

Афанасьева Евгения Юрьевна

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

3.1.29. - пульмонология (медицинские науки)

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Приходько Анна Григорьевна

Официальные оппоненты:

Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор, г. Хабаровск

Кострова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом фармакологии, доцент, г. Благовещенск.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «23» декабря 2021 года в 09:00 часов на заседании объединённого диссертационного совета 99.0.062.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Бронхиальная астма (БА) до настоящего времени является серьёзной проблемой мирового масштаба в связи высокими затратами на лечение и недостаточным контролем над заболеванием, обусловленным многофакторностью причин обострения болезни (GINA, 2014). К факторам, способным инициировать обострение, наряду с респираторной инфекцией, бытовыми аллергенами, аэрополлютантами относят тяжёлую физическую нагрузку, холодный воздух (Wallace J., et al., 2010; Ueda K. et al., 2013; Kim J. et al., 2014). Всемирные исследования показали большую вариабельность течения бронхиальной астмы среди детского и взрослого населения разных стран, связанную с климато-географическими условиями проживания людей и сезонными тепло-влажностными колебаниями погоды (Verlato G, et al., 2002; Venero S.J. et al., 2002; Arnedo-Pena A. et al., 2013). В настоящее время установлена устойчивая тенденция к ухудшению состояния и увеличению частоты госпитализаций у больных с хроническими болезнями органов дыхания в сезоны высокой влажности и низких температур атмосферного воздуха (Перельман Ю.М., 2000; Б.Т. Величковский, 2005; Приходько А.Г., 2006; Хижняк Ю.Ю., 2009).

Избыточное либо пониженное абсолютное и относительное содержание паров воды в атмосферном воздухе существенно влияют на гомеостаз дыхательных путей, приводя к изменению в осмолярности, и как следствие, к окислительному стрессу, который может сопровождаться у высокочувствительных лиц бронхоспазмом, усилением клеточного воспаления, изменением секреции бронхиальной слизи (Brannan J.D., et al., 2003; Schwartz L., et al., 2008; Larsson J., et al., 2011). В то же время, до настоящего времени не существует единого мнения о патогенетических механизмах, формирующих повышенную осмотическую реактивность дыхательных путей у больных БА. Наименее исследован характер взаимоотношений между оксидативной реакцией клеток и воспалительными молекулярными каскадами, сопровождающими эту реакцию.

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

Степень разработанности темы исследования. Проведён анализ 252 источников мировой научной литературы. Особое внимание уделялось изучению

клинического течения осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой во взаимосвязи с патофизиологическими механизмами формирования и сезонными особенностями её проявления.

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

Задачи исследования:

1. Дать клинико-функциональную характеристику больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотические стимулы.
2. Определить особенности бронхиального воспаления у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей во взаимосвязи с клинико-функциональными параметрами достижения контроля заболевания.
3. Оценить закономерности динамики респираторных симптомов, вентиляционной функции легких и реактивности дыхательных путей на осмотический стимул при условии высокой и низкой влажности атмосферного воздуха (в контрастные сезоны года).
4. На совокупности полученных клинико-функциональных и биохимических данных разработать способы прогнозирования потери контроля болезни у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей и определить подходы к её коррекции.

Научная новизна. Новизна исследования заключается в полной сравнительной клинической и функциональной характеристике реактивности дыхательных путей на различные осмотические стимулы у больных БА. Показаны фенотипические особенности клинического течения болезни во взаимосвязи с характером клеточного бронхиального воспаления и процессами перекисного окисления липидов у больных БА с гиперреактивностью бронхов на гипо- и гиперосмотические стимулы. Определен вклад осмотической гиперреактивности дыхательных путей (ОГДП) в дальнейшие нарушения вентиляционной функции легких у больных БА. Показана роль мелких дыхательных путей в формировании регионарных дефектов вентиляции и повышенной воздухонаполненности лёгких. Впервые была изучена осмотическая гиперреактивность дыхательных путей в полярные по влажности сезоны с высокой и низкой влажностью атмосферного воздуха. Определена взаимосвязь сезонных флюктуаций реактивности и проходимости дыхательных путей с клиническим течением и

контролем над заболеванием. На основе полученных закономерностей доказана возможность прогнозирования потери контроля заболевания у больных БА в сезон высокой влажности воздуха на основе оценки реакции бронхов при бронхопровокационной пробе ингаляцией дистиллированной воды.

Теоретическая и практическая значимость работы. Показано, что для континентального, с чертами муссонного, климата Амурской области характерна высокая распространённость осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА, которая выявляется по комплексу респираторных симптомов, сопровождается ухудшением вентиляционной функции легких, гиперинфляцией, её зональной неравномерностью и снижением уровня контроля над заболеванием. По данным дискриминантного анализа результатов исследования предложены способ количественной диагностики региональных нарушений вентиляции с определением степени тяжести гиперинфляции, а также способ диагностики потери контроля заболевания у больных БА с осмотической реактивностью дыхательных путей.

В результате проведенных исследований разработан клинико-anamnestический тест по выявлению ОГДП, реализованный в программе для ЭВМ «Программа тестирования по выявлению чувствительности к влажности в облачном сервисе Google Forms» (Свидетельство о гос. регистрации №2020664755, зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 18.11.2020). Разработан и внедрён в практику «Способ прогнозирования недостижения контроля бронхиальной астмы у больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей» (пат. 2738567 РФ: А61В 5/091; опубл. 14.12.2020); зарегистрированы базы данных «Функция внешнего дыхания и воздухонаполненность легких у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции бронхов на гипоосмотический стимул» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622153 от 22.11.2019); «Функциональное состояние системы внешнего дыхания и реактивности гладкой мускулатуры бронхов на экологически обусловленные стимулы у больных бронхиальной астмой» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622206 от 28.11.2019).

С целью достижения контроля болезни, уменьшения реактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул улучшения проходимости мелких бронхов, снижения воспаления в сезон высокой влажности рекомендовано больным БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей применение экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций беклометазона дипропионата/формотерола фумарата в стабильной дозе.

Методология и методы исследования. Представленное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР (гос. регистрация №01201465957) и поддержано грантом Российского научного фонда (грант №14-25-00019). Объектом исследования служили 142 больных бронхиальной астмой, находившиеся под наблюдением в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) в период 2014-2018 гг. В основу выполненной работы положены принципы доказательной медицины, в соответствии с современными представлениями о фенотипах заболевания, особенностях клинического течения болезни и режимах противовоспалительной терапии БА. Исследование расширяет представление о клинико-функциональных особенностях течения бронхиальной астмы у лиц с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, способах выявления реактивности, сезонном характере её проявления с потерей контроля и ухудшением функции легких, возможных путях коррекции выявленных нарушений. Методологией работы предусматривалось всестороннее анкетирование больных, с применением специально разработанных скрининг анкет, использование широкого спектра функциональных, рентгенологических исследований с применением компьютерной томографии легких и построением трехмерных моделей, изучение ряда биохимических маркеров воспаления. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол №86/кд от 25.11.2014 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

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

хательных путей, определять тяжесть вентиляционных нарушений и прогноз потери контроля БА.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности определяется количеством включённых в исследование больных, репрезентативностью выборки, использованием в работе современных инструментальных методов исследования с соблюдением международных регламентирующих стандартов и требований, применением статистических программ обработки информации, а также количеством зарегистрированных объектов интеллектуальной собственности, публикаций, представленных в рецензируемых изданиях.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 34 печатных работы, в том числе 10 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, 1 статья индексируется в базе Scopus, а также 13 работ, индексируемых в базе Web of Science, получены свидетельства на 4 объекта интеллектуальной собственности (1 патент, 2 базы данных, 1 программа для ЭВМ).

Личный вклад автора. Разработан протокол исследования, составлена тематическая карта больного, проведены клинический осмотр, лечение обследованного контингента, анализ опросников и тестов, выполнены функциональные методы исследования. Самостоятельно проводилась статистическая обработка полученного материала. Результаты работы представлены в публикациях и докладах. Доля участия автора в сборе материала – 95%, в анализе полученных данных – 100 %.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокраще-

ний и списка литературы. Текст диссертации изложен на 166 страницах, содержит 18 таблиц, 41 рисунок. Список литературы включает в себя 252 источника: 68 отечественных и 184 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы (руководитель - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Ю.М. Перельман) и на базе отделения функциональной диагностики ДНЦ ФПД. Исследования проведены с учётом нормативных документов и разрешения локального Комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №86/кд от 25.11.2014г).

Дизайн работы включал общеклинические, биохимические и инструментальные методы исследования. Всем больным проводилось полное анкетирование посредством вопросника Asthma Control Test (АСТ) и специальных скрининг-анкет по выявлению и оценке клинических симптомов осмотической гиперреактивности дыхательных путей (Перельман Ю.М. и др., 2016). Для изучения вентиляционной функции легких (ВФЛ) выполнялась спирометрия с анализом параметров кривой «поток-объем» форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с последующим исследованием показателей на обратимость бронхиальной обструкции после ингаляции β_2 -адреномиметика (сальбутамол, 400 мкг). Оценку воздухонаполненности лёгких проводили методом общей плетизмографии («Power Cube BODY+», Гансхорн, Германия); компьютерной томографии лёгких на мультиспиральном компьютерном томографе «Activion 16» (Toshiba, Япония) в экспираторную и инспираторную фазы дыхания с применением метода трёхмерной волуметрии, зональной планиметрии и денситометрии. С целью выявления гипо- и гиперосмотической реактивности дыхательных путей выполнялись стандартные бронхопровокационные пробы ультразвуковой ингаляции дистиллированной водой (ИДВ) и гипертоническим раствором (4,5% NaCl) (ИГР). Спирометрический контроль осуществлялся перед началом провокации, на 1 и 5-й минутах восстановительного периода.

Основным критерием для постановки диагноза осмотической гиперреактивности дыхательных путей служило снижение $ОФВ_1$ более чем на 10% от исходного значения на первой минуте восстановительного периода и более чем на 15% от исходного значения на 5 минуте восстановительного периода (Перельман Ю.М. и др., 2016). С целью изучения бронхиального воспаления осуществлялся сбор индуцированной мокроты (ИМ), сбор конденсата выдыхаемого воз-

духа (КВВ) при помощи аппарата ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия). Проводился забор периферической крови из кубитальной вены. Микропрепараты ИМ изучали при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с подсчётом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Подсчитанное количество клеток выражали в процентах. В образцах КВВ и сыворотки крови определяли параметры оксидативного стресса.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ «Автоматизированная система диспансеризации» (Н.В. Ульянычев, 2014), Statistica 10.0 (StatSoft, Inc. 2011) Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

В исследовании приняли участие 142 пациента, европеоидной расы в возрасте от 18 до 62 лет. Больные, включённые в исследование, имели не менее одного года установленный диагноз лёгкой персистирующей (48,6%) и среднетяжёлой (51,4%) бронхиальной астмы, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA, 2019), Федеральным клиническим рекомендациям (2018). Преобладали пациенты со смешанной формой БА – 71,8%, имели неаллергическую форму 22,6%, аллергическую форму – 5,6%.

Результаты собственных исследований

Клинические и функциональные особенности осмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

Из 142 больных прошедших обследование, по результатам пробы с ИДВ гиперреактивность дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $-19,2 \pm 1,4\%$, положительная проба, ГРБ) была выявлена в 47,9% случаев (68 человек), в 43% случаев (61 человек) пациенты не реагировали (отрицательная проба) на стимул ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $-2,6 \pm 0,4\%$; $p < 0,00001$), в 6,3% (9 человек) регистрировался парадоксальный прирост показателей ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $6,5 \pm 2,6\%$) на ИДВ, у 2,8% (4 человека) наблюдался бронхоспазм на предварительную ингаляцию 0,9% раствора натрия хлорида.

В дальнейшем анализе клинических данных приняли участие только больные с положительной и отрицательной реакцией на пробу ИДВ (129 человек). Согласно скрининг-анкете по выявлению и оценке клинических симптомов осмотической гиперреактивности дыхательных путей при действии климатических факторов, больные с гиперреактивностью (ГРБ) и без гиперреактивности бронхов на ИДВ в период увеличения влажности воздуха активно предъявляли респираторные жалобы – более чем в 50% случаев. Пациенты с ГРБ на ИДВ чаще других испытывали эпизоды затруднённого дыхания и/или удушья

(64,7%; 41% соответственно, $\chi^2=6,35$; $p<0,05$), отмечали появление и усиление одышки при выполнении своей повседневной нагрузки (61,8%; 27,9%; соответственно, $\chi^2=13,55$; $p<0,01$), а также слышимых хрипов из груди (50%; 31,1%; соответственно, $\chi^2=7,4$; $p<0,01$) и чаще нуждались в дополнительном приёме бронхолитика (63,2%; 37,7%; соответственно, $\chi^2=7,4$; $p<0,01$). Реже всего во влажный летний период они отмечали появление заложенности носа и слизистого отделяемого из носа (насморка). В группе с ГРБ прослеживалась тесная связь между количеством полученных баллов в процессе скрининг-анкетирования больных в летний период времени с базовым значением $\Delta\text{ОФВ}_1$ (% , долж.) ($r=-0,45$; $p=0,0486$).

Клинические проявления раздражения дыхательных путей при выполнении пробы с ИДВ повторяли ощущения, которые испытывали больные в натуральных условиях. Больные с ГРБ на ИДВ имели более выраженные нарушения ВФЛ (рисунок 1), достоверно более низкий уровень контроля над БА (АСТ) по отношению к больным без ГРБ на ИДВ ($15,6\pm 0,6$ и $18\pm 0,5$ баллов; $p=0,0041$, соответственно). У данных больных была найдена тесная связь между АСТ и степенью ответа бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на пробу ИДВ ($r=-0,74$; $p=0,0038$).

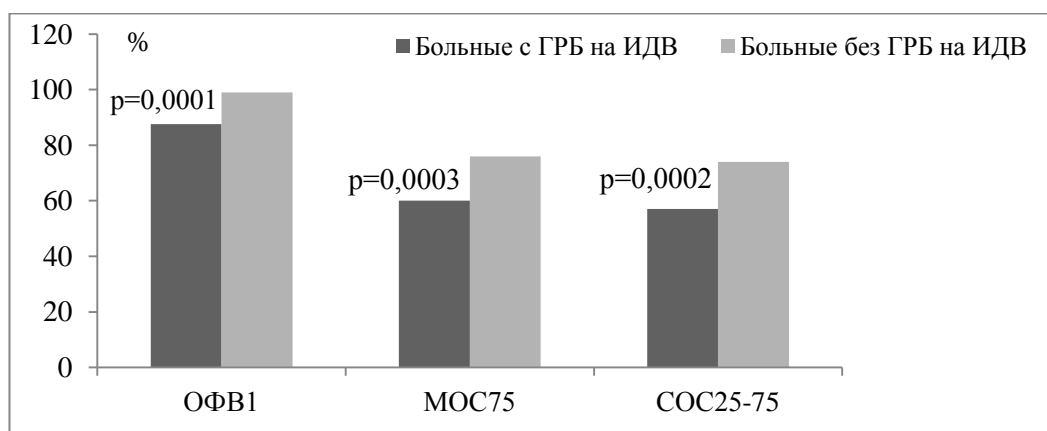


Рисунок 1 – Сравнительная характеристика показателей ВФЛ у больных БА.

Для того чтобы оценить воздействие низкой влажности окружающей среды на дыхательные пути больного БА (например, в зимний период времени, при физической нагрузке) была проведена бронхопровокационная проба с ингаляцией гипертонического (4,5%) раствора натрия хлорида (ИГР), которая является по механизму действия гиперосмотической. Из всей совокупности обследованных больных БА 34,5% (49 человек) отреагировали на ИГР достоверным снижением параметров бронхиальной проходимости ($\Delta\text{ОФВ}_1 -17,1\pm 1,8\%$), у 53,5% (76 человек) отсутствовала реакция на стимул ($\Delta\text{ОФВ}_1 -2,4\pm 0,4\%$).

В натуральных условиях больные с ГРБ на ИГР, чаще больных без гиперреактивности на ИГР жаловались на воздействие как холодного (72%; 52%; соответственно, $\chi^2=6,86$; $p<0,01$), так и тёплого влажного атмосферного воздуха (47%; 37%; соответственно, $\chi^2=6,17$; $p<0,05$), особенно при выполнении физической нагрузки (57%; 26%; $\chi^2=10,7$; $p<0,01$). Во время проведения пробы с ИГР больные с ГРБ более чем в 50% случаев испытывали затруднённое дыхание. Как и больные с гиперреактивностью на ИДВ, пациенты с ГРБ на ИГР имели более низкие исходные значения параметров ВФЛ (рисунок 2), а также уровень контроля согласно АСТ ($16,6\pm 0,7$ и $18,6\pm 0,5$ баллов; соответственно, $p=0,0462$) по отношению к больным без ГРБ на данный стимул. Также для больных с ГРБ на гиперосмолярный стимул была характерна связь между количеством набранных баллов в летний период времени при увеличении влажности и степенью ответа бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на ИГР ($r=-0,65$; $p=0,0235$).

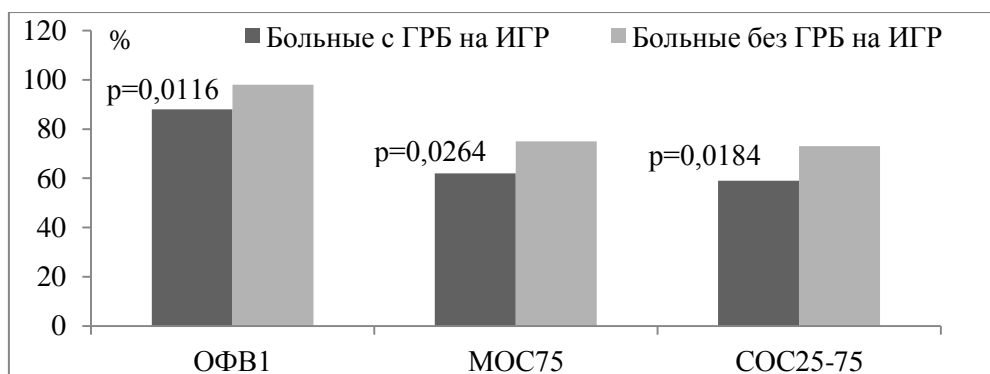


Рисунок 2 - Сравнительная характеристика показателей ВФЛ у больных БА

Поскольку больные как с гипо- так и гиперосмотической реактивностью испытывают примерно одинаковые симптомы при действии метеофакторов был проведён индивидуальный анализ полученных данных по выявлению взаимосвязи между реакцией бронхов на гипо- и гиперосмолярный стимулы. Из 129 обследованных больных БА у 28 (22%) была зарегистрирована гиперреактивность бронхов на оба стимула.

Как оказалось, у больных с сочетанной гиперреактивностью бронхов имелись более выраженные нарушения проходимости мелких бронхов, а также ответная реакция бронхов на стимулы была на 20% больше по отношению к больным с изолированной реакцией на триггеры ИГР и ИДВ (рисунок 3).

Таким образом, в 47,9% случаев была верифицирована ГРБ в ответ на действие гипоосмолярного стимула при пробе ИДВ, в 34,5% случаев – на гиперосмолярный стимул при пробе ИГР, в 22% имелась сочетанная реакция бронхов на оба триггера, что в совокупности составляло 63%.

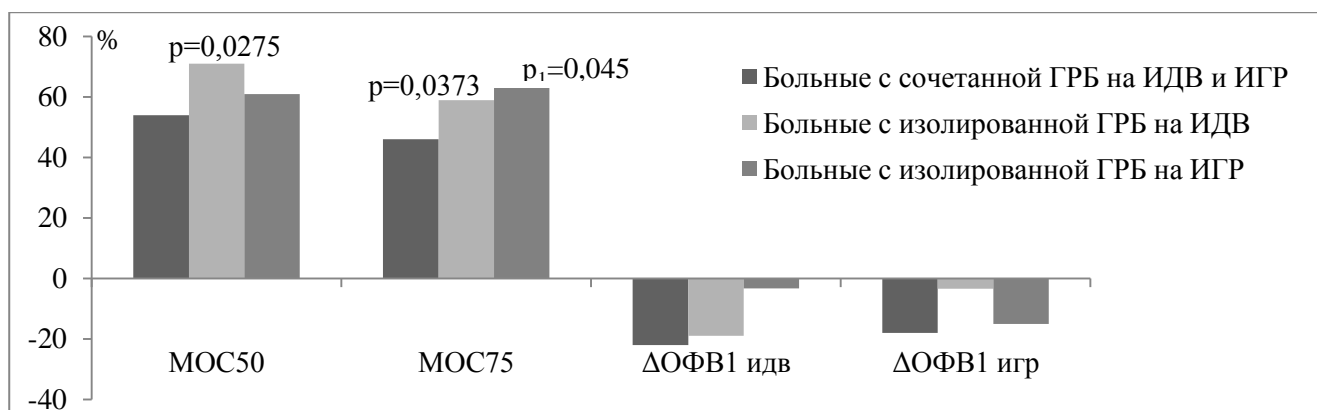


Рисунок 3 - Показатели ВФЛ у больных БА с сочетанной и изолированной реакцией бронхов на осмотические стимулы. Примечание: p - значимость различий показателей между группой больных с сочетанной и изолированной реакцией бронхов на пробу; p_1 - значимость различий между группами пациентов с изолированной реакцией на ИГР и на ИДВ

Для того, чтобы оценить надёжность клинического метода диагностики осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА, с использованием специальной скрининг-анкеты были рассчитаны чувствительность и специфичность каждого из респираторных симптомов, возникающих при контакте с высокой влажностью окружающего воздуха в натуральных условиях. Самая высокая чувствительность (88,4%) и специфичность (85,3%) была обнаружена для парной комбинации симптомов - «затруднённое дыхание» и «появление слышимых (дистанционные) хрипов при дыхании» при воздействии высокой влажности атмосферного воздуха.

Опираясь на полученные результаты, был разработан диагностический опросник, по выявлению ОГДП без применения инструментальных тестов. С целью эффективного использования данной технологии была разработана программа для ЭВМ «Программа тестирования по выявлению чувствительности к влажности в облачном сервисе Google Forms» (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2020664755 от 18.11.2020).

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

Было проведено изучение особенностей воздухонаполненности легких у больных БА с ОГДП во взаимосвязи с проходимостью и реактивностью дыхательных путей. Больным с разными типами реакции бронхов на ИДВ были выполнены бодиплетизмография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких методом трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии. У больных с ГРБ на ИДВ по отношению к больным без ГРБ ре-

гистрировались более выраженные нарушения ВФЛ на уровне мелких бронхов (МОС₅₀ 58,1±5,8 и 75,5±2,2%; p=0,016; МОС₇₅ 47,5±5,9 и 63,3±4,1%; p=0,031, соответственно), а также значимое увеличение параметров воздухонаполненности легких по данным бодиплетизмографии: остаточного объёма легких (ООЛ) 153,2±12,5 и 127,5±4% (p=0,027) и соотношения ООЛ к общей ёмкости легких (ОО/ОЕЛ) 128,8±5,5 и 109,9±2,8% (p=0,015), соответственно.

При количественной оценке данных МСКТ методом трёхмерной волюметрии у больных с ГРБ на ИДВ были увеличены все показатели экспираторной воздухонаполненности (ЭВ) отдельно левого (л) легкого, правого (п) легкого, а также обеих легких (ЭВ₂) (таблица 1). При анализе плоскостных параметров по результатам компьютерно-томографической планиметрии и денситометрии у этих больных зарегистрированы значительные зоны гиперинфляции в средних (ЭП₂, Эл₂, ЭПП₂, ЭГЛ₂) и нижних отделах легких (ЭП₃, Эл₃, ЭПП₃, ЭГЛ₃).

Таблица 1 - Показатели трёхмерной волюметрии, планиметрические экспираторные (ЭП) и относительные экспираторно-инспираторные (ЭГП) (M±m)

Показатели	С ГРБ на ИДВ	Без ГРБ на ИДВ	Значимость
ЭВ _п , vox.	253±46,0	162±20,8	p ₁ =0,031
ЭВ _л , vox.	273±43,3	139±15,9	p=0,026
ЭВ ₂ , vox.	526±91,8	302±35,8	p=0,044
ОВ ₂ , %	13,1±2,6	9,1±1,0	p=0,042
ЭП ₁ (pix)	116±16 p ₂ =0,0003	92±10 p ₂ =0,0001	p>0,05
ЭП ₂	256±25 p ₄ =0,011	184±16 p ₄ =0,0008	p=0,015
ЭП ₃	375±31 p ₃ =0,00001	273±22 p ₃ =0,00001	p=0,009
ЭЛ ₁ (pix)	110±14 p ₂ =0,0008	83±9 p ₁ <0,05	p>0,05
ЭЛ ₂	235±29	149±15 p ₁ <0,001	p=0,005
ЭЛ ₃	292±38 p ₁ <0,001; p ₃ =0,0001	179±19; p ₁ <0,001; p ₃ =0,0001	p=0,003
ЭГП ₁ (%)	27±3	20±2	p>0,05
ЭГП ₂	31±3	23±2 p ₄ =0,013	p=0,012
ЭГП ₃	39±3 p ₃ =0,0013	30±2 p ₃ =0,0028	p=0,018
ЭГЛ ₁ (%)	28±3	19±2	p=0,009
ЭГЛ ₂	31±3	20±2 p ₁ <0,001	p=0,003
ЭГЛ ₃	37±4; p ₃ =0,043	26±3; p ₁ <0,001; p ₃ =0,027	p=0,017

Примечание: p - достоверность различий показателя между больными с ГРБ на ИДВ и без ГРБ на ИДВ, p₁ - между правым и левым лёгким; p₂ - достоверность различий показателя между верхней и средней зоной лёгкого; p₃ - между верхней и нижней; p₄ - между средней и нижней зоной.

Корреляционный анализ показал взаимосвязь индекса относительной суммарной воздухонаполненности (ОВ₂) легких со степенью реакции бронхов

($\Delta\text{ОФВ}_1$) на пробу ИДВ ($r=-0,58$; $p=0,012$), а ЭВ_2 с выраженностью реакции бронхов на ИДВ на уровне дистальных бронхов $\Delta\text{МОС}_{50}$ ($r=-0,53$; $p=0,023$). Из этого следует, что в генезе гиперинфляции лёгких важны как исходный уровень проходимости мелких бронхов, так и степень их ответа на осмотический стимул.

С целью разработки критерия целенаправленного отбора больных с ОГДП для выполнения МСКТ методом трёхмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии, был проведён анализ показателей воздушнонаполненности легких, измеренных при бодиплетизмографии, персонально у каждого больного с ОГДП. Выявлено, что эти пациенты имеют отличия по объёмным показателям. Учитывая эти данные, при помощи дискриминантного анализа построено уравнение:

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

где $\Delta\text{МОС}_{50(\text{бл})}$ – изменение величины после применения β_2 -агониста короткого действия (Δ , %), $R_{\text{eff ex}}$ – эффективное бронхиальное сопротивление на выдохе (% должной), ООЛ – остаточный объем легких (% должной). Граничное значение (D) равно 99,31.

Исследование маркеров бронхиального воспаления и оксидативного стресса у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

С целью определения вклада бронхиального воспаления и оксидативного стресса в формирование осмотической гиперреактивности бронхов был проведён анализ клеточного состава мокроты и продуктов перекисного окисления липидов (неокисленных липидов, диенов, кетодиенов) в КВВ и сыворотке крови, а также гидроперекисей липидов, церулоплазмина в крови у больных БА с реакцией на гипо- и гиперосмолярные стимулы.

Анализ мокроты показал, что для больных с ГРБ на ИДВ характерен эозинофильный тип воспаления с превалированием нейтрофильного компонента. При этом было отмечено превалирование нейтрофильного компонента с увеличением уровня десквамации бронхиального эпителия у лиц с гиперреактивностью на пробу ИДВ (рисунок 4). Корреляционный анализ показал, что у больных с ГРБ на ИДВ высокий уровень эозинофилов имел тесную взаимосвязь с проходимостью мелких бронхов (МОС_{75}) ($r=-0,49$; $p=0,013$). У больных с ГРБ на ИДВ наоборот, базовое содержание нейтрофилов в мокроте коррелировало с исходным МОС_{50} ($r=-0,81$; $p=0,0079$), что свидетельствовало о вовлечении нейтрофильного сегмента гранулоцитов в воспаление и возможном их участии в дальнейшем ремоделировании дыхательных путей.

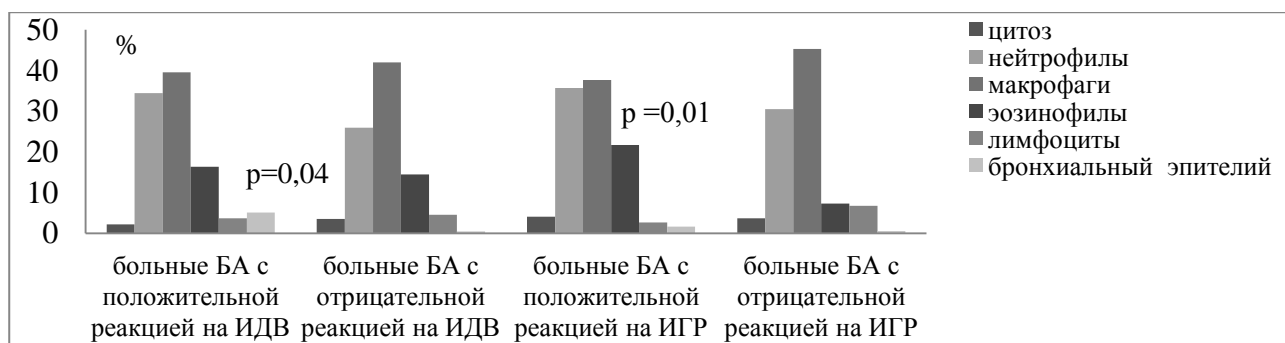


Рисунок 4 - Средние величины показателей клеточного состава индуцированной мокроты (%). Примечание: p - значимость различий между группами пациентов с положительной и отрицательной реакцией на пробу

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

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

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

Исследуя показатели оксидативного стресса в КВВ было получено, что у пациентов с ГРБ на ИДВ после пробы в образцах КВВ прослеживалось достоверное увеличение концентрации общих липидов (E_{206} с 0,24 до 0,31 нмоль/мл; $p=0,042$) и диеновых конъюгатов (E_{233} с 0,046 до 0,058 нмоль/мл; $p=0,004$). В группе пациентов с ГРБ на ИДВ были обнаружены значимые корреляционные связи между уровнем контроля заболевания (АСТ) и исходными концентрациями E_{233} ($r=-0,52$; $p=0,0147$), E_{278} ($r=-0,46$; $p=0,0364$), $E_{233/206}$ ($r=-0,44$; $p=0,045$); базовыми ОФВ_1 , МОС_{75} и концентрацией кетодиенов (E_{278}) после пробы с ИДВ ($r=-0,43$; $p=0,048$; $r=-0,45$; $p=0,0317$, соответственно); индексом $E_{233/206}$ перед пробой ИДВ и $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}$ ($r=-0,45$; $p=0,0364$) и $\Delta\text{МОС}_{50\text{ИДВ}}$ ($r=-0,42$; $p=0,0491$).

У больных с ГРБ на ИГР найдено более высокое содержание конъюгированных триенов после бронхопровокации по отношению к пациентам без ГРБ на ИГР (E_{278} 0,02 и 0,009 нмоль/мл; $p=0,048$). В группе больных с ГРБ на ИГР найдена взаимосвязь между степенью контроля БА (АСТ) и значением индекса $E_{278/206}$, рассчитанным после бронхопровокации ИГР ($r=-0,45$; $p=0,0313$).

При анализе межсуточной динамики исходных значений показателей перекисного окисления липидов в КВВ и сыворотке крови у больных БА с ОГДП

было выявлено двукратное увеличение продуктов перекисного окисления липидов в КВВ, базовых концентраций гидроперекисей липидов и церулоплазмينا в сыворотке крови (рисунок 5).

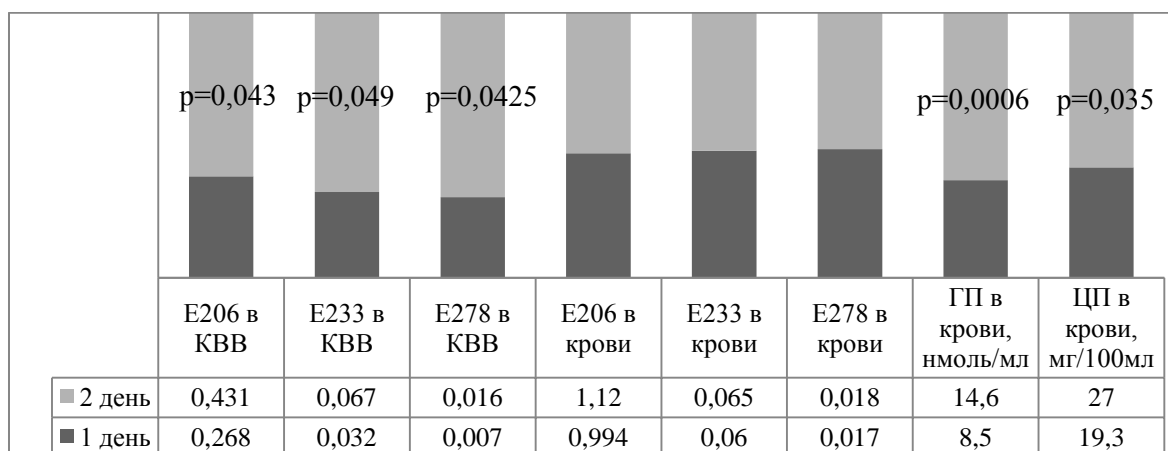


Рисунок 5 - Межсуточная динамика базовых средних значений показателей оксидативного стресса в КВВ и сыворотке крови у больных БА с ОГДП.

Примечание: ГП - гидроперекиси липидов, ЦП – церулоплазмин

Сезонные закономерности клинического течения осмотической реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

С целью изучения характера поведения ОГДП и особенностями влияния на неё относительной влажности окружающего воздуха было проведено двукратное обследование больных БА в сезоны года контрастные по влажности атмосферного воздуха: сезон с низкой (СНВ) менее 70% и высокой (СВВ) более 70% относительной влажностью атмосферного воздуха.

При анализе сезонной динамики ОГДП выявлено увеличение количества больных с ГРБ на ИДВ в сезон года с высокой влажностью и увеличение степени реакции на ИДВ. Из 82 больных обследованных, у 12 человек (14%) регистрировалась бронхоспастическая реакция на ИДВ ($\Delta\text{ОФВ}_1$ -14,4±1,3%) в период СНВ. В период СВВ наблюдалось увеличение числа лиц с чрезмерной реакцией бронхов на пробу ИДВ, которая определялась у 41 больного (50%) ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$) ($\Delta\text{ОФВ}_1$ -21,0±1,7%; $p=0,0154$). В месяцы с высокой влажностью окружающего воздуха пациенты с ГРБ на ИДВ имели более низкие значения показателей бронхиальной проходимости в сравнении с пациентами без ГРБ на ИДВ (ОФВ_1 79,3±1,9 и 99,5±3,4%; $p=0,0001$; МОС_{50} 47,8±2,5 и 76,3±4,5%; $p=0,0001$; МОС_{75} 40,3±2,5 и 63,8±5,4%; $p=0,0014$, соответственно). Также у больных с ГРБ на ИДВ в образцах мокроты в сезон года с высокой влажностью атмосферного воздуха на фоне высокой эозинофилии прослеживалось значимое увеличение количества нейтрофилов с 26,6±4,4 до 48,5±5,4%

($p=0,0004$). Клинически это сопровождалось увеличением частоты и тяжести респираторных симптомов, которые в 63% случаев были связаны с увеличением числа эпизодов затруднённого дыхания, в 74,5% – с усилением симптомов в ночное время, в 51,4% – с появлением слышимых дистанционных хрипов.

Оценивая годовую динамику параметров ВФЛ и уровень контроля заболевания у больных БА с ГРБ, было выявлено увеличение реактивности бронхов на гипоосмотический стимул в тёплый сезон года с влажностью окружающего воздуха более 70%. Кроме того, увеличение реактивности бронхов было отмечено в период года с температурой воздуха ниже 10°C, в эти же периоды ухудшался и контроль над заболеванием (рисунок 6).

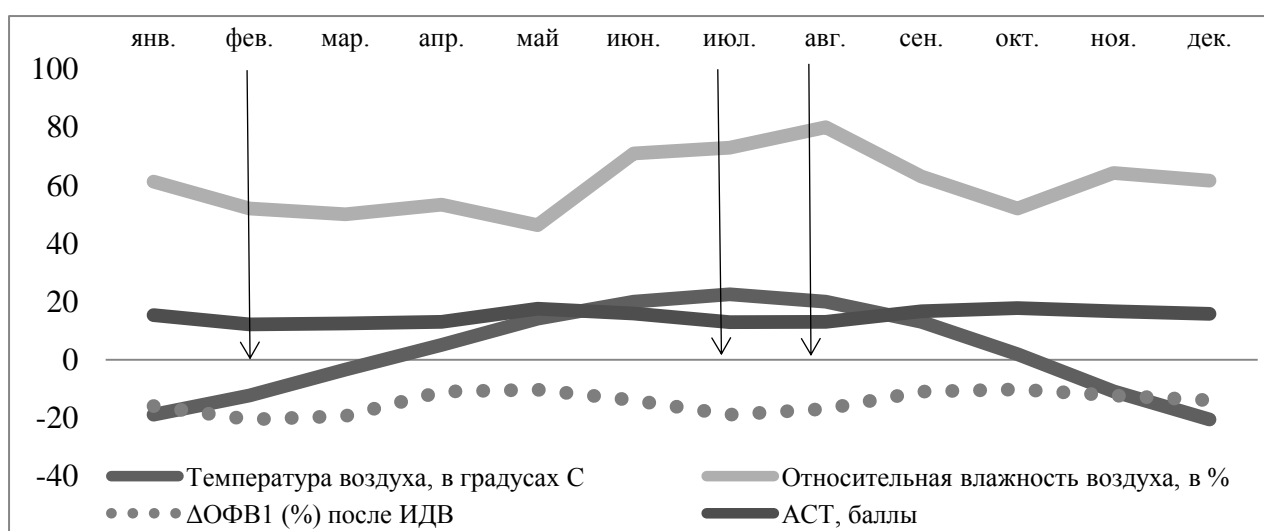


Рисунок 6 – Годовая динамика температуры (Т), относительной влажности (ОВ) атмосферного воздуха и реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}$) в ответ на пробу ИДВ у больных БА с ОГДП.

Самый низкий уровень контроля у больных БА с ОГДП зарегистрирован в июле-августе и феврале-марте, в эти периоды отмечался и максимально выраженный бронхиальный ответ на пробу ИДВ. При оценке изменения проходимости дыхательных путей (ОФВ_1 и СОС_{25-75}) на протяжении года первое ухудшение наблюдалось с ноября по февраль, в период понижения температуры и влажности окружающего воздуха; второе ухудшение проходимости бронхов регистрировалось с июня по август, в сезон начала высоких температур и относительной влажности атмосферного воздуха. Аналогичные изменения в этот период времени наблюдались по величинам $R_{\text{eff ex}}$ и ООЛ, измеренным при бодиплетизмографии (рисунок 7). Была выявлена обратная зависимость между среднегодовыми значениями уровня относительной влажности воздуха и базовым значением ОФВ_1 , $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}$ ($r=-0,63$; $p<0,05$; $r=-0,64$; $p<0,05$) и прямая вза-

имосвязь с ООЛ ($r=0,85$; $p<0,05$), а среднегодовые изменения $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}}$ с ОФВ_1 ($r=0,63$; $p<0,05$) и СОС_{25-75} , ($r=0,74$; $p<0,05$).

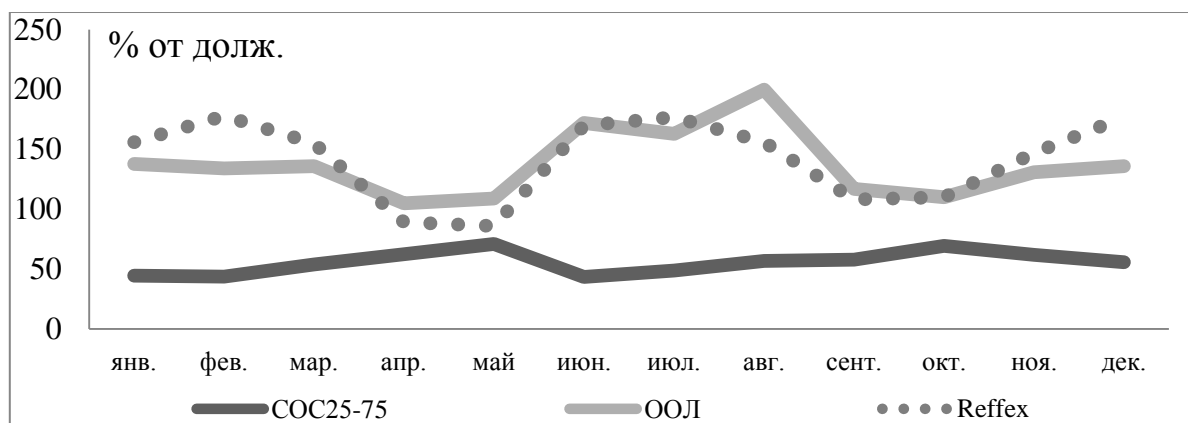


Рисунок 7 – Годовая динамика показателей СОС_{25-75} , ООЛ, R_{reffex} у больных БА с ОГДП.

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

$$D = -2,763 \times \Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИДВ}},$$

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

При величине D равной граничному значению дискриминантной функции в низкий сезон года или больше неё у больного БА с ОГДП в тёплый сезон года с высокой влажностью воздуха, прогнозируется потеря контроля над заболеванием. Рассчитаны чувствительность (84,8%), специфичность (81,8%), и точность прогнозирования (83,6%) потери контроля над бронхиальной астмой.

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

Так как у больных с ОГДП прослеживалось ухудшение проходимости мелких бронхов, увеличение воздухонаполненности и уровня нейтрофилов в мокроте, связанных с потерей контроля на БА, этим больным стандартная ба-

зисная противовоспалительная терапия (ИГКС/ДДБА) была заменена на экстрамелкодисперсный препарат беклометазон дипропионат/формотерол фу-марат (БДП/ФФ), с суточной дозой 200 мкг. Динамическое наблюдение за больными составило 12 недель и включало 3 визита. Через 12 недель терапии была получена положительная динамика клинической картины, уменьшение частоты клинических проявлений БА с полной регрессией некоторых из симптомов (ночного кашля, дистанционных хрипов), отсутствие необходимости в дополнительном приёме бронхолитика. Согласно результатам опросника АСТ на фоне лечения БДП/ФФ достоверно улучшался контроль БА по отношению к визиту 1. Если вначале терапии все пациенты имели результат АСТ ≤ 19 баллов (среднее значение $14,4 \pm 1,0$ баллов), то к 12 неделе АСТ составил в среднем $22,5 \pm 1,7$ баллов ($p=0,00001$). К моменту завершения лечения БДП/ФФ достоверно улучшилась проходимость дыхательных путей в сравнении с первым визитом (ОФВ₁ с $92,1 \pm 3,9$ до $102,1 \pm 3,4\%$; $p=0,0296$; МОС₅₀ с $66,5 \pm 5,8$ до $80,3 \pm 4,7\%$; $p=0,0078$; МОС₇₅ с $49,8 \pm 5,1$ до $66 \pm 4,2\%$; $p=0,0042$). Также наблюдалось уменьшение степени выраженности реакции бронхов (Δ ОФВ₁) в ответ на пробу ИДВ (с $-18,1 \pm 2,3\%$ до $-5,3 \pm 1,9\%$; $p=0,0001$). На фоне терапии происходило снижение количества эозинофилов в мокроте с $6,3 \pm 0,6\%$ до $2,3 \pm 0,3\%$ ($p=0,038$).

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

ВЫВОДЫ

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

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

3. Наличие осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА сопровождается увеличением воздухонаполненности легких, более вы-

раженным нарушением бронхиальной проходимости с преобладанием обструкции мелких дыхательных путей. Структурно-функциональные дефекты региональной вентиляции связаны с увеличением зон гиперинфляции и более значимыми нарушениями лёгочной вентиляции в средних и нижних зонах.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. С целью отбора больных БА с ОГДП для проведения количественной

оценки региональных нарушений, определения степени тяжести гиперинфляции методом МСКТ с применением трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии рекомендовано использовать дискриминантное уравнение:

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

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

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

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

Список печатных работ по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Приходько, А.Г. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с изолированной и сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, В.П. Колосов, Н.В. Ульянычев, С.В. Нарышкина, Е.Ю. Афанасьева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – №53. – С.36-41.

2. Афанасьева, Е.Ю. Клинико-функциональные особенности реакции дыхательных путей на ингаляцию гипертонического раствора у больных бронхиальной астмой / Е.Ю. Афанасьева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №58. – С.15-21.

3. Афанасьева, Е.Ю. Сравнительная характеристика клинических и функциональных особенностей формирования гипо- и гиперосмолярной реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №56. – С.8-13.

4. Пирогов, А.Б. Воспалительный паттерн слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, С.В. Зиновьев, Е.Ю. Афанасьева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.161, №4. – С.542-546.

5. Пирогов, А.Б. Воспалительно-клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, С.В. Зиновьев, Д.Е. Наумов, Е.Ю. Афанасьева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – №59. – С.8-15.

6. Пирогов, А.Б. Сравнительная оценка противовоспалительной эффективности терапии бронхиальной астмы комбинированными ингаляционными препаратами у больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, Е.В. Ушакова, Н.Л. Перельман, Е.Ю. Афанасьева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №72. – С.16-25.

7. Афанасьева, Е.Ю. Оценка эффективности применения беклометазона дипропионата/формотерола fumarата у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №72. – С.26-32.

8. Пирогов, А.Б. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстрамелкодисперсным бекламетазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Н.Л. Перельман, Е.Ю. Афанасьева [и др.] // Фарматека. – 2020. – Т.27, №10. – С.80-87.

9. Афанасьева, Е.Ю. Технология определения клинико-anamнестических маркеров холодовой и осмотической гиперреактивности дыхательных путей / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, В.П. Колосов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №78. – С.66-75.

10. Афанасьева, Е.Ю. Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №76. – С.19-26.

Публикации в иных журналах

11. Perelman, J.M. Relationship between Airway Hyperresponsiveness to Hy-

poosmolar Stimulus and Inflammation in Asthma / J.M. Perelman, A.G. Prikhodko, E.Y. Afanaseva [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2015. – Vol.119. – A1348.

12. Afanaseva, E.Y. Clinical-functional features of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with asthma / E.Y. Afanaseva, Ju.M. Perelman, A.G. Prikhodko [et al.] // European Respiratory Journal. – 2015. – Vol.46, suppl. 59. – PA2261.

13. Kolosov, V.P. Clinical features of airway hyperresponsiveness to hyperosmolar stimulus in asthma patients / V.P. Kolosov, E.Y. Afanas'eva, A.G. Prikhodko [et al.] // Respirology. – 2015. – Vol.20, suppl. 3. – P.14.

14. Borodin, E.A. Dynamics of lipid peroxidation in the exhaled breath condensate in healthy people during hypo- and hyperosmolar bronchial provocation test / E.A. Borodin, A.G. Prikhodko, L.G. Nahamchen, E.Y. Afanasyeva [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2016. – Vol.8, №14. – P.169-173.

15. Perelman, J.M. Inflammatory-cellular composition of the induced sputum (IS) and activity of leucocytes myeloperoxidase (MPO) in asthmatics with different airway response to hyperosmolar stimulus / J.M. Perelman, A.B. Pirogov, A.G. Prikhodko, S. Zinoviev, E.U. Afanaseva [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol.48, suppl. 60. – PA912.

16. Afanaseva, E.Y. Clinical-functional manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness in asthma patients / E.Y. Afanaseva, A.G. Prikhodko // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol.52, suppl. 62. – P.4163.

17. Perelman, N.L. Influence of controller therapy with extrafine beclomethasone/formoterol on the quality of life of asthma patients with cold and/or osmotic airway hyperresponsiveness / N.L. Perelman, A.G. Prikhodko, E.Y. Kochegarova, L.Y. Oshur, E.Y. Afanaseva // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54, suppl. 63. – PA2544.

18. Perelman, J.M. Correlation between the asthma control, bronchial inflammation and airway response to hypoosmotic stimulus / J.M. Perelman, E.A. Borodin, M.A. Shtarberg, A.G. Prikhodko, E.Y. Afanaseva [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54, suppl. 63. – PA4269.

19. Perelman, J.M. Efficiency of extrafine beclomethasone dipropionat/formoterol fumarate in asthma patients with cold and/or osmotic airway hyperresponsiveness (AHR)/ J.M. Perelman, A.G. Prikhodko, E.Y. Kochegarova, L.Y. Oshur, E.Y. Afanaseva // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54, – suppl. 63. – PA3722.

20. Perelman, J.M. Application of extrafine beclomethasone/formoterol to achieve asthma control in patients with cold and/or osmotic airway hyperresponsiveness / J.M. Perelman, A.B. Pirogov, A.G. Prikhodko, E.Yu. Afanaseva [et al.] //

Respirology. – 2019. – Vol. 24, suppl. 2. – P. 196-196.

21. Afanaseva, E.Yu. Study of lung inflation in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness / E.Yu. Afanaseva, J.M. Perelman, A.G. Prikhodko [et al.] // Respirology. – 2019. – Vol. 24, suppl. 2. – P. 195-195.

22. Афанасьева, Е.Ю. Клинико-функциональная характеристика реакции дыхательных путей на ингаляцию гипертонического раствора у больных бронхиальной астмой / Е.Ю. Афанасьева // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с междунар. участием). Благовещенск, 2015. – С. 57-61.

23. Афанасьева, Е.Ю. Клинико-функциональные особенности формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Е.Ю. Афанасьева // Материалы XVI региональной научно-практической конференции "Молодёжь XXI века: шаг в будущее". Благовещенск, 2015. – Т.1. – С. 90.

24. Пирогов, А.Б. Роль миелопероксидазы лейкоцитов бронхов в формировании осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, С.В. Зиновьев, Е.В. Ушакова, Е.Ю. Афанасьева // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с междунар. участием). Благовещенск, 2015. – С. 18-21.

25. Пирогов, А.Б. Клинико-функциональные и цитологические походы в оценке фенотипа бронхиальной астмы на основе реакции дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды и холодного воздуха / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, С.В. Зиновьев, Н.В. Ульянычев, Е.Ю. Афанасьева // Системный анализ в медицине (САМ 2016): материалы X междунар. научной конф. / под общей ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2016. – С. 101-104.

26. Афанасьева, Е.Ю. Эффективность применения беклометазона/формотерола у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, Е.Ю. Кочегарова [и др.] // Материалы VIII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с междунар. участием). Благовещенск, 2019. – С. 50-55.

27. Пирогов, А.Б. Клеточные эффекторы воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей при терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Е.В. Ушакова, Е.Ю. Афанасьева [и др.] // Материалы VIII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Даль-

него Востока (с междунар. участием). Благовещенск, 2019. – С. 55-59.

28. Перельман, Н.Л. Влияние базисной терапии бронхиальной астмы экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом на качество жизни больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / Н.Л. Перельман, А.Г. Приходько, Е.Ю. Кочегарова, Л.Ю. Ошур, Е.Ю. Афанасьева // Материалы VIII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с междунар. участием). Благовещенск, 2019. – С.45-49.

29. Пирогов, А.Б. Нейтрофильный компонент воспалительного паттерна бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей при терапии будесонидом/формотеролом / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Е.В. Ушакова, Е.Ю. Афанасьева [и др.] // Материалы VIII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с междунар. участием). Благовещенск, 2019. – С. 41-45.

30. Афанасьева, Е.Ю. Диагностика нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью бронхов / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько // Материалы XX региональной научно-практ. конф. "Молодёжь XXI века: шаг в будущее" в 3-х томах. Благовещенск, 2019. – С. 150-152.

31. Afanaseva, E.Y. Seasonal dynamics of osmotic airway responsiveness in patients with asthma / E.Y. Afanaseva, A.G. Prikhodko, J.M. Perelman // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 201. – A5642.

32. Afanaseva, E.Y. Seasonal fluctuations in lung function and asthma control in patients with airway osmotic hyperresponsiveness / E.Y. Afanaseva, A.G. Prikhodko, Ju.M. Perelman // European Respiratory Journal. – 2020. –Т. 56, suppl. 64. –С. 2652.

33. Prikhodko, A.G. Interrelationship of bronchial phagocytes with airway hyperresponsiveness to hyposmolar stimulus in patients with asthma / A.G. Prikhodko, A.B. Pirogov, E.Y. Afanaseva // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 203. – A4318.

34. Афанасьева, Е.Ю. Исследование воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью бронхов / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, А.В. Ильин // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с междунар. участием). Благовещенск, 2021. – С. 85-90.

Патенты на изобретения РФ, базы данных, программы ЭВМ

35. Функция внешнего дыхания и воздухонаполненность легких у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции бронхов на гипоосмотический

стимул: электронная база данных, Св-во о гос. регистрации № RU 2019622153, 22.11.2019 / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, Н.В. Ульянычев, А.В. Ильин, Л.Г. Нахамчен

36. Функциональное состояние системы внешнего дыхания и реактивности гладкой мускулатуры бронхов на экологически обусловленные стимулы у больных бронхиальной астмой: электронная база данных, Св-во о гос. регистрации № RU 2019622206, 28.11.2019 / Ю.М. Перельман, Н.В. Ульянычев, А.Г. Приходько, Л.Г. Нахамчен, Е.Ю. Афанасьева

37. Патент № RU 2738567 С1 Рос. Федерация. Способ прогнозирования недостижения контроля бронхиальной астмы у больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей / Е.Ю. Афанасьева, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, Л.Г. Нахамчен; опубл. 14.12.2020. Бюл. физ. и пат. дыхания. №35.

38. Программа тестирования по выявлению чувствительности к влажности в облачном сервисе Google Forms: программа для ЭВМ, Св-во о регистрации № RU 2020664755, 18.11.2020 / Н.С. Безруков, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько, Е.Ю. Афанасьева

Список основных сокращений

АСТ	Asthma Control Test
ВФЛ	вентиляционная функция легких
ГРБ	гиперреактивность бронхов
ИГР	ультразвуковая ингаляция аэрозоля гипертонического раствора натрия хлорида
ИДВ	ультразвуковая ингаляция аэрозоля дистиллированной воды
МОС ₅₀	мгновенная объёмная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	мгновенная объёмная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
ОГДП	осмотическая гиперреактивность дыхательных путей
ООЛ	остаточный объем легких
ООЛ/ОЕЛ	соотношение остаточного объема легких к общей емкости легких
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
СВВ	сезон года с высоким уровнем относительной влажности атмосферного воздуха
СНВ	сезон года с низким уровнем относительной влажности атмосферного воздуха
СОС ₂₅₋₇₅	средняя объёмная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ