов с атопией, снижено у курильщиков.

Определив клиничко-функциональных показатели у пациентов с разным контролем БА, мы сравнили их у исследуемых с сочетанным течением БА с ГБ и у исследуемых с изолированной БА.

На рисунках 19, 20 представлена частота жалоб у пациентов основной и группы сравнения, соответственно. В первой группе можно проследить увеличение частоты респираторных жалоб с уменьшением контроля БА, при этом, жалобы на одышку встречались чаще на всех уровнях контроля. Головные боли, снижение зрения и сердцебиение имели схожую частоту встречаемости при полном и частичном контроле БА и несколько увеличились при неконтролируемом течении.

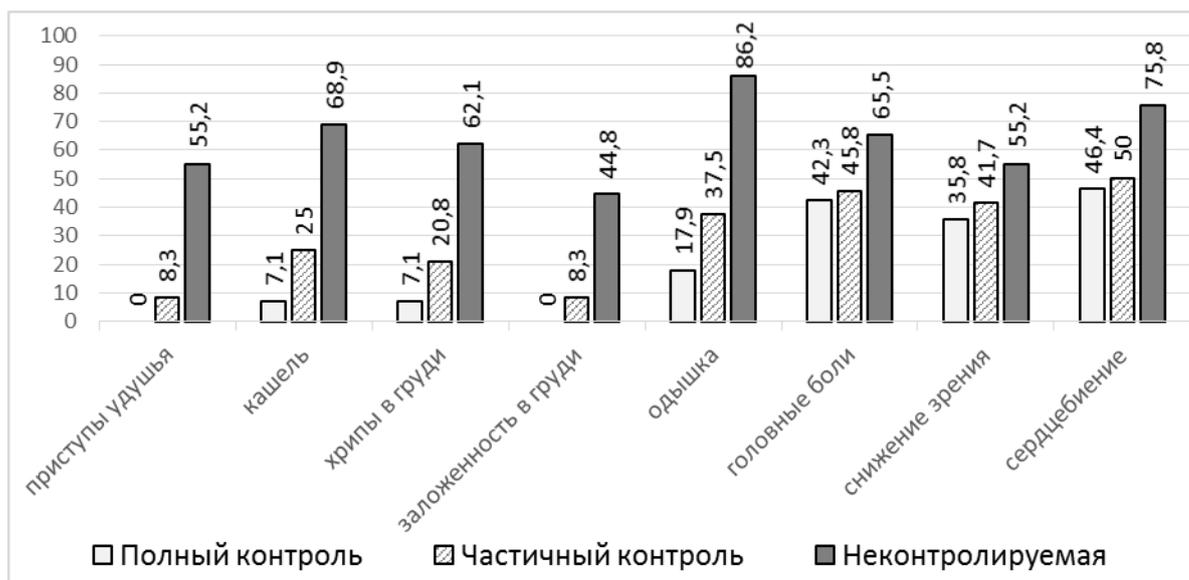


Рис.19. Частота жалоб у пациентов основной группы с разным уровнем контроля БА.

В группе сравнения частота респираторных жалоб так же повышалась со снижением контроля БА, при этом частота одышки была ниже, чем у пациентов первой группы. Так же, вызывает интерес повышение жалоб на сердцебиение с падением уровня контроля БА, что можно связать с более частым приемом бронходилататоров, которые могут вызывать учащение частоты сердечных сокращений.

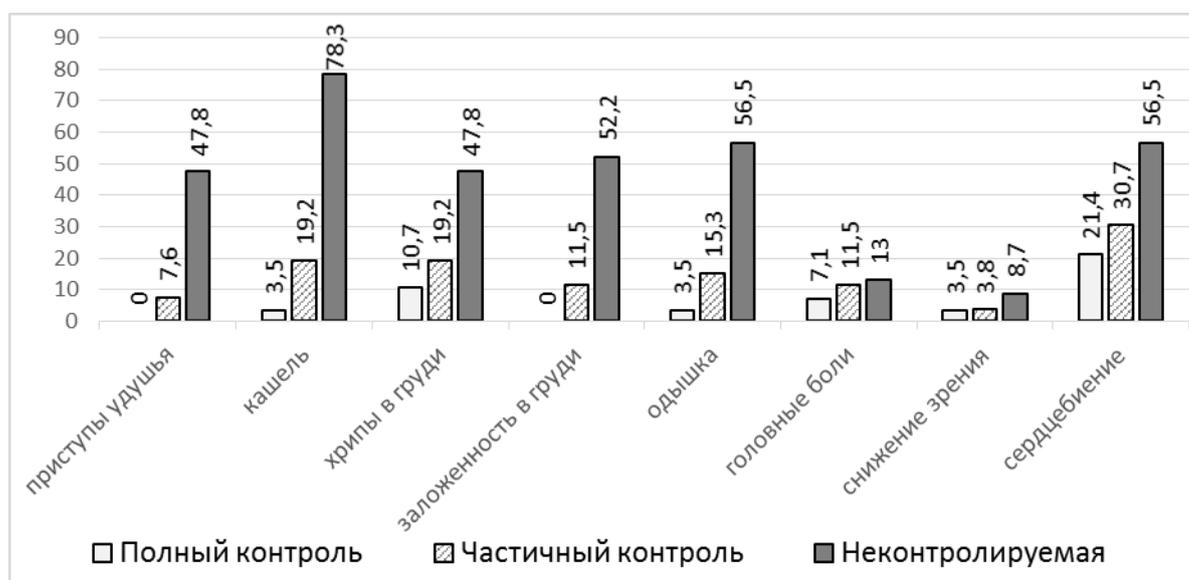


Рис.20. Частота жалоб у пациентов основной группы с разным уровнем контроля БА.

Частоту обострений за год у пациентов с разным уровнем контроля БА в основной и группе сравнения представлена на рисунке 21. Из общих

закономерностей можно отметить, что у пациентов со снижением контроля симптомов БА увеличивается частота обострений, что согласуется с общей концепцией о контроле астмы, представленной в GINA 2014 года. При анализе полученных данных у пациентов основной и группы сравнения мы выявили тенденцию в более высоких показателях количества обострений за год у исследуемых с сочетанным течением БА с ГБ. В клинической практике это можно расценивать, что при сочетании БА с ГБ риск обострения астмы выше, чем у пациентов без ГБ.

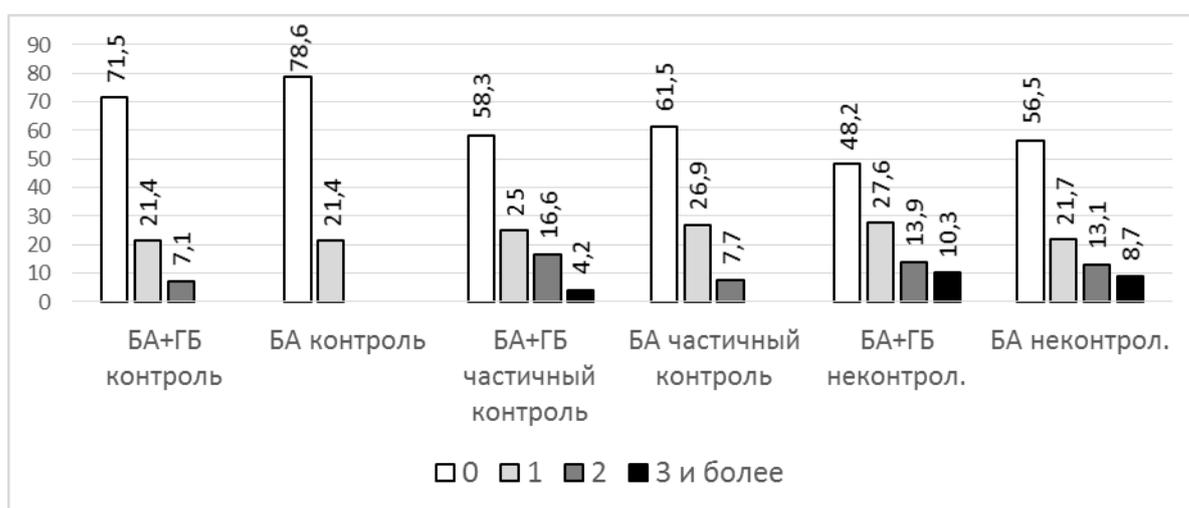


Рис.21. Частота обострений БА в основной группе и группе сравнения (частота обострений указана в % указанной подгруппы)

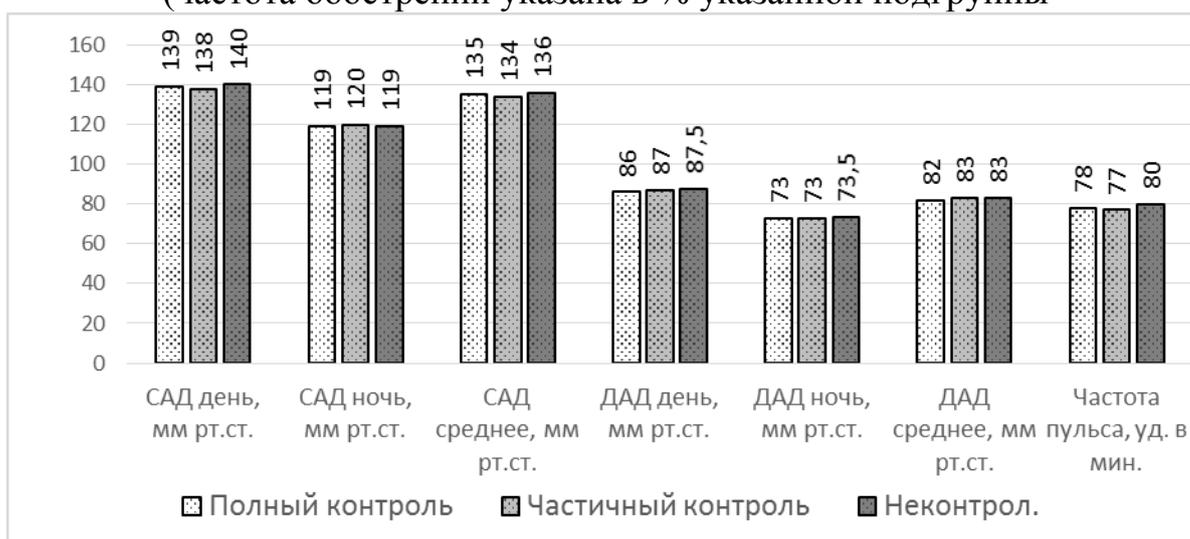


Рис.22. Показатели СМАД у пациентов с разным уровнем контроля БА в основной группе.

В исследовании мы получили данные о повышенных значениях СМАД у пациентов основной группы, что было вполне ожидаемо,

определенный интерес был в динамике показателей СМАД у исследуемых с разным контролем БА (рисунок 22).

Достоверных различий и явных тенденций нам выявить не удалось, возможно, это связано с тем, что пациенты постоянно принимали антигипертензивные препараты.

FENO в группах составила: в основной 20,3 ppb, в группе сравнения 19,6 ppb, достоверных различий не найдено, показатели лежат в пределах низких значений. Различия FENO в группах у пациентов с разным контролем БА показана на рисунке 23.

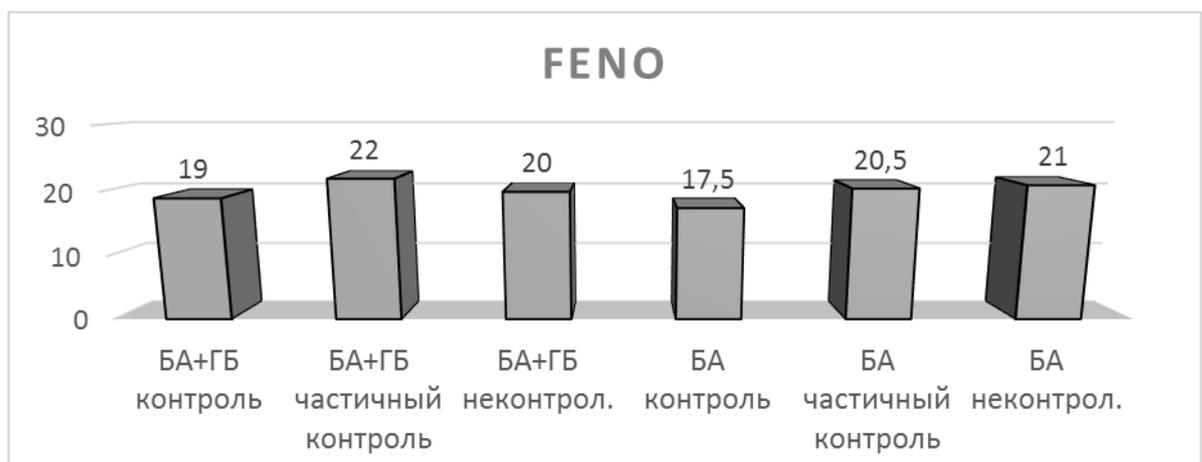


Рис.23. FENO у пациентов с разным уровня контроля в основной и группе сравнения

Средние показатели так же были в низких значениях, достоверных различий и значимых тенденций не найдено. При дальнейшем анализе мы выявили достоверно более высокие показатели фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с атопией в сравнении с пациентами без атопии, которые составили: (n=84) 29,1[8; 51]ppb и (n=74) 17,6[9; 23] (p<0,05). Помимо этого, достоверно более высокие показатели FENO мы определили у пациентов с атопией как в первой группе, так и во второй группе, в сравнении с пациентами без атопии, которые составили в основной группе: (n=43) 29,1[9; 51] ppb и (n=38) 17[9;21] ppb (p<0,05); в группе сравнения: (n=37) 28,5[8; 48]ppb и (n=36) 18,1[9; 23] ppb (p<0,05), соответственно. FENO у пациентов с наличием и отсутствием атопии при разном контроле БА показана на рисунке 24.

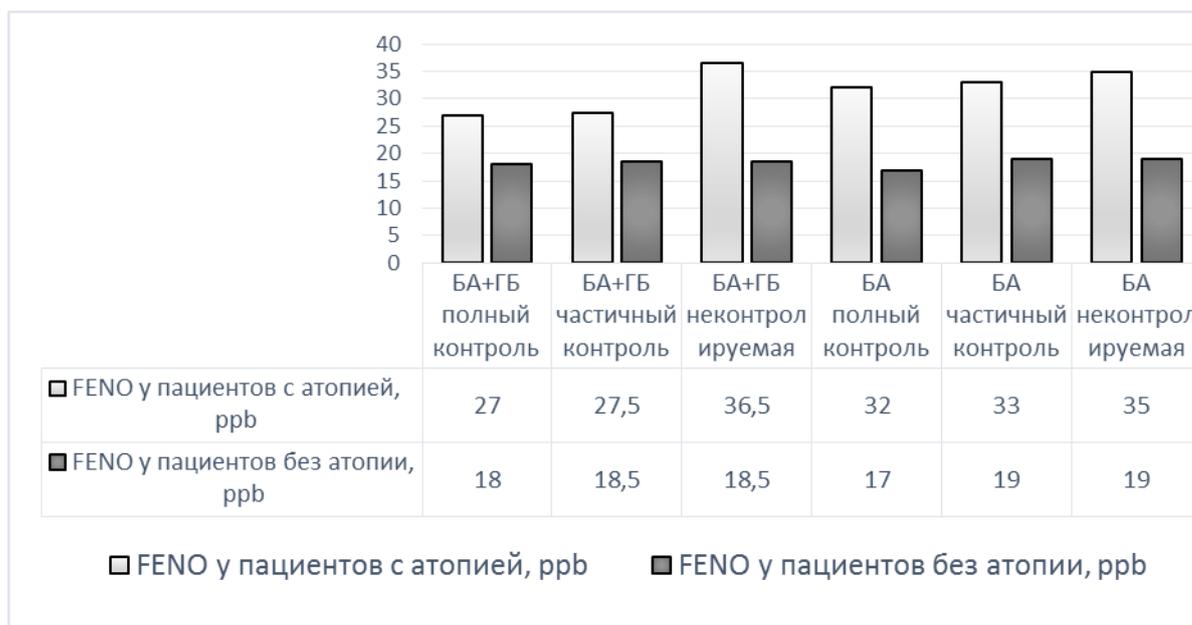


Рис.24. FENO у пациентов с наличием и отсутствием атопии при разном контроле БА

Анализ показателей FENO выявил достоверно более высокие показатели у некурящих лиц в сравнении с курильщиками, которые составили (n=123) 23,05 [11; 51] ррб у некурящих и (n=35) 11,2 [9; 16] ррб у курильщиков ($p < 0,05$). В основной и группе сравнения также найдены достоверно более высокие показатели FENO у некурящих, чем у курильщиков, которые составили в основной группе: (n=64) 22,8[16;51] ррб и (n=17) 11,8[10;16] ррб, ($p < 0,05$) и в группе сравнения: (n=59) 23,3[11; 48] ррб и (n=18) 10,6[10; 14] ррб, ($p < 0,05$), соответственно.

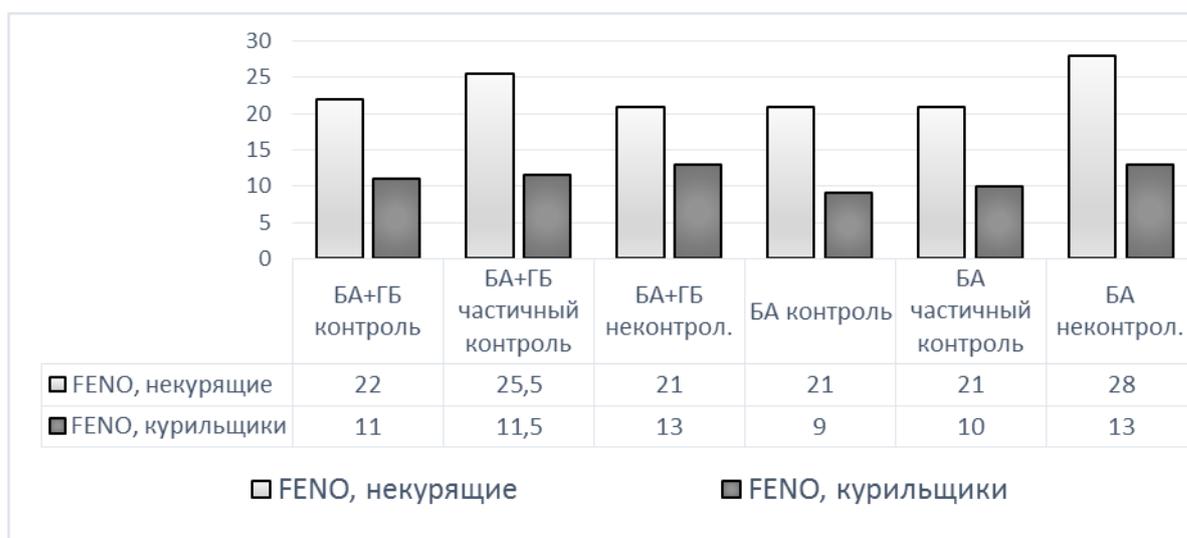


Рис.25. FENO у курильщиков и некурящих при разном уровне контроля БА (результаты даны в ррб)

Показатели FENO у курильщиков и некурящих при разном уровне контроля БА показана на рисунке 25.

При анализе FENO у пациентов с разным объемом терапии мы выявили тенденцию в более высоких показателях у пациентов с наличием атопии на первой ступени терапии БА, чем на других ступенях. Пациенты на первой ступени не получали в терапии ИГКС, эти данные согласуются с представлениями о действии ИГКС на NO-синтазы и на фракцию выдыхаемого оксида азота. Данные о FENO в разных группах при разном объеме терапии показаны в таблице 24.

Таблица 24

Уровни FENO у пациентов с разным объемом получаемой терапии

Ступень терапии	БА+ГБ, FENO, ppb		БА, FENO, ppb	
	С атопией	Без атопии	С атопией	Без атопии
1	(n=6) 39±1,7	(n=5) 18±1,4	(n=10) 38±0,5	(n=7) 19±1,09
2	(n=15) 29±2,8	(n=12) 19±1,8	(n=12) 28±2,9	(n=12) 17,5±2,3
3	(n=16) 28,5±2,7	(n=12) 15±1,4	(n=11) 25,5±2,9	(n=11) 17±2,8
4	(n=6) 26 ±2,6	(n=9) 16±2,9	(n=8) 24±1,9	(n=6) 17

Из этих данных мы находим, что самым ценным измерением FENO будет у пациентов, не принимающих ИГКС, в том числе в первичной диагностике БА. Ниже мы приводим клинический пример, где описаны особенности жалоб и клинического применения метода определения уровня выдыхаемого оксида азота у пациента с сочетанным течением БА с ГБ.

Пример

В амбулаторном порядке к пульмонологу обратилась пациентка 49 лет с жалобами на головокружение, периодические головные боли в затылочной области; одышку при незначительной физической нагрузке; эпизоды «тяжелого» дыхания как в дневное, так и в ночное время; плохой сон и общее тревожное состояние.

Из анамнеза: 3 года наблюдается с гипертонической болезнью II стадии, артериальной гипертензией 2 степени с максимальными цифрами АД до 170/100 мм рт. ст. Вредные привычки отрицает, не замужем, имеется один ребенок. Около года беспокоят эпизоды «тяжелого» дыхания, одышки при физической нагрузке. Эти жалобы сама связывает с волнением, тревожностью, повышением АД. В течение года 6 раз была на приеме у участкового терапевта, где выставлялся диагноз: гипертоническая болезнь II стадии 2 степени, риск 2. Наблюдалась у невролога с диагнозом: цереброваскулярная болезнь: дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, вследствие гипертонической болезни, синдром вестибулопатии. У психотерапевта наблюдалась с диагнозом: невротический синдром на фоне неврастении. Гинеколог на последнем приеме выставил диагноз: климактерический синдром. Постоянно принимает антигипертензивные препараты. Направлена к пульмонологу для консультации и уточнения диагноза.

Пациентка возбуждена, во время речи активно жестикулирует руками, сумбурно объясняет свое состояние и перечисляет жалобы. Речь часто прерывается глубокими вздохами. Кожные покровы бледные с периодическими проявлениями пятен красного цвета. Общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 145/90 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений 92 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, отеков нет. Рекомендовано проведение спирографии. При проведении спирографии пациентка с трудом осваивала дыхательные маневры, предъявляла жалобы на затруднение выполнения требуемых операций. Получены результаты, основные из которых: ФЖЕЛ - 78% от должного; ОФВ1 - 69% от должного. С последующей пробой с бронходилататором получен прирост ОФВ1 в 12%. Перед спирометрией проведено измерение FENO с результатами 64 ppb. Оценивая сомнительные результаты спирографии и

высокие значения FENO выставлен предварительный диагноз: бронхиальная астма. Рекомендована консультация аллерголога; назначено лечение: по 2 ингаляции 2 раза в день (утром и вечером) беклазона 250 мкг и сальбутамол 100 мкг по 2 ингаляции при затруднении дыхания. Через 2 недели на повторном приеме пациентка отметила уменьшение респираторных симптомов в ночное и утреннее время, а так же уменьшение одышки при физической нагрузке. При проведении скарификационных проб выявлена аллергическая реакция на клещей домашней пыли. Респираторные симптомы в дневное время сохранялись, отмечала их при волнении. FENO при повторном измерении было 41 ppb. В дальнейшем, через 3 месяца наблюдения пациентка отмечает явное улучшение самочувствия в виде отсутствия ночных и утренних респираторных симптомов затрудненного дыхания, уменьшения одышки при физической нагрузке и улучшения сна. По прошествии 3 месяцев наблюдений с первичного приема значения FENO составляли 24 ppb, базисная терапия ИГКС снижена до 1 ингаляции беклазона 250 мкг 2 раза в день - утром и вечером. Пациентка поставлена на учет у пульмонолога с диагнозом бронхиальная астма, а так же продолжала наблюдаться у психотерапевта.

Данный клинический пример позволил продемонстрировать ценность FENO в диагностике и лечении бронхиальной астмы в сочетании с коморбидной патологией. У данной пациентки респираторные симптомы могли быть проявлениям сразу нескольких заболеваний: гипертонической болезни, невротического синдрома на фоне неврастении и патологии дыхательной системы, что привело к затруднению диагностического поиска. Психоэмоциональное состояние пациентки, затруднение при выполнении дыхательных маневров поставили под сомнение результаты спирометрии. Результаты измерения фракции выдыхаемого оксида азота, как дополнительного метода диагностики, позволили подтвердить подозрения на наличие бронхолегочной патологии. Легкость и простота

дыхательного маневра при измерении FENO позволила быстро получить результат исследования. За время лечения наблюдалось снижение показателей фракции выдыхаемого оксида азота. Высокие значения FENO так же позволили предположить у пациентки наличие атопии, что подтвердилось на скарификационной пробе.

3.3. Влияние техники ингаляции на контроль бронхиальной астмы.

В исследовании по определению правильности техники ингаляции вошло 139 человек с разным уровнем контроля симптомов БА, 74 пациента из основной группы и 65 пациентов из группы сравнения.

Таблица 25

Количество пациентов основной группы и группы сравнения,
использующие ДАИ и ДПИ

Тип ингалятора	Всего пациентов	БА+ГБ	БА
ДАИ	107 (77%)	60	47
ДПИ	32 (23%)	14	18

Распределение пациентов, которые использовали ДАИ и ДПИ в основной и группе сравнения показано в таблице 25.

В результатах анализа мы получили, что разное количество ошибок допускали 76 человек, или 54,7% от общего количества исследуемых. В основной группе сделали ошибки при ингаляции 40 человек, или 54,5% от числа исследуемых в группе, из которых, 33 человека, использующих ДАИ (55% от исследуемых в группе, использующих ДАИ) и 7 человека, использующих ДПИ (50% от исследуемых в группе, использующих ДПИ). В группе сравнения ошибки допустили 36 человека, или 55,4% от исследуемых в группе, из которых 26 человек, использующих ДАИ (55,3% от исследуемых в группе, использующих ДАИ), и 10 человек, использующих ДПИ (55,5%, от исследуемых в группе, использующих ДПИ). Из самых частых ошибок при использовании ДАИ можно отметить: не встряхивали ДАИ перед использованием, нескоординированная активация ингалятора с началом вдоха, резкий вдох при ингаляции, не задерживали дыхание после ингаляции. У пациентов, использующих ДПИ,

из ошибок можно отметить отсутствие резкого равномерного вдоха и отсутствие задержки дыхания на глубине вдоха.

Учитывая значительное количество ошибок при ингаляции лекарственных средств, мы решили провести исследование по оценке влияния техники ингаляции на контроль БА у пациентов, использующих ДАИ.

Таблица 26

Распределение пациентов в группе по атопии и уровню контроля заболевания

БА+ГБ (n=33)	Атопия (n=18)	Полный контроль (n=9)
		Частичный контроль (n=9)
	Без атопии (n=15)	Полный контроль (n=9)
		Частичный контроль (n=6)
БА (n=26)	Атопия (n=15)	Полный контроль (n=7)
		Частичный контроль (n=7)
	Без атопии (n=11)	Полный контроль (n=6)
		Частичный контроль (n=5)

В группу для определения влияния правильности ингаляции на контроль БА вошли 59 пациентов из основной группы, как с наличием, так и отсутствием атопии, в стадии полного и частичного контроля заболевания, что показано в таблице 26.

При первичном осмотре как в основной группе, так и в группе сравнения, пациенты допускали ошибки при ингаляции в количестве от 1 до 4, среднее значение составило 2[1; 4] ошибки в обеих группах. На первичном приеме после обучения достигнут результат, при котором пациенты смогли правильно показать и прокомментировать на демонстративном ингаляторе все манипуляции при использовании ДАИ. На повторном приеме снова оценивалось количество ошибок, выявлено уменьшение диапазона и среднего количества ошибок в группах – до 1[0; 3], что показано в таблице 27. Детальный анализ по количеству ошибок при ингаляции через ДАИ показал, что у 12 человек (20%) количество ошибок осталось прежним, у 41 пациента (70%) уменьшилось количество на 1 ошибку и у 6 пациентов (10%) уменьшилось на 2 ошибки.

Таблица 27

Количество ошибок при ингаляции при первичном и вторичном осмотре

	Количество ошибок при первичном осмотре	Количество ошибок при вторичном осмотре
БА в сочетании с ГБ	2[1; 4]	1[0; 3]
БА	2[1; 4]	1[0; 3]

Распределение жалоб.

У пациентов основной группы при первичном приеме была следующая частота встречаемых жалоб: с полным контролем БА: 1 пациент (5,5%) жаловался на кашель, 1 пациент (5,5%) жаловался на хрипы в груди, 3 пациента (16,7%) предъявляли жалобы на одышку, 7 пациентов (38,9%) отмечали головные боли, 8 человек (44,4%) жаловались на снижение зрения, 7 пациентов (38,9%) отмечали сердцебиение. С частичным контролем БА: 1 пациент (6,6%) отмечал приступы удушья, 3 пациента (20%) жаловались на кашель, 3 пациента (20%) отмечали хрипы в груди, 1 пациента (6,6%) беспокоила заложенность в груди, жалобы на одышку была у 6 человек (40%), головные боли беспокоили 7 человек (46,6%), снижение зрения отмечали 6 человек (40%), сердцебиение отмечали 7 человек (46,6%). Распределение жалоб пациентов основной группы при первичном и вторичном приеме можно проследить на рисунке 26.

Динамика частоты жалоб у пациентов основной группы при вторичном приеме имеет тенденцию к снижению. У пациентов с полным контролем БА частота респираторных жалоб не изменилась, незначительно уменьшился процент встречаемости головных болей и сердцебиения. У пациентов с частичным контролем снизилось количество жалоб на кашель с 20% до 13,3%, на хрипы в груди с 20% до 13,3%, одышку с 40% до 33,3% и на сердцебиение с 46,6% до 40 %.

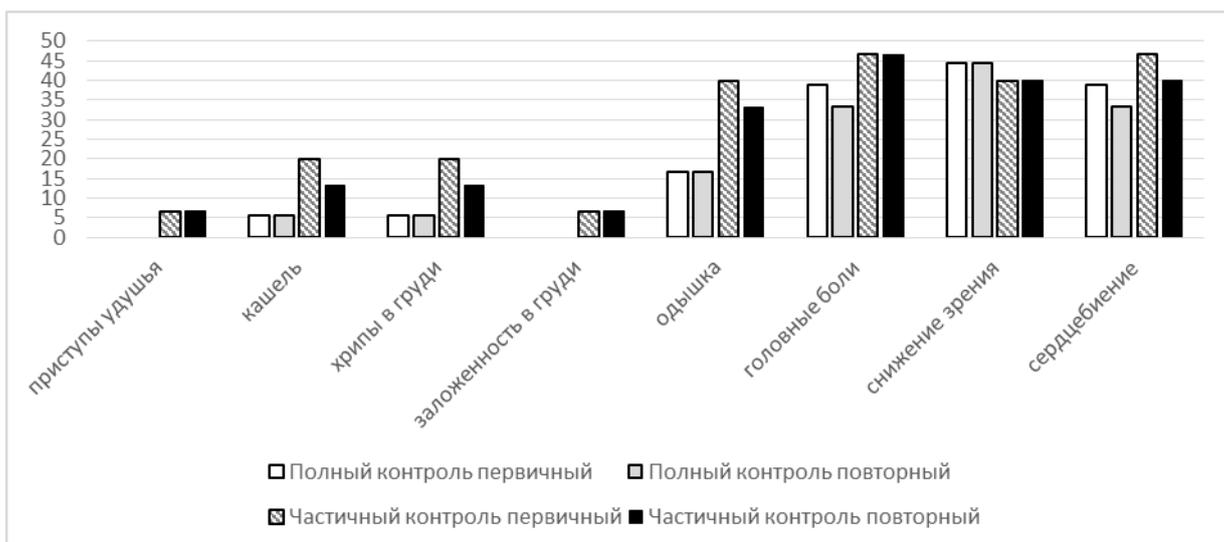


Рис.26. Распределение жалоб у пациентов с сочетанным течением БА и ГБ

В целом, можно отметить, что при повторном приеме контроль у пациентов основной группы с полным и частичным контролем БА улучшился, что подтверждается уменьшением среднего балла по результатам тестирования по форме ACQ-5: с 0,8[0,2; 1,6] до 0,6[0,2; 1,6] балла. Помимо респираторных, снизилась частота жалоб, характерных при ГБ: головные боли, снижение зрения и сердцебиение.

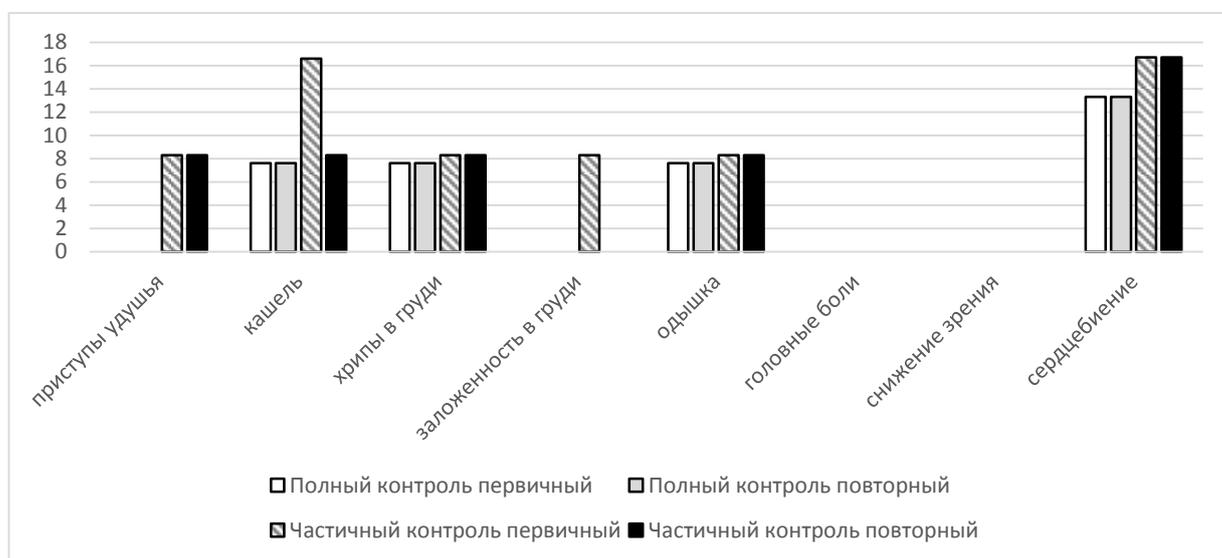


Рис.27. Частота жалоб у пациентов с изолированным течением БА при первичном и вторичном осмотрах

В группе сравнения частота жалоб при первичном и повторном осмотрах показана на рисунке 27. Динамика частоты жалоб в группе сравнения так же имеет тенденцию к снижению. У пациентов с полным контролем БА группы сравнения изменения частоты симптомов не

обнаружено, у пациентов с частичным контролем БА уменьшилось количество жалоб на кашель, заложенность в груди. Средний балл по результатам тестирования по форме ACQ-5 уменьшился с 0,6[0,2; 1,6] до 0,5[0,2; 1,6].

Как и в предыдущих исследованиях жалоб у пациентов с полным и частичным контролем БА можно отметить меньшую частоту встречаемости одышки, головной боли, снижения зрения и сердцебиения в группе сравнения.

Показатели ФВД.

Показатели функции внешнего дыхания, баллы ACQ-5 и фракция выдыхаемого оксида азота у пациентов с изолированной бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с ГБ показано в таблице 28. Достоверных различий в показателях ФВД у пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения при первичном и повторном осмотрах найдено не было.

Таблица 28

Показатели ФВД, баллы ACQ-5 и FENO у пациентов с изолированной БА и БА в сочетании с ГБ

	БА перв.	БА повтор.	БА+ГБ перв.	БА+ГБ повтор.
ФЖЕЛ, % от должного	94,2 [78,2;100,3]	93,9 [79,2;103]	89,1 [72,5;97,4]	90,3 [73,1;102,4]
ОФВ1, % от должного	93,2 [78,1;98,6]	93,6 [79,6;99,7]	87 [73,5;95,6]	89,3 [75,2;100]
ОФВ1/ФЖЕЛ% от должного	103,2 [96,2;109,3]	103 [97;106,5]	101,1 [96,5;106,7]	102 [97,4;102,7]
МОС25, % от должного	86 [75,6;99,5]	85,5 [67;105]	83,5 [70,2; 98,7]	87,4 [73,5;107]
МОС50, % от должного	76,8 [60,2;86,3]	73,2 [60,7;98]	69,5 [60,2;80,5]	73,7 [63,2;87,6]
МОС75, % от должного	60,9 [53,2;79,8]	66,7 [58,9;90]	60,2 [51,3;79,8]	60 [56,7;91,2]
Баллы ACQ-5	0,6[0,2;1,6]	0,5[0,2;1,6]	0,8[0,2;1,6]	0,6[0,2;1,6]
FENO, ppb	20[9;42]	18[9;45]	21[9;41]	18[10;38]

Таблица 29

Показатели ФВД, баллы ACQ-5 и FENO у пациентов с полным и частичным контролем БА

	Полный конт. перв.	Полный конт. повт.	Част. конт. перв.	Част. конт. повт.
ФЖЕЛ, % от должного	96,3 [72,5;100,3]	95,6 [75,8;103]	90,06 [73,1;100]	92,3 [73,1;100,3]
ОФВ1, % от должного	92,4 [74,5;96,2]	93,4 [75,2;98,2]	86,7 [73,5;98,6]	89,2 [77,3;100]
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	101,2 [96,2;109,3]	104,1 [97;106,5]	99,5 [96,2;108,2]	100,7 [98,4;103,6]
МОС25, % от должного	87,6 [70,2;99,5]	92,5 [67;105]	80,3 [72,5;99,5]	82,5 [75,6;107]
МОС50, % от должного	76,5 [60,2;86,3]	70,2 [65,2;88,4]	70,5 [63,2;85,1]	72,5 [60,7;98]
МОС75, % от должного	62,4 [52,5;79,8]	67,7 [58,7;89,7]	60,5 [51,3;78,6]	63 [56,7;91,2]
Баллы ACQ-5	0,4[0,2;0,6]	0,3[0,2;0,6]	1,2[0,8;1,6]	1,0[0,8;1,4]
FENO, ppb	19,5[10;48]	17[9;45]	19[8;42]	18[11;38]

Результаты показателей ФВД у пациентов с полным и частичным контролем БА показаны в таблице 29, вместе с баллами по результатам теста ACQ-5 и показателями FENO.

У пациентов с разным уровнем контроля БА при первичном и повторном приеме так же не найдено достоверных различий. По результатам тестирования по форме ACQ-5 при повторном осмотре в группе как с полным, так и частичным контролем имеется тенденция к уменьшению, что может говорить о улучшении контроля БА.

В результатах FENO значимых различий в обеих группах при первичном и повторном осмотрах найдено не было. Более детально показатели FENO проанализированы отдельно у пациентов с наличием и отсутствием атопии, и отдельно у курильщиков (таблица 30). В результатах у пациентов с атопией (выборка без курильщиков) как в группе с изолированным течением БА, так и с сочетанным течением БА и ГБ имеется тенденция к уменьшению показателей: в основной группе с 28,5[19;41] ppb до 23,5[19;38] ppb, в группе сравнения с 33[21;48] ppb до

28[20;45] ppb. При подсчете динамики FENO у всех некурящих пациентов из подгрупп с наличием и отсутствием атопии найдено достоверное снижение показателей при первичном и повторном приемах у пациентов с атопией с 31,5[19; 48] ppb до 25[19; 45] ppb ($p < 0,05$). У пациентов без атопии (выборка без курильщиков) и у курильщиков значимых различий в показателях не выявлено.

Таблица 30

FENO у пациентов с наличием и отсутствием атопии и у курильщиков.

		FENO перв.	FENO повт.
БА	Атопия (n=12)	33[21;48] ppb	28[20;45] ppb
	Без атопии(n=12)	17[13;21] ppb	17[13;20] ppb
БА+ГБ	Атопия(n=15)	28,5[19;41] ppb	23,5[19;38] ppb
	Без атопии(n=13)	17,5[11;21] ppb	17[10;20] ppb
Курильщики (n=7)		11[8;14] ppb	11[9;13] ppb

Давая оценку исследованию можно сделать вывод, что больше половины пациентов, использующих ингаляторы разных типов, допускают ошибки. Образовательное занятие по ингаляционной терапии БА у пациентов, использующих ДАИ, способно снизить количество ошибок в технике ингаляции и увеличить уровень контроля симптомов БА без изменения объема терапии.

Результаты лабораторных анализов.

Данные общего анализа крови, представленные в таблице 31, находятся в пределах нормы. Достоверных различий между показателями найдено не было. Найдена тенденция в увеличении гемоглобина у пациентов с уменьшением контроля БА в обеих группах, среднее значение эозинофилов у пациентов с отсутствием контроля БА превышает таковые с частичным и полным контролем.

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание тенденция к более высоким показателям креатинина у пациентов основной группы, что может вызвано влиянием артериальной гипертензии на почки (таблица 32).

Так же, выявлены более высокие значения общего холестерина у исследуемых с сочетанным течением БА с ГБ, что может говорить о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний.

В общем анализе мочи у исследуемых все показатели находились в пределах нормальных значений: удельный вес мочи находился в пределах 1015-1030; кислотность мочи была в пределах 5,5-7,0; в осадке мочи обнаруживались единичные клетки плоского эпителия и лейкоциты в поле зрения.

Таблица 31

Показатели общего анализа крови у пациентов основной группы и группы контроля

	БА+ГБ полн. контр.	БА+ГБ част. контр.	БА+ГБ неконт.	БА полн. контр.	БА част. контр.	БА неконт.
Эритро., x10 ¹² /л	4,27 [3,4; 5,4]	4,5 [3,6; 5,6]	4,4 [3,9; 5,4]	4,14 [3,6; 5,3]	4,34 [3,69; 5,4]	4,46 [3,6; 5,3]
Гем., г/л	136,5 ±10,08	137,5 ±9,2	142,1 ±10,02	135,8 ±9,8	141,8 ±8,7	144,3 ±8,9
Тромб., x10 ⁹ /л	220 [187; 287]	217 [137; 251]	235 [153; 261]	241 [185; 301]	239,5 [189; 303]	214 [165; 286]
Лейк., x10 ⁹ /л	5,9 [3,9; 8,5]	5,55 [3,8; 8,8]	6,7 [3,9; 9,2]	6,2 [3,8; 8,2]	5,9 [3,7; 8,6]	6,9 [3,7; 9,3]
Сегм., %	63,9 [54,2; 78,1]	65,4 [52,1; 79,3]	62,2 [57,2; 76,1]	59,6 [53,3; 71,2]	61,7 [48,9; 78,5]	58,5 [52; 75,1]
Эозин., %	1,85[1; 4]	2 [1; 4]	3[1; 5]	2[1; 4]	2[1; 3]	3[1; 5]
Лимф., %	28 [15,9; 39,5]	26,7 [15,7; 36,3]	29 [3,2; 43,5]	31,65 [17; 39,2]	28,65 [15; 39,7]	33,4 [14; 46,1]
Моноц. %	6,45[3; 11,5]	7,9[5; 12,5]	11[4; 10,7]	13[3,6; 10,5]	7,85[3,5; 10,6]	8,1[3,5; 11]
СОЭ, мм/ч	6,45[3; 17]	6,5[3; 17]	8[3; 16]	7,5[4; 16]	8,1 [4; 18]	7,7[4; 17]

Таблица 32

Показатели биохимического анализа крови у пациентов основной группы и группы контроля с разным уровнем контроля

	БА+ГБ полн. контр.	БА+ГБ част. контр.	БА+ГБ неконт.	БА полн. контр.	БА част. контр.	БА неконт.
Общий белок, г/л	74,1±4,8	73,7±5,8	78,1±5,1	74,2±4,4	78,7±5,2	75,3±5,5
Креатинин, мкмоль/л	91,8±9,4	86,5±8,6	96,5±9,1	81,8±7,4	82,5±8,2	80,5±9,4
Мочевина, ммоль/л	5,6±0,5	5,3±0,4	5,9±0,5	5,1±0,4	5,2±0,4	5,0±0,5
Об. билир., мкмоль/л	15,34±2,1	15,1±1,5	17,1±1,3	14,2±1,7	15,3±1,1	16,3±1,8
Пр. билир., мкмоль/л	3,8±0,3	3,6±0,4	3,2±0,3	3,3±0,3	3,9±0,4	3,1±0,3
Непр. билир., мкмоль/л	11,5±0,9	10,9±0,8	13,9±0,9	12,5±0,8	11,8±0,7	14,1±0,9
АСТ, Е/л	27[15;40]	22[13; 34]	26[12; 39]	22[12;41]	23[10; 36]	20[12; 37]
АЛТ, Е/л	25,6[16;40]	26[16;34]	25[11;38]	20[14;39]	22[16;34]	21[11;38]
Об. холест., ммоль/л	5,2[3;6,3]	4,9[3,5; 6,1]	1[3,3;5,9]	2[3,4;5,8]	4 [3,7; 5,5]	4,3[3,7; 5,8]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Сочетанное течение БА и ГБ является актуальной проблемой в мировой медицине. Множество ученых в специализированных рабочих группах разрабатывают новые методы для диагностики, лечения и профилактики данных заболеваний. В особенностях сочетанного течения БА и ГБ входят схожие факторы риска, взаимоотношающее течение, патофизиологические механизмы развития, клиническое течение, сложности в диагностике и подборе лекарственных средств.

Ухудшающаяся экология, урбанизация, вредные привычки, гиподинамия и ожирение, психоэмоциональные стрессы и другие факторы риска могут спровоцировать возникновение и обострения, поддерживать течение как БА, так и ГБ. Особой задачей для медицинских сотрудников является выявление и устранение факторов риска у таких пациентов.

Тесная взаимосвязь дыхательной и сосудисто-сердечной системы влечет за собой серьезные изменения при патологии этих структур. Функциональные и структурные изменения в одной из систем влекут за собой перестроение, а так же могут вызвать патологию в другой системе. Особенностью сочетанной патологии, как при БА и ГБ, является их взаимоотношающий характер. В клинической практике от лечащих врачей требуется большее внимание для структуризации жалоб таких пациентов, анализа анамнеза и объективного состояния. Правильный подход заключается в рассмотрении коморбидных патологий в едином комплексе, что обуславливает особый подход в диагностике и лечении. Широкий спектр лекарственных препаратов для лечения изолированного течения БА или ГБ сужается при их сочетанном течении. Рациональный подход к выбору медикаментозных средств при сочетанной патологии является одним из важнейших принципов в лечении таких пациентов.

В нашем исследовании мы включили диагностический метод - определение фракции выдыхаемого оксида азота, газа, который участвует в патологических процессах как при БА, так и при ГБ. Оксид азота -

простой радикал, который участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах. С момента, когда NO признали «молекулой года» в 1992 году, достаточно подробно изучили его роль в регуляции систем организма, на основе его метаболизма появились диагностические аппараты, а так же медикаментозные средства лечения. В настоящее время до сих пор изучаются биохимические процессы, такие как эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, которые происходят при многих заболеваниях и могут служить как их причиной, так и следствием. При сочетанном течении БА и ГБ в разных органах и системах работают схожие ферментативные процессы, где задействован NO, однако точного механизма взаимодействия этих процессов на уровне разных систем пока установить не удалось. Определение фракции выдыхаемого оксида азота - диагностический метод, при помощи которого можно оценить наличие и степень воспаления в дыхательных путях.

В нашем исследовании мы наблюдали течение БА в сочетании с ГБ на разных уровнях контроля. Выявить особенности течения и дать оценку каждой стадии контроля мы решили на основе самых часто используемых методов диагностики: жалобы, анамнез, объективное состояние, лабораторные методы обследования, атопический статус, функция внешнего дыхания, показатели СМАД, и на основе одного из перспективных методов - определения фракции выдыхаемого оксида азота. Критерием отбора в основную группу было наличие у пациентов БА в стадии контролируемого (полного и частичного контроля симптомов) и неконтролируемого течения, в сочетании с ГБ I и II стадии. В группу сравнения критерием отбора были наличие БА в стадии контролируемого (полного и частичного контроля) и неконтролируемого течения. Так же пациенты разделены по группам с наличием атопии и без атопии на основе когда-либо проведенных кожных аллергологических проб (скарификационных). Критерием включения в группу атопии считался

хотя бы один положительный ответ на аллерген из стандартного набора в стадии ремиссии БА.

Одной из важных характеристик, которая определяет контроль симптомов БА является частота жалоб. Выраженность и частоту жалоб пациентов учитывают опросники, в том числе АСQ-5, который мы использовали. Для установления стадии контроля БА в комплексе с результатами тестирования по опроснику АСQ-5 мы учитывали показатели ФВД и частоту использования короткодействующих бронходилататоров.

У пациентов с сочетанным течением БА с ГБ, помимо респираторных жалоб, так же оценивалась динамика симптомов, свойственных при ГБ. Общей закономерностью для пациентов обеих групп явилось нарастание респираторных симптомов с падением уровня контроля БА. Важным отличием явилась частота жалоб на одышку, которая превалировала у пациентов с сочетанным течением патологий. Возможно, это является следствием того, что данный симптом может быть проявлением как БА, так и проявлением ГБ. Если при БА одышка является одним из основных симптомов, связанным с нарушением респираторной функции, то при ГБ, как показал в своем труде В.Н. Абросимов, одышка имеет многообразие патогенетических механизмов возникновения и несколько вариантов проявления (Абросимов В.Н., Глотов С.И., Жукова Л.А., 2012; Абросимов В.Н. и др., 2015). Взаимоотягающий характер БА и ГБ описывают в своей работе Козырев А.Г. и соавторы, которые пришли к выводу, что наличие ГБ у пациентов с БА существенно влияет на гемодинамику в легких и степень эндотелиальной дисфункции (Козырев А.Г., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е., 2012). Симптомы, которые относятся к ГБ: головные боли, снижение зрения и сердцебиение, ожидаемо превалировали у пациентов с сочетанным течением патологий, частота которых так же повышалась при падении контроля БА. Стоит отметить достаточно высокую частоту встречаемости жалоб на сердцебиение у пациентов и с изолированным течением БА. Такие данные можно

объяснить приемом бронходилататоров, которые, обладая бета2-адреномиметическим действием, могут повышать частоту сердечных сокращений; схожие выводы определены в работе Княжеской Н.П. и соавторов, которые отметили, что бронходилататоры могут вызывать такие нежелательные реакции, как тахикардия, аритмии и подъем АД (Княжеская Н.П. и др., 2008).

При сравнении данных объективного осмотра пациентов основной группы и группы сравнения, основные различия составили в показателях сердечно-сосудистой системы. Вполне ожидаемы были данные о расширении границ сердца при перкуссии; наличие акцента второго тона над аортой при аускультации сердца и наличие повышенного АД при осмотре у пациентов основной группы.

Показатели ФВД у пациентов основной группы и группы контроля с полным и частичным контролем БА были в пределах нормы, однако прослеживается общая тенденция в меньших показателях ФВД у исследуемых с сочетанной патологией, а по одному из основных показателей - ОФВ1, найдены достоверно более низкие результаты. В группах с неконтролируемой стадией БА основные показатели в группах умеренно снижены, ФЖЕЛ и ОФВ1 достоверно ниже у пациентов с сочетанным течением БА с ГБ.

Значения СМАД, как мы и ожидали, по большинству основных показателей оказались достоверно выше у пациентов с наличием ГБ, независимо от степени контроля БА. В литературе описывают множество патофизиологических механизмов, которые при сочетанном течении кардиальной и респираторной патологий способны приводить к возникновению и ухудшению течения артериальной гипертензии (Барсуков А.В. и др., 2005; Кароли Н.А., Ребров А.П., Рощина А.А., 2008). Одними из самых частых патофизиологических механизмов выделяют увеличение активности РААС; увеличение степени эндотелиальной дисфункции (Барсуков А.В. и др., 2005; Захарова О.Н., Батищева Г.А.,

Чернов Ю.Н., 2011; Ахминеева А.Х., Полунина О.С., 2012; Матвейчик А.И., 2013; Ахминеева А.Х. и др., 2014). При дальнейшем анализе мы не выявили ни достоверных различий, ни явных тенденций в динамике показателей СМАД у пациентов основной группы с уменьшением контроля БА. Такую стабильность можно связать с постоянным приемом антигипертензивной терапией.

На основании показателей СМАД вкупе с показателями ФВД можно сделать вывод о большей выраженности функциональных нарушений респираторной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с сочетанным течением БА и ГБ, отражение чего мы нашли в большем объеме терапии и большем риске обострения БА у пациентов основной группы. У исследуемых с полным и частичным контролем БА мы выявили тенденцию в большем объеме терапии у пациентов основной группы, нежели у пациентов группы контроля. При анализе количества обострений за последний год мы выявили две тенденции: с понижением контроля БА количество обострений увеличивается; и при одинаковом уровне контроля у исследуемых основной группы обострений было больше. Это говорит о том, что для достижения контроля БА у пациентов с сочетанным течением БА с ГБ требуется больший объем терапии, но несмотря на это, риск обострений остается выше, чем у пациентов с изолированным течением БА.

Для получения данных о степени воспаления в дыхательных путях мы использовали метод определения фракции выдыхаемого оксида азота. При подсчете полученных показателей мы не нашли достоверных различий и явных тенденций между основными группами, сами же показатели фракции выдыхаемого оксида азота лежали в пределах низких значений (до 25 ppb). Не найдено различий в показателях FENO в подгруппах с разным контролем БА.

Анализ фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов по признаку атопии выявил достоверно более высокие результаты у исследуемых с

наличием атопии, чем у пациентов без атопии. Эти данные согласуются с другими исследованиями (Szeffler S.J. et al., 2012; Romero K.M. et al., 2013), и повышение FENO связывают с преобладанием эозинофильного воспаления в дыхательных путях.

У пациентов с наличием атопии большинство показателей FENO были в средних значениях (25-50 ppb), однако мы выявили ряд исследуемых с показателями в низких значениях – у курильщиков. Сравнив полученные данные мы выявили достоверно более высокие показатели фракции выдыхаемого оксида азота у некурящих пациентов, чем у курильщиков. Возможно, это связано с наличием NO непосредственно в табачном дыме, при постоянном вдыхании которого происходит ингибирование собственных ферментов NO-синтаз. Снижение показателей FENO у курильщиков как с атопией, так и без атопии, снижает клиническую ценность использования метода определения фракции выдыхаемого оксида азота.

Был проведен анализ FENO у пациентов с разным объемом терапии БА (на разных ступенях). Выявлена тенденция в более высоких значениях фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с атопией на 1 ступени терапии, которые не принимали ИГКС. Эти данные согласуются с выводами ATS/ERS, и связаны с действием ИГКС, которые снижают выработку NO за счет снижения интенсивности воспаления в дыхательных путях. Соответственно, ценность определения фракции выдыхаемого оксида азота повышается у пациентов с БА, не получающих ИГКС. В первичной диагностике по показателям FENO у некурящих пациентов с респираторными симптомами можно предположить не только наличие или отсутствие БА, но и ее фенотип – атопическую или неатопическую, а также эффективность терапии ИГКС. Ценность FENO у пациентов, имеющих в терапии глюкокортикостероиды, возможно, состоит в постоянном динамическом наблюдении. К схожим выводам мы пришли при изучении фракции выдыхаемого оксида азота при изменении уровня

контроля БА в исследовании по оптимизации терапии с помощью образовательного занятия по технике ингалирования, где мы выявили тенденцию в уменьшении FENO у пациентов с атопией при увеличении контроля БА.

При сравнении показателей FENO у исследуемых с разными формами БА, у курильщиков и некурящих, мы не нашли явных тенденция и достоверных различий у пациентов с наличием и отсутствием ГБ. Помимо этого, если учесть градацию значений FENO, которая используется в клинической практике (низкие значения до 25 ppb, средние 25-50 ppb и высокие >50 ppb), то можно сделать заключение о том, что ГБ не влияет на показатели фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с БА. По данным научной литературы можно предположить, что при ГБ может измениться функция конституциональных NO-синтаз (эндотелиальной и нейрональной), однако, производимый ими NO производится в слишком малых количествах, не способных изменить FENO. Основная часть выдыхаемого оксида азота составляет продукция индуцибельной NO-синтазы, на которую влияют биоактивные вещества в процессе развития воспаления в дыхательных путях.

В последних выпусках Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы одним из важных аспектов для успешной терапии выделяют технику ингаляции лекарственных средств. В нашем исследовании мы проанализировали частоту встречаемости ошибок при ингаляции через ДАИ и ДПИ. В результате мы обнаружили, что больше половины исследуемых, а именно 54,7%, допускают ошибки. Учитывая такую распространенность мы провели исследование по оптимизации лечения БА у пациентов, использующих в лечении ДАИ. Мы исследовали 59 пациентов из основной группы и группы сравнения с частичным и полным контролем БА. В результатах исследования мы выявили, что индивидуальное занятие «ингаляционная терапия бронхиальной астмы» из цикла занятий «Методики проведения занятий

для больных бронхиальной астмой в астма-школах» имеет положительный клинический эффект как у пациентов с изолированной БА, так и у пациентов с сочетанным течением БА и ГБ. Образовательная программа в лечении БА, а так же увеличение приверженности пациентов к лечению является одной из основной тем GINA 2014 и 2016 годов. Ошибки при ингаляции препятствуют попаданию в полной дозе лекарственных веществ в целевые участки респираторного тракта, что может привести к недостаточному лечебному эффекту, вследствие чего утрачивается контроль и повышается риск обострения БА. В нашем исследовании по прошествии 4 недель после занятия астмы-школы, мы определили снижение количества ошибок при ингаляции у 80% участвовавших пациентов, у 20% количество ошибок осталось прежним. У пациентов с БА и сочетанием БА с ГБ уменьшилось количество респираторных жалоб, в соответствии с этим мы зарегистрировали снижение среднего количества баллов при тестировании по форме ACQ-5, что, в целом, говорит о повышении уровня контроля БА. При анализе показателей ФВД мы не нашли достоверных различий и клинически значимых тенденций. Анализ FENO у исследуемых с наличием и отсутствием атопии с исключением курильщиков позволил определить достоверное снижение FENO у пациентов с атопией, что является показателем снижения выраженности эозинофильного воспаления. У курильщиков уровни FENO остались неизменными при первичном и повторном осмотрах. Результаты этого исследования показывают важность образовательных программ: наличие школ пациентов или школ здоровья с тематикой по БА, а так же постоянный контроль правильности ингаляции лекарственных средств на приеме у лечащего врача, может увеличить эффективность лечения. Для пациентов с сочетанным течением БА с ГБ это особенно актуально, так как у них может быть снижена приверженность к лечению из-за большого количества медикаментозных препаратов.

Обобщая вышесказанное можно сделать вывод, что течение БА у пациентов с сопутствующей ГБ протекает с более широким спектром жалоб, частыми обострениями и требует большего объема базисной терапии, чем у пациентов с изолированным течением БА. Определение FENO имеет ценность в первичной диагностике у пациентов с респираторными симптомами и в динамическом наблюдении у пациентов с БА, при этом сопутствующая ГБ не влияет на показатели FENO у пациентов с БА. У некурящих пациентов и пациентов с атопией фракция выдыхаемого оксида азота выше, чем у курильщиков и пациентов без атопии, соответственно.

ВЫВОДЫ.

1. У пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью ОФВ1 на всех уровнях контроля достоверно ниже, количество обострений астмы за год и объем базисной терапии выше, чем у пациентов с изолированной бронхиальной астмой.
2. Фракция выдыхаемого оксида азота:
 - достоверно выше у пациентов с наличием атопии, чем у пациентов без атопии;
 - достоверно ниже у курильщиков, чем у некурящих пациентов.
3. Сопутствующая гипертоническая болезнь не влияет на значения фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой.
4. Тенденция к снижению показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с наличием атопии при увеличении уровня контроля может быть применена как метод динамического наблюдения за уровнем контроля бронхиальной астмы.
5. При помощи образовательного занятия по технике ингаляции снижается количество ошибок при ингаляции и количество баллов по опроснику АСQ-5; показатели фракции выдыхаемого оксида азота достоверно снижаются только у некурящих пациентов с наличием атопии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. В клинической практике терапевтов и пульмонологов для повышения эффективности диагностики и лечения необходимо учитывать клинико-функциональные особенности течения БА у пациентов с ГБ: показатели ФВД ниже, а показатели СМАД выше, чем у пациентов с изолированной БА.
2. У пациентов с сочетанным течением БА с ГБ риск обострения выше, при этом объем базисной терапии для поддержания контроля больше, чем у пациентов с изолированной БА.
3. Фракция выдыхаемого оксида азота имеет диагностическую ценность, особенно в первичной диагностике БА. Тенденция к снижению показателей фракции выдыхаемого оксида азота у пациентов с атопией с увеличением уровня контроля может быть применена как метод динамического наблюдения за уровнем контроля бронхиальной астмы.
4. Необходимо учитывать, что большую клиническую ценность фракция выдыхаемого оксида азота имеет у некурящих пациентов.
5. Оптимизация лечения в виде обучения и контроля техники ингаляции позволяет улучшить контроль БА без увеличения объема базисной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты организма [Текст] / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2009. – №1.– С.16.– Электрон. дан.- Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7981> (дата обращения 6.02.2016)
2. Абдрахманова, Г.М. Анализ лекарственной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца [Текст] / Г.М. Абдрахманова, Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З. Загидуллин // Медицинский вестник Башкортостана.– 2010.– №4.– С.51-55.
3. Абросимов, В.Н. Особенности синдрома одышки у больных с гипертонической болезнью [Текст] / В.Н. Абросимов, С.И. Глотов, Л.А. Жукова // Сердце: журнал для практикующих врачей.- 2012.- Т.11, №6(68).- С. 357-362.
4. Авдеев, С.Н. Опросник ACQ - новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология.– 2011.– №2.– С. 93-99.
5. Агарков, Н.М. Многомерный математический анализ заболеваемости гипертонической болезнью и других болезней сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н.М. Агарков, М.Ю. Маркелов, Е.А. Маркелова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011.– № 2.– С.69-72.
6. Адашева, Т.В. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция [Текст] / Т.В. Адашева, И.В. Федорова, В.С. Задионченко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.– 2008.– №5. - С. 39-45.
7. Александров, А.А. Лечение табачной зависимости [Текст] / А.А. Александров // Медицинские новости.– 2009.– №2.– С.31-39.

8. Анаев, Э.Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания [Текст] / Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология.– 2006.– №4.– С.12-20.
9. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамика с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам [Текст] / Т.Н. Тимофеева [и др.]; Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации.– М., 2009.
10. Аносов, А.Н. Сравнительная оценка эффективности и безопасности фозиноприла, амлодипина и валсартана при лечении пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой [Текст] / А.Н. Аносов, А.Л. Хохлов // Биомедицина.– 2010.– № 4.– С.65-67.
11. Антропова, О.Н. Эндотелиальная дисфункция как ранний маркер атеросклероза у мужчин с профессиональным стрессом [Текст] / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, В.Д. Кондаков // Архивъ внутренней медицины.– 2014.– №1. – С.66-69.
12. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы – сердце как орган-мишень [Текст] / А.В. Барсуков [и др.] // Артериальная гипертензия.– 2005.– Т.11, №3.– С. 25–38.
13. Архипов, В.В. Доставка препаратов в легкие: проблемные аспекты [Текст] / В.В. Архипов, Н.Г. Бердников, И.П. Полякова // Пульмонология.– 2011.– №1.– С.107-110.
14. Архипов, В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результат многоцентрового наблюдательного исследования НИКА [Текст] / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология.– 2011.– №6.– С.87-93.
15. Ахминеева, А.Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012.– №2.– С.19-21.

16. Багишева, Н.В. Состояние окружающей среды и заболеваемости хронической обструктивной патологией легких [Текст] / Н.В. Багишева // Кубанский научный медицинский вестник.– 2009.– №6.– С.87-90.
17. Белевский, А.С. Методика проведения занятий для больных бронхиальной астмой в астма-школе [Текст] / А.С. Белевский, Л.С. Булкина, Н.П. Княжевская; под ред. А.Г. Чучалина.– М., 1997.
18. Бердникова, Л.В. Влияние терапии экстрамелкодозированной фиксированной комбинацией беклометазона и формотерола на качество жизни и выраженность тревожно- депрессивных расстройств у больных с сочетанием бронхиальной астмы и артериальной гипертензии [Текст] / Л.В. Бердникова, И.С. Добротина, Н.Н. Боровков // Вестник современной клинической медицины.– 2012.– №1(5).– С.5-9.
19. Биличенко, Т.Н. Значимость измерения окиси азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания [Текст] / Т.Н. Биличенко, М.Ф. Балдуева // Пульмонология.– 2006.– №6.– С.118-122.
20. Вахрушев, Я.М. Современные рекомендации по ведению больных БА в амбулаторно-поликлинических условиях [Текст] / Я.М. Вахрушев, И.В. Жукова // Пульмонология.– 2009.– №2.– С.74-76.
21. Вегетативное сопровождение стресса и ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией с различным вегетативным профилем в покое [Текст] / П.М. Губская [и др.] // Вестник новгородского государственного университета.- 2014.- №78.- С.13-19.
22. Вклад токсических метаболитов оксида азота в формировании эозинофильного воспаления при бронхиальной астме [Текст] / О.В. Козина [и др.] // Пульмонология.– 2009.– №4.– С.69-73.
23. Влияние антиоксидантов на эндотелиальную дисфункцию L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота [Текст] / В.И. Якушев [и др.] // Кубанский научный медицинский журнал. – 2010.– №9(123).– С.186-190.
24. Гамазина, М.В. Клиническая эффективность комплексной реабилитационной программы у больных бронхиальной астмой с

- сопутствующей гипертонической болезнью [Текст] / М.В. Гамазина, А.В. Будневский // Вестник новых медицинских технологий.– 2008.– №3(15).– С. 105-107.
25. Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы [Текст] / Е.А. Латышева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009.– Т.15, №1.– С.71-77.
26. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) [Текст] / под ред. А.С. Белевского.– М.: Российское респираторное общество, 2012.–108 с.
27. Дзугкоев, С.Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции [Текст] / С.Г. Дзугкоев, И.В. Можаяева, Е.А. Такоева // Фундаментальные исследования.– 2014.– №4-1.– С.198-204.
28. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации [Текст].– М., 2013.
29. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного обществ [Текст] // Системные гипертензии.– 2013.– № 1.– С.5-35.
30. Дисфункция сосудистого эндотелия и коморбидные состояния при бронхиальной астме [Текст] / А.Х. Ахминеева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник.– 2014.– №2 (144). - С.17-20.
31. Добрых, В.Я. Диагностическое значение цитологического исследования секрета нижних дыхательных путей [Текст] / В.Я. Добрых, И.Е. Мун, О.А. Ковалева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013.–№1. – С. 125-129.
32. Долженко, М.Н. Вновь о пульмоногенной гипертензии: миф или реальность? [Текст] / М.Н. Долженко // Газета «Новости медицины и фармации». Кардиология.– 2008.– №241.– С. 3-5.

33. Дроздецкий, С.И. Пульмоногенная артериальная гипертония [Текст] / С.И. Дроздецкий // Ремедиум Приволжье.– 2010.– №2.– С. 3-5.
34. Ермакова, И.Н. Внешние факторы, влияющие на развитие и проявление бронхиальной астмы у детей Тверского региона [Текст] / И.Н. Ермакова // Вестник новых медицинских технологий.– 2010.– №2.– С.87-90.
35. Жестков, А.В. Проблемы контроля бронхиальной астмы в первичном звене здравоохранения Самарской области [Текст] / А.В. Жестков, Д.А. Нагаткин // Вестник современной клинической медицины.– 2014.– Т.7, №2.– С.15-18.
36. Жирнов, В.А. Экологические факторы развития бронхиальной астмы у детей в Самарской области [Текст] / В.А. Жирнов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.– 2012.– Т.15, №5-2.– С.339-340.
37. Замечник, Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) [Текст] / Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– №2(12).– С. 393-394.
38. Захарова, Е.Г. Изменение течения гипертонической болезни за последние 25 лет [Текст] / Е.Г. Захарова, А.Н. Фурсов, Н.П. Потехин // Клиническая медицина.– 2013.– №8.– С.36-40.
39. Захарова, О.Ю. Состояние адренореактивности рецепторов клеточных мембран и эндотелийзависимая вазодилатация при терапии антагонистами кальция у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией [Текст] / О.Ю. Захарова, Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов // Биомедицина. – 2011.– №4(1).– С.84-86.
40. Зиновьев, С.В. Морфометрическая характеристика легочных макрофагов, содержащихся в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / С.В. Зиновьев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.– 2010.– №38. – С.42-44.

41. Зыков, К.А. Особенности лечения больных обструктивными заболеваниями легких с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [Текст] / К.А. Зыков // Системные гипертензии.– 2010.– №1.– С.57-66.
42. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме [Текст] / И.А. Климанов [и др.] // Пульмонология.– 2006.– №4.– С.30-32.
43. Изучение взаимосвязи краткосрочной вариабельности АД с массой тела у больных артериальной гипертензией [Текст] / А.Я. Кравченко [и др.] // Научный альманах.- 2015.- №3.- С.139-144.
44. Изучение влияния сулодексида на эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом [Текст] / И.Н. Тюренков [и др.] // Сахарный диабет.– 2011.– №3.– С.12-15.
45. Ильина, Э.А. Применение препарата небивалол в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией [Текст] / Э.А. Ильина, Б.В. Трапезникова, Е.В. Пачганова // Наука и современность.– 2010.– №2(1).– С.209-212.
46. Ингибиторы АПФ- рациональная фармакотерапия эндотелиальной дисфункции [Текст] / М.М. Петрова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.– 2008.– №2.– С. 89-92.
47. Использование тетрагидробиоптерина и L-аргинина для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции [Текст] / М.В. Корокин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.– 2013.– №18(161).– С.251-254.
48. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов эналаприла, лозартана и амлодипин при моделировании гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции [Текст] / М.В. Корокин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.– 2012.– №4-2 (123).– С.182-188.

49. Калмыкова, А.С. Характеристика факторов риска формирования эссенциальной гипертензии у подростков г. Ставрополя [Текст] / А.С. Калмыкова, З.М. Сариева, В.С. Калмыкова // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– №1.– С.108-111.
50. Камалтынова, Е.М. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) [Текст] / Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова // Бюллетень сибирской медицины.– 2009.– №4.– С.92-98.
51. Кардиальная патология при бронхиальной астме [Текст] / Е. В. Заикина [и др.] // Одышка и ассоциированные синдромы: межрегион. сб. науч. тр. Вып.5 / под ред. В.Н. Абросимова; РязГМУ. - Рязань, 2014. - С. 91-94.
52. Каретникова, В.М. К вопросу о финансовых затратах в связи с инвалидностью при бронхообструктивных заболеваниях [Текст] / В.М. Каретникова, И.Л. Петрунько // Сибирский медицинский журнал.– 2010.– № 6.– С.171- 173.
53. Каретникова, В.М. Социально-экономические особенности первичной инвалидности вследствие заболеваний органов дыхания в Иркутской области [Текст] / В.М. Каретникова, Л.В. Карпова, И.Л. Петрунько // Сибирский медицинский журнал.– 2009.– № 7.– С.177-180.
54. Кароли, Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист.– 2011.– №2.– С.20-33.
55. Кароли, Н.А. Особенности суточного мониторирования артериального давления у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров, А.А. Рощина // Саратовский научно-медицинский журнал.– 2008.– №4(22). – С. 42-46.

56. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы [Текст] / И.В. Демко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.– 2007.– №2.– С.90-98.
57. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии при хроническом бронхообструктивном синдроме [Текст] / В.С. Задионченко [и др.] // Терапевт. арх.– 2000.– №1.– С.151–155.
58. Клиническая фармакология: национальное руководство [Текст] / под ред. Ю.Б. Белоусова [и др.]– М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
59. Княжеская, Н.П. β_2 -агонисты короткого действия: особенности применения при хронических обструктивных заболеваниях легких [Текст] / Н.П. Княжеская, Н.Е. Динер // Consilium Medicum.– 2008.– №10.– Электрон. дан.- Режим доступа: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-10-2008/b2_agonisty_korotkogo_deystviya_osobennosti_primeneniya_pri_khronic_heskikh_obstruktivnykh_zabolevani (дата обращения 6.02.2016)
60. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 864 с.
61. Козырев, А.Г. Дисфункция эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующей гипертонической болезнью [Текст] / А.Г. Козырев, А.Ю. Гичкин, В.Е. Перлей // Артериальная гипертензия.– 2012.– Т.18, №1.– С.52-57.
62. Купаев В.И. Диета и бронхиальная астма, роль витаминной недостаточности в контроле заболевания [Текст] / В.И. Купаев, М.С. Горемыкина, О.В. Сазонова // Практическая медицина.- 2016.- №3.- С.18-21.
63. Ленней, Дж. Неправильное использование ингаляторов: оценка ингаляционной техники и предпочтений пациентов при сравнении семи различных ингаляционных устройств [Текст] / Дж. Ленней, Дж.А. Иннс, Дж.К. Кромптон // Пульмонология.– 2005.– №4.– С. 80-84.

64. Лисова, А.Н. Системный анализ психосоматических соотношений у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией [Текст] / А.Н. Лисова, А.В. Будневский // Вестник новых медицинских технологий.– 2009.– Т.16, №1.– С.44-45.
65. Луценко, М.Т. Динамика изменений содержания и строения эластических волокон воздухоносных путях при бронхиальной астме [Текст] / М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010.– №35. – С. 7-10.
66. Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме [Текст] / М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. - №53.- С. 57-62.
67. Макарова, М.А. Неинвазивное исследование состояния артерий: определение эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у пациентов с легочной патологией [Текст] / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2014. - №3.- С. 29-34.
68. Малахов, В.А. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система [Текст] / В.А. Малахов, В.О. Монастырский, Т.Т. Джанелидзе // Международный неврологический журнал.– 2008.– №3(19).– Электрон. дан.- Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/6143 (дата обращения 6.02.2016)
69. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия [Текст] / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Вестник ВГМУ.– 2003.– № 2(2).– С.5-17.
70. Матвейчик, А.И. Состояние кислородотранспортной функции крови у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой [Текст] / А.И. Матвейчик // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. - №4(38). – С.91-95.
71. Мелехов, А.В. Применения b- блокаторов у пациентов с бронхиальной обструкцией: новый взгляд [Текст] / А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева // Лечебное дело.– 2012.– № 3.– С.21-28.

72. Мельниченко, Г.А. Влияние табакокурения на здоровье и массу тела человека [Текст] / Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова, А.А. Ларина // Ожирение и метаболизм.– 2010.– №2.– С.15-19.
73. Мещерякова Н.Н. Роль взаимодействия врача и пациента в процессе лечения бронхиальной астмы [Текст] / Н.Н. Мещерякова, Э.Г. Поливанов, А.С. Белевский // Лечебное дело.– 2005.– №3.– С.83-88.
74. Минеев, В.Н. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической бронхиальной астмой [Текст] / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокина // Медицинская иммунология.– 2007.– Т.9, №4-5.– С.405-410.
75. Многообразие синдрома одышки при гипертонической болезни [Текст] / В.Н. Абросимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины.– 2015.– Т.8, №5.– С. 13-18.
76. Мухарлямов, Н.М. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / Н.М. Мухарлямов, К.С. Сатбеков, В.В. Сучков // Кардиология.– 1974.– Т.14, №12.– С. 55–61.
77. Наймушина, А.Г. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у мужчин в открытой популяции города Тюмени [Текст] / А.Г. Наймушина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.– 2009.– Т.11, №1-6.– С.1178-1181.
78. Напалков, Д.А. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний и принципы выбора рациональной антигипертензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Д.А. Напалков, А.С. Панферов // Системные гипертензии.– 2013.– №3.– С.77-79.
79. Национальные клинические рекомендации [Текст] / Всероссийское научное общество кардиологов.– М.: Изд-во «Силиция - Полиграф», 2008. – 512 с.
80. Ненашева, Н.М. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений [Текст] / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология.– 2014.– №3.– С. 2-14.

81. Никитин, А.В. Роль ферментативной активности в формировании окислительного стресса у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) [Текст] / А.В. Никитин, М.А. Золотарева // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т.20, №3. – С.165-169.
82. Новоселов, В.И. Роль пероксиредоксинов при окислительном стрессе в органах дыхания [Текст] / В.И. Новоселов // Пульмонология. – 2012. – №1. – С. 83-87.
83. Овсянников, Н.В. Загрязнение окружающей среды и заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения крупного промышленного города [Текст] / Н.В. Овсянников, В.А. Ляпин, С.Н. Авдеев // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.92, №4. – С. 577-581.
84. Одиреев, А.Н. Характеристика воспалительных изменений в дыхательных путях у больных бронхиальной астмой с нарушением мукоцилиарной функции [Текст] / А.Н. Одиреев, В.П. Колосов, И.В. Чечель // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – №41. – С. 12-18.
85. Оксидативный стресс в патогенезе бронхиальной астмы: метод коррекции с помощью ингаляции фосфолипидных наночастиц [Текст] / А.В. Лисица [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т.92, №10. – С.45-52.
86. Особенности клинической картины и лечения бронхиальной астмы, сочетающейся с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [Текст] / И.В. Демко [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – №9. – С.60-65.
87. Павлущенко, Е.В. Факторы развития бронхиальной астмы в семье [Текст] / Е.В. Павлущенко, Е.В. Авдеева, В.А. Кудрявцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2003. – №13. – С.18-22.
88. Попова, А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования [Текст] / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т.64, №4. – С.7-11.
89. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких [Текст] / А.В. Барсуков [и др.] // Кардиосоматика. – 2012. – №4. – С.7-11.

90. Прусакова, Ю.Ю. Коррекция эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии у больных с артериальной гипертонией в сочетании с бронхиальной астмой [Текст] / Ю.Ю. Прусакова // Современные проблемы науки и образования. – 2011.– №6.– Электрон. дан.- Режим доступа: URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4957> (дата обращения 03.01.2016).
91. Психоземotionalные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [Текст] / М.Г. Омеляненко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014.– Т.29,№3. – С. 18-24.
92. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.– 800 с.
93. Распространенность артериальной гипертонии, факторов риска и многофакторная профилактика сердечно-сосудистых осложнений среди населения города Уфы [Текст] / А.Н. Закирова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана.– 2009.– №6.– С.33-36.
94. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 [Текст] // Российский кардиологический журнал.– 2014.– Т.105,№1.– С. 7-94.
95. Роль индивидуального обучения в достижении контроля над бронхиальной астмой [Текст] / А.В. Будневский [и др.] // Пульмонология.– 2013.– №1.– С.54-58.
96. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии [Текст] / С.Н. Иванов [и др.] // Сибирский медицинский журнал.– 2007.– №1.– С.99-104.
97. Садыкова, Д.И. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков [Текст] / Д.И. Садыкова, Е.В. Сергеева, Г.Н. Афлятумова // Практическая медицина. – 2014. – Т.85,№9. – С. 24-27.

98. Синопальников, А.И. Как улучшить контроль над бронхиальной астмой без увеличения объема базисной терапии? [Текст] / А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская // Пульмонология.– 2013.– №1.– С.77-84.
99. Соловьева, К.Б. Структура и корреляционные связи факторов сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин [Текст] / К.Б. Соловьева, Е.Б. Королева // Медицинский альманах.– 2012.– №2.– С.64-67.
100. Соодаева, С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания [Текст] / С.К. Соодаева // Пульмонология.– 2006.– №5.– С.122-126.
101. Соодаева, С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания [Текст] / С.К. Соодаева // Пульмонология.– 2012.– №1.– С.5-10.
102. Стаценко, М.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / М.Е. Стаценко, М.В. Дервянченко // Фарматека.- 2013.- №15.- С.9-15.
103. Существует ли «пульмогенная гипертензия»? [Текст] / Н.Р. Палеев [и др.] // Кардиология.– 2002.– Т.42, № 6.– С.51–53.
104. Таланцева, М.С. Состояние сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальной регуляции кровообращения у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с обструктивными заболеваниями легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / М.С. Таланцева.– СПб., 2005.
105. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и ишемическая болезнь сердца: особенности сочетанного течения и возможности терапии: монография [Текст] / О.М. Урясьев, А.А. Пыко.– М.: Спутник+, 2012.– 98 с.
106. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидная патология: частота и клинико-функциональные особенности [Текст] / О.М. Урясьев // Земский врач.– 2013.– №3(20).– С.22-27.

107. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: частота, клинические взаимодействия и оптимизация лечения: дис. д-ра мед. наук [Текст] / О.М. Урясьев.– Рязань, 2013.
108. Урясьев, О.М. Роль образовательных программ в тактике ведения больных с сочетанной патологией (бронхиальная астма и артериальная гипертензия) [Текст] / О.М. Урясьев, Л.В. Коршунова, В.М. Варварин // Земский врач.– 2011.– №7(12).– С.11-14.
109. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011-2015 годы) [Текст].– М.,2009.
110. Федосеева, Н.М. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей [Текст] / Н.М. Федосеева, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008.– №29. – С. 38-44.
111. Фенотип малых макрофагов в индуцированной мокроте-маркер ранней стадии хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Г.Э. Черногорюк [и др.] // Современные проблемы науки и образования.– 2014.– №6.– Электрон. дан.- Режим доступа: URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16430> (дата обращения: 05.01.2016)
112. Хабибрахманова, З.Р. Показатели обмена микро и макроэлементов у пациентов с эссенциальной гипертензией, проживающих в районах с различной экологической обстановкой [Текст] / З.Р. Хабибрахманова, Т.П. Макарова, Д.И. Садыкова // Казанский медицинский журнал.– 2013.– Т.94,№6.– С.798-803.
113. Хан, До О. Клинические исследования портативного электрохимического анализатора монооксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе [Текст] / До О. Хан, Г.Л. Осипова, Е.В. Бабарсков // Пульмонология.– 2010.– №5.– С.94-98.
114. Цепелев, В.Ю. Роль антиагрегантных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции [Текст] / В.Ю. Цепелев, М.В. Покровский,

- Т.Г. Покровская // Кубанский научный медицинский вестник.– 2009.– №4.– С.149-153.
115. Цыпленкова, С.Э. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей [Текст] / С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология.– 2007.– № 4.– С.69-78.
116. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: российские рекомендации (четвертый пересмотр) [Текст] / И.Е. Чазова, рабочая группа по разработке рекомендаций, Комитет экспертов по разработке рекомендаций // Системные гипертензии.– 2010.– № 3.– С. 5–26.
117. Чернявская, Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Т.К. Чернявская // Лечебное дело.– 2013.– №2.– С.118-130.
118. Шальнова, С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного [Текст] / С.А. Шальнова // Артериальная гипертензия.– 2008.–№2.– С.2.
119. Шишкина, А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия [Текст] / А.Н. Шишкина, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия.– 2008.– №4 (14).– С.315-319.
120. Эндотелиальная дисфункция у курящих и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.С. Куваев [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.– 2012.– Т.14, №5(2).– С.463-466.
121. Эндотелиопротективные, кардиопротективные эффекты аторвастатина и его комбинации с L-аргинином и резвератролом в эксперименте [Текст] / Т.В. Долженкова [и др.] // Кубанский медицинский вестник.– 2010.– №7 (121).– С. 61-65.
122. Эффективность и безопасность бисопролола у больных артериальной гипертензией с сердечно-сосудистой патологией и хронической

- обструктивной болезнью легких [Текст] / М.Е. Стаценко [и др.] // Кардиология.- 2014.- №1.- С.54-59.
123. Якушин, С.С. Курс на здоровый образ жизни [Текст] / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // Врач.- 2011.- №9.- С. 2-7.
124. Abba, A.A. Exhaled nitric oxide in diagnosis and management of respiratory disease [Text] / A.A. Abba // Annals of Thoracic Medicine. – 2009. – Vol.4, №4. – P.173-181.
125. Amirav, I. Non-invasive monitoring of inflammation in asthma using exhaled nitric oxide [Text] / I. Amirav, A. Zacharasiewicz // Isr Med Assoc J. – 2008. – Vol.10, № 2. – P.146-148.
126. Amlodipine increase nitric oxide production in exhaled air during exercise in patients with essential hypertension [Text] / M. Kato [et al.] // Am J Hypertens. – 2004. – Vol. 17, № 9. – P.729-733.
127. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Fe_{NO}) for Clinical Applications [Text] / R.A. Dweik [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 171, № 8. – P. 912-930.
128. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Fe_{NO}) for Clinical Application [Text] / R.A. Dweik [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – Vol.184, № 5. – P. 602-615.
129. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial [Text] / J. Syk [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2013. – Vol. 1, № 6. – P. 639-648.
130. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strip of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation [Text] / S. Bunting [et al.] // Prostaglandins. – 1976. – Vol. 12, № 6. – P. 897-913.
131. Asthma and comorbid medical illness [Text] / M. Cazzola [et al.] // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol.38. – P. 42-49.

132. Asthma control in general practice [Text] / J. Henderson [et al.] // Australian Family Physician. – 2013. – Vol. 42, №10. – P.740-743.
133. Asthma Fact-sheet [Text] / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2008.
134. Asthma outcomes: biomarkers [Text] / S.J. Szefler [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol.129. – P. 9-23.
135. Asthma in Hispanics. An 8-year update [Text] / F.J. Rosser [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2014. – Vol.189, № 11. – P.1316-1327.
136. Baur, X. Determination of Exhaled Nitric Oxide in Respiratory Disease [Text] / X. Baur, L. Barbionova // Dtsch Arztebl. – 2007. – Vol.104, № 12. – P.790-796.
137. Beg, M.F.S. Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M.F.S. Beg, M.A. Alzoughaibi, S.S. Habib // Ann Thorac Med. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 65–70.
138. Bernatova, I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? [Text] / I. Bernatova // BioMED Research International. – 2014. – Vol. 1. – P.14.
139. Biological nitric oxide: chemistry and terminology [Text] / T.A. Heinrich [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2013. – Vol.196, №7. – P.1417-1423.
140. Biomolecular markers in assessment and treatment of asthma [Text] / F. Fatemi [et al.] // Respirology. – 2014. – Vol.19, № 4. – P.514-523.
141. Cardioprotection by S-nitrosation of a cysteine switch on mitochondrial complex I [Text] / E.T. Chouchani [et al.] // Nat Med. – 2013. – Vol.19, № 6. – P. 753-759.
142. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update [Text] / M. Nichols [et al.] // Eur Heart J - 2014. – Vol.35, № 42. – P.2950-2959.
143. Cekerevac, I. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / I. Cekerevac, Z. Lazic // Srp Arh Celok Lek. – 2011. – Vol.139, №5-6. – P. 322-327.

144. Central and peripheral airway/alveolar sites of exhaled nitric oxide in acute asthma [Text] / A.F. Gelb [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 619-625.
145. Chen, Z.H. Asthma research in China: a five-year review [Text] / Z.H. Chen, P.L. Wang, H.H. Shen // *Respirology*. - 2013. – Vol.18 (Suppl 3). – P.10-9. doi: 10.1111/resp.12196.
146. Cikach, F.S., Jr. Cardiovascular Biomarkers in Exhaled Breath [Text] / F.S. Cikach Jr., R.A. Dweik // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2012. – Vol.55, № 1. – P. 34-43.
147. Cortese-Krott, M.M. Endotelian nitric oxide synthase in red blood ceels: Key to a new erythrocrine function? [Text] / M.M. Cortese-Krott, M. Kelm // *Redox Biology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 251-258.
148. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases [Text] / L. Bjermer [et al.] // *Respir Med*. – 2014. – Vol.108, №6. – P.830-841.
149. Determination the Alveolar of Nitric Oxide in Exhaled Air: Procedur and Reference Values for Healthy Persons [Text] / A.M. Fortuna [et al.] // *Arch Bronconeumol*. – 2009. – Vol. 45. – P. 143-147.
150. Di Fazio, I. Predictive role of single disease and their combination on recovery of balance and gait in disabled elderly patients [Text] / I. Di Fazio, S. Franzoni, G.B. Frisoni // *J Am Med Dir Assoc*. – 2006. – Vol.7, №4. – P. 208-211.
151. Donohue, J.F. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates [Text] / J.F. Donohue, N. Jain // *Respiratory Medicine*. – 2013. – Vol.107, №7. – P.943-952.
152. Effect of enalapril on exhaled nitric oxide in normotensive and hypertensive subjects [Text] / H. Sumino [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol.36, № 6. – P. 934-940.

153. Effects of atopy and rhinitis on exhaled nitric oxide values-a systematic review [Text] / D. Linhares [et al.] // Clin Transl Allergy. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 8.
154. Epidemiology of adult asthma in Asia: toward a better understanding [Text] / W.J. Song [et al.] // Asia Pac Allergy. - 2014. – Vol.4, № 2. – P.75-85.
155. Evora, P.R.B. An open discussion about endothelial dysfunction: is it timely to propose a classification? [Text] / P.R.B. Evora // International Journal of Cardiology. – 2000. – Vol. 73, №3. – P. 289-292.
156. Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Diseases: A Comprehensive Review [Text] / P.J. Barnes [et al.] // Chest. – 2010. – Vol.138. – P.682-692.
157. Exhaled nitric oxide measurement: clinical application and interpretation [Text] / D.R. Taylor [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 817-827.
158. Exhaled NO: Determinants and Clinical Application in Children With Allergic Airway Disease [Text] / H.B. Kim [et al.] // Allergy Asthma Immunol Res. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P.12-21.
159. Feletou, M. Endothelium-dependent hyperpolarizations: past beliefs and present facts [Text] / M. Feletou, P.M. Vanhoutte // Annals of Medicine. – 2007. – Vol. 39, № 7. – P. 495-516.
160. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text] / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // Nature. – 1980. – Vol. 288, № 5789. – P.373-376.
161. Forstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function [Text] / U. Forstermann, W.C. Sessa // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 829-837.
162. Fractional Exhaled Nitric Oxide: Comparison Between Portable Devices and Correlation With Sputum Eosinophils [Text] / S. Yune [et al.] // Allergy Asthma Immunol Res. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 404-408.
163. GINA. Global strategy for asthma management and prevention: Global Initiative for Asthma (GINA) [Text]. – 2006.

164. GINA. Global strategy for asthma management and prevention: Global Initiative for Asthma (GINA) [Text]. – 2008.
165. GINA. Global strategy for asthma management and prevention: Global Initiative for Asthma (GINA) [Text]. – 2014.
166. GINA. Global strategy for asthma management and prevention: Global Initiative for Asthma (GINA) [Text]. – 2016.
167. Gupta, N. Correlation of exhaled nitric oxide and atopic status: A cross-sectional study in bronchial asthma and allergic rhinitis [Text] / N. Gupta, N. Goel, R. Kumar // Lung India. – 2014. – Vol. 31, № 4. – P.342-347.
168. High blood pressure, antihypertensive medication and lung function in a general adult population [Text] / E. Schnabel [et al.] // Resp Res. – 2011. – Vol. 12. – P. 50.
169. Hypertension and Asthma: A Comorbid Relationship [Text] / S.C. Christiansen [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. - 2016.- Vol.4,№1.- P.76-81. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.009. Epub 2015 Sep 3.
170. Kang, K.T. Endothelium-derived Relaxing Factors of Small Resistance Arteries in Hypertension [Text] / K.T. Kang // Toxicol Res. – 2014. – Vol.30, № 3. – P.141-148.
171. Katusic, Z.S. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind [Text] / Z.S. Katusic, S.A. Austin // European Heart Journal. – 2014. – Vol.35. – P. 888-894.
172. Lee, H. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions [Text] / H. Lee, S.T. Truong, N. Wong // Respiratory Medicine. – 2012. – Vol.106, № 7. – P.948-953.
173. Lim, K.G. The Use of Fraction of Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Practice [Text] / K.G. Lim, C. Mottram // Chest. – 2008. – Vol. 133, № 5. – P.1232-1242.
174. Matheson, M.C. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M.C. Matheson, G. Benke, J. Raven // Thorax. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 645-651.

175. Mattila, J.T. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns [Text] / J.T. Mattila, A.C. Thomas // Front Immunol. – 2014. – Vol.9, №5. – P.478.
176. Multimorbidity and Blood Pressure Control in 37 651 Hypertensive Patients From Danish General Practice [Text] / M.S. Paulsen [et al.] // Am J Hypertens. – 2012. – Vol. 2.- e004531. doi: 10.1161/JAHA.112.004531.
177. Munakata, M. Exhaled Nitric Oxide (FeNO) as a Non-Invasive Marker of Airway Inflammation [Text] / M. Munakata // Allergology International. – 2012. – Vol. 61, is. 3. – P. 365-372.
178. Nair, P. Updaty on clinical inflammometry for the management of airway disease [Text] / P. Nair // Can Respir J. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P.117-120.
179. Neuronal Nitric Oxide Synthase and Human Vascular Regulation [Text] / N. Melikian [et al.] // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 256-262.
180. Nitric oxide, Oxidative stress and p66^{Shc} Interplay in Diabetic Endothelial Dysfunction [Text] / M. Alessandra [et al.] // Biomed Research International. – 2014. – Vol. 1. – P.16.
181. O'Connor, D.M. Nitric oxide synthase gene therapy: progress and prospects [Text] / D.M. O'Connor, T. O'Brien // Expert Opin Biol Ther. – 2009. – Vol. 9, № 7. – P.867-878.
182. Physical activity on endothelial and erectile dysfunction: a literature review [Text] / L.A. Leoni [et al.] // Aging Male. – 2014. – Vol. 17, № 3. – P. 125-130.
183. Pijnenburg, M.W.N. Towards better treatment of childhood asthma: inflammometry with exhaled nitric oxide [Text] / M.W.N. Pijnenburg. – 2006. – URL:[Http://hdl.handle.net/1765/7835](http://hdl.handle.net/1765/7835) (дата обращения 6.02.2016)
184. Role of exhaled nitric oxide as a predictor of atopy [Text] / K.M. Romero [et al.] // Respiratory Research. – 2013. – Vol. 14. – P. 48-52.
185. Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases [Text] / I. Dolgusheva [et

- al.] // J. Hypertens.- 2015.- Vol. 33 (Suppl.1).- P.e92-93. doi: 10.1097/01.hjh.0000467600.09175.5a.
186. Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide null mice [Text] / M. Tsutsui [et al.] // Journal of Pharmacological Sciences. – 2015. – Vol. 127, № 1. – P.42-52.
187. Spotlight on immunological effects of reactive nitrogen species: When inflammation says nitric oxide [Text] / A. Predonzani [et al.] // World J Exp Med. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 64-76.
188. The effects of losartan and enalapril therapies on the levels of nitric oxide, malondialdehyde, and glutathione in patients with essential hypertension [Text] / G. Donmez [et al.] // Jpn J Physiol. – 2002. – Vol.52, № 5. – P. 435-440.
189. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland - Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz [Text] / M. Panek [et al.] // Respir Med.- 2016.- Vol. 112.- P.31-38. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.009. Epub 2016 Jan 20.
190. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services [Text]. – Washington, DC, US, 2006.
191. Thomas, D.D. Breathing new life into nitric oxide signaling: A brief overview of the interplay between oxygen and nitric oxide [Text] / D.D. Thomas // Redox Biol. – 2015. – Vol.22, №5. – P. 225-233.
192. Treuer, A.V. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) [Text] / A.V. Treuer, D.R. Gonzalez // Mol Med Rep. – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 1555-1565.
193. Varol, E. Arterial stiffness in patients with bronchial asthma; role of hypertension and antihypertensive drugs [Text] / E. Varol // Respir Med.- 2015.- Vol. 109,№ 11.- P.1490. doi: 10.1016/j.rmed.2014.06.012. Epub 2015 May 6.

194. Villanueva, C. Subcellular and cellular locations of nitric- oxide synthase isoforms as determinants of health and disease [Text] / C. Villanueva, C. Giulivi // *Free Radic Biol Med.* – 2010. – Vol. 46, № 3. – P. 307-316.
195. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy [Text] / Y. Zhang [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2011. – Vol. 301, № 3. – P.634-646.
196. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology [Text] / Y.H. Zhang [et al.] // *The Journal of Physiology.* – 2014. – Vol. 159, № 15. – P.3189-3200.